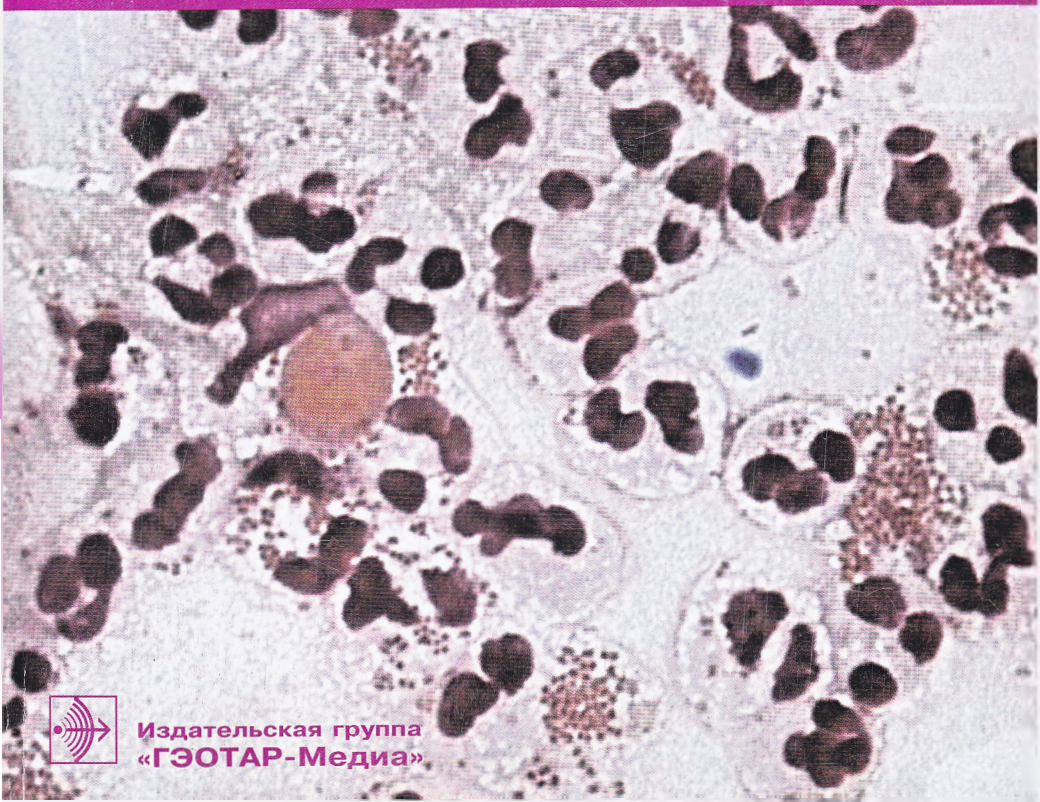


В.А. Молочков, А.Е. Гуцин

ГОНОРЕЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ



Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»

УДК 616.973
ББК 56.9
М75

Молочков В.А., Гушин А.Е.

М75 Гонорея и ассоциированные инфекции / В.А. Молочков, А.Е. Гушин.
— М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 208 с. : ил.
ISBN 5-9704-0199-4

Гонорея — классическое венерическое заболевание, которое в настоящее время очень часто ассоциируется с другими инфекциями, передающимися половым путем, а ее возбудитель *Neisseria gonorrhoeae* все чаще оказывается устойчивым к стандартной антимикробной терапии.

В книге обсуждаются проблемы эпидемиологии, патогенеза, классификации, клиники, диагностики и лечения гонореи. Большой раздел посвящен смешанной гонококковой инфекции и тактике врача при ее диагностике и лечении.

Книга рассчитана на врачей дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов, семейных врачей, андрологов.

УДК 616.973
ББК 56.9

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 5-9704-0199-4

© Коллектив авторов, 2006
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
ГЛАВА 1. Историческая справка	7
ГЛАВА 2. Этиология	9
ГЛАВА 3. Эпидемиология	15
ГЛАВА 4. Патоморфология и патогенез	27
ГЛАВА 5. Классификация	36
ГЛАВА 6. Клиническая картина (В.А. Молочков, В.И. Кисина)	39
6.1. Гонорея у мужчин	39
6.2. Гонорея у женщин	63
6.3. Экстрагенитальная и диссеминированная формы гонореи	69
6.4. Гонококковая инфекция у детей	75
ГЛАВА 7. Диагностика гонококковой инфекции.....	81
7.1. Лабораторная диагностика (Г.А. Дмитриев)	81
7.2. Топическая диагностика (М.Ф. Трапезникова, С.Б. Уренков, А.Ю. Есина)	97
7.3. Дифференциальная диагностика	113
ГЛАВА 8. Лечение	116
8.1. Этиотропная терапия	117
8.2. Патогенетическая терапия	127
ГЛАВА 9. Оценка эффективности лечения	137
ГЛАВА 10. Профилактика	139
ГЛАВА 11. Смешанная гонококковая инфекция (В.А. Молочков, В.И. Кисина, А.В. Молочков)	143
ГЛАВА 12. Некоторые аспекты реабилитационных мероприятий	185
Литература	192

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	— гиперчувствительность немедленного типа
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	— интерлейкин
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	— иммуноферментный анализ
кД	— килодальтон
КОЕ	— колониеобразующая единица
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
МЕ	— международная единица
МКБ-X	— Международная статистическая классификация десятого пересмотра
НГУ	— негонококковый уретрит
НИФ	— реакция непрямой иммунофлюоресценции
ПИФ	— реакция прямой иммунофлюоресценции
ПТ	— переходные тельца
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНГА	— реакции непрямой гемагглютинации
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ФНО-α	— фактор некроза опухолей- α
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЭТ	— элементарные тельца
С	— комплемент
СД	— кластер дифференцировки
HLA	— антигены лейкоцитов человека
HSP	— белок теплового шока
Ig	— иммуноглобулины
LOS	— липополигосахарид
MOMP или OMP-1	
(Major Outer Membrane Protein)	— основной протеин наружной мембраны

ВВЕДЕНИЕ

Гонорея — частая и трудно контролируемая социально значимая бактериальная инфекция, передаваемая почти исключительно половым путем.

Ежегодно поражая во всем мире до 60 млн человек (Ison C.F., Martin I.M., 2002) и являясь, по образному выражению J.M. Zenilman (1998), «болезнью неблагополучия», гонорея характеризуется весьма неравномерным распределением: в менее развитых странах ее уровень выше, чем в индустриально развитых. При этом в любой стране гонореей чаще болеют люди, находящиеся на нижней ступени социально-экономической лестницы.

Точная частота гонококковой инфекции трудно определима из-за недостатка средств на противоэпидемические мероприятия и тщательную регистрацию ее в странах, где она в наибольшей степени концентрируется, а также из-за лечения больных гонореей в неспециализированных структурах, самолечения и недовыявления этой инфекции в связи с недостаточным использованием культуральных методов диагностики. Именно с недостаточным контролем за гонококковой инфекцией в слаборазвитых странах связано отмечаемое во всех регионах мира увеличение числа штаммов возбудителя, продуцирующих β -лактамазу, обуславливающую устойчивость возбудителя к пенициллинам, а также нарастание в общей структуре гонореи вялотекущих, осложненных, многоочаговых форм заболевания.

В Европе на протяжении XX века уровень заболеваемости гонореей претерпевал существенные изменения. Резкий послевоенный спад в 50-е годы, связанный с появлением в арсенале медиков пенициллина, сменился подъемом в период «сексуальной революции» 1960-х годов с пиком заболеваемости в конце 1970-х годов. Затем, после появления СПИДа и кампаний, проводившихся в разных странах по пропаганде безопасного секса, произошел резкий спад заболеваемости гонореей, сравнимый с уровнем инфекции после начала применения пенициллина, который продолжался вплоть до середины 1990-х годов, после чего заболеваемость гонореей во многих странах Евросоюза вновь стала увеличиваться.

По иному складывалась эпидобстановка в странах СНГ, в том числе в Российской Федерации, где заболеваемость гонореей является стабильно высокой с начала 1990-х годов. Распространению гонореи во

многим способствовала сложившаяся в России неблагоприятная экономическая и демографическая ситуация со снижением социально-экономического уровня жизни населения, созданием рынка интимных услуг, наличием неконтролируемых миграционных потоков населения. Все это существенно затрудняет контроль над распространением гонококковой инфекции. Существенным препятствием в его осуществлении является отсутствие возможности применения современных методов выявления и типирования *N.gonorrhoeae* и обусловленная этим невозможность контроля путей распространения инфекции из-за отсутствия штаммовой идентификации. Это «сводит на нет» проводимые в нашей стране санитарно-эпидемиологические и лечебные мероприятия, приводит к неконтролируемому распространению гонококковой инфекции.

Сложившаяся неблагоприятная ситуация по гонококковой инфекции может быть изменена лишь при проведении адекватных противоэпидемических мероприятий. В этой связи высокая частота ассоциации *N.gonorrhoeae* с возбудителями других мочеполовых инфекций диктуют необходимость разработки новых, более совершенных подходов к диагностике, лечению и профилактике не только гонореи, но и ИППП в целом.

Решение этой задачи в нашей стране возможно лишь на основе использования колоссального научного и практического опыта, накопленного несколькими поколениями наших предшественников, в первую очередь таких корифеев отечественной и мировой венерологии, как И.М. Порудоминский и И.И. Ильин. В этой связи следует более критически относиться к наметившимся сегодня попыткам слепого копирования западной тенденции упрощенного подхода к диагностике и лечению уретрогенных ИППП в уповании на «чудодейственный» эффект антибактериальных препаратов.

Глава 1

Историческая справка

История гонококковой инфекции уходит в глубь веков. В Европе и арабских странах имеется множество упоминаний о данном заболевании, считавшемся «привилегией» мужчин, что отразилось на названии инфекции: (от *греч.*) *gonos* — семя, *rheo* — теку. Научные доказательства инфекционного происхождения гонококковой инфекции были получены в начале XIII века Михаилом Смокусом, в результате чего в ряде государств того времени были предложены меры ее профилактики.

В начале XV века в Европе свирепствовала эпидемия неизвестной до того времени болезни — сифилиса, что послужило причиной на протяжении последующих 300 лет считать все заболевания половой сферы (в том числе гонореею) одним из проявлений сифилитической инфекции. В 1767 году ошибочная гипотеза о единстве гонореи и сифилиса была подтверждена Д. Понтером, у которого после самозаражения гнойными выделениями от больного гонореей (на самом деле страдавшего гонореей и сифилисом) спустя определенное время развились клинические проявления обоих этих заболеваний.

Результаты эксперимента этого выдающегося ученого явились причиной доминирования ошибочной точки зрения о тождественности гонореи и сифилиса еще в течение более чем полувека. Хотя еще в начале XIV века Вирн, описывая сифилис, решительно отличал его от гонореи. В качестве самостоятельного заболевания гонорея была выделена в 1830 году благодаря прогрессивным экспериментальным исследованиям Ф. Рикора, доказавшего существование двух различных заболеваний: сифилиса и гонореи. Однако этот ученый отрицал инфекционную природу последней, и все уретриты рассматривал как катар слизистой оболочки вследствие химического или механического раздражения (по-

сле приема острой пищи, алкоголя, бурного полового акта, эндоуретральных манипуляций и т.д.).

До середины XVIII века объектом для изучения гонореи являлись только мужчины. С 1872 года Ниггератом были получены доказательства того, что подавляющее большинство воспалительных процессов матки, маточных труб и яичников являются следствием гонококковой инфекции, которая в течение длительного времени может протекать малосимптомно и приводить к тяжелым осложнениям.

Лишь в 1879 г. в окрашенных мазках из влагиалищного, уретрального и конъюнктивального отделяемого Альбертом Нейссером был открыт возбудитель гонореи, названный им гонококком — т.е. кокком, вызывающим гонорею. Он описал морфологические признаки, способы размножения гонококков и их типичное расположение в препаратах. Первые культуры гонококка были получены Leistikow и Löffler в 1882 году, а этиологическая роль этого возбудителя при гонорее была доказана Wittm в 1885 году.

В XIX веке рядом отечественных исследователей проводилось изучение различных аспектов гонококковой инфекции у мужчин и женщин. Однако в учебных пособиях по гинекологии того времени господствовало мнение о гонококковом воспалении влагалища и отсутствовали упоминания о вовлечении в патологический процесс верхних отделов половой и мочевыделительной системы женщин. В XX веке крупный вклад в изучение гонореи внесли отечественные венерологи и урологи Р.М. Фронштейн, В.Н. Хольцов, А.И. Васильев, И.М. Порудоминский, И.И. Ильин. Их концепция выделения свежей и хронической гонореи, использования при ведении больных гонореей мужчин и женщин методов топической диагностики (включая уретроскопию), а также комплексного лечения торпидной свежей и хронической гонореи не утратила своего значения и сегодня.

Глава 2

Этиология

Возбудитель гонореи — гонококк (*Neisseriae gonorrhoeae*) в соответствии с определителем Bergey (1997) входит в семейство *Neisseriaceae*, род *Neisseria*.

Гонококк относится к неподвижным неспорообразующим, оксидо-зо-каталазоположительным грамотрицательным аэробам. По форме гонококки сходны с кофейными зернами, сложенными вогнутыми сторонами. Длина их варьирует от 1,25 до 1,6 мкм, поперечник — от 0,7 до 0,8 мкм. Гонококки полиморфны: встречаются более мелкие и более крупные клетки, а также палочковидные формы. Они хорошо окрашиваются метиленовым синим, бриллиантовым зеленым и другими анилиновыми красителями, цитоплазма имеет осmieфильные включения.

Гонококки обычно размножаются путем поперечного деления. Располагаются как внутри, так и внеклеточно. Хотя расположение внутри сегментоядерных лейкоцитов характерно для них на всех этапах болезни, в период первых клинических проявлений они обнаруживаются преимущественно на поверхности эпителиальных клеток в виде парных кокков, реже — тетракокков, типичное же расположение внутри лейкоцитов выявляется сравнительно редко. Напротив, при обильном гнойном отделяемом доминируют внутриклеточные диплококки, однако по мере уменьшения остроты процесса число их вновь снижается и увеличивается количество гонококков на поверхности эпителиальных клеток.

При расположении гонококков внутри нейтрофилов может создаться впечатление, что большинство фагоцитированных нейтрофилами бактерий подверглось внутриклеточному лизису, однако это положение не бесспорно, поскольку имеются отдельные сведения о способности гонококков выживать и реплицировать в фагоцитах за счет нарушения регуляции образования каталазы и подавления активности эндо-

перекисей в фаголизосомах. Гонококки также могут находиться внутри трихомонад, при этом происходит только первая стадия фагоцитоза — захватывание, микробы не разрушаются, сохраняют жизнеспособность и могут быть источником рецидива гонореи.

Структура гонококков сходна с другими грамотрицательными бактериями и представлена: клеточной стенкой, цитоплазматической мембраной, цитоплазмой, состоящей из рибосомальных, полисомальных комплексов и нуклеоида. Гонококки, полученные непосредственно из отделяемого уретры, в отличие от гонококков, выращенных в культуре, имеют более толстую наружную стенку с большим количеством округлых образований разной величины и электронной плотности. Эти образования во многом могут определять биологические свойства гонококков. По химической природе внешний каплевидный слой гонококка представляет собой **эндотоксин**.

Еще в 1963 году D.S. Kellogg на основании морфологии колоний при росте *N.gonorrhoeae* на агаре описал четыре типа колоний этого возбудителя. Причем, маленькие выпуклые блестящие колонии T1 и T2 типа легко отличались от крупных уплощенных колоний T3 и T4 типа. Как сейчас установлено, маленькие колонии имеют пили (P+), а крупные колонии лишены их (P-).

Расположенные на поверхности вирулентных гонококков **пили**, или **фимбри** (волосы) — трубчатые нити, состоят из цепочек белковых субъединиц (молекулярная масса около 20 кД), остатков сахаров и фосфорной кислоты. Каждый пилевой филамент состоит из 10 тысяч идентичных белковых субъединиц — «пилина», который образует при полимеризации линейную структуру около 6 нм в диаметре и 1000–4000 нм в длину. Нарушение последовательности соединения субъединиц изменяет антигенные свойства гонококков (Tramont E. et al., 1981).

Пили обеспечивают инвазивность, видовую специфичность, а также характер локализации очагов поражения при гонорее. Как указывалось выше, среди описанных четырех типов колоний гонококков первые два являются пилированными и выделяются непосредственно от больных гонореей; вторые — не содержащими пилей, лабораторными.

Штаммы гонококков без пилей не вызывают уретрита у мужчин. Пилированные же гонококки более инфективны, более резистентны к

фагоцитозу и к бактерицидному действию сыворотки крови, чем непилерованные, и вызывают его классические проявления (Swasson J. et al., 1987). Гонококки способны переходить из непилерованной в пилерованную фазу и обратно в зависимости от того, экспрессируются ли гены пилей, что в свою очередь регулируется различными типами гонококковых протеинов (Taha M. et al., 1990).

Наружная мембрана гонококков содержит и другие поверхностные структуры. Прежде всего, это белки трех классов (протеин I, II, III) и липополисахарид, которые обуславливают индивидуальные особенности различных гонококков, идентифицируемые при типировании гонококковых штаммов (серотипирование) и являются важными факторами патогенности.

Протеин I (в настоящее время обозначаемый как *Por*) (молекулярная масса от 32 до 37 кД) — основной и всегда экспрессирующийся белок наружной мембраны гонококка — обуславливает устойчивость к бактерицидным факторам слизистых оболочек и антибиотикам, а также инвазивные свойства бактерий и их способность вызывать системные реакции. Антитела к нему вырабатываются в сыворотке крови и в секрете половых желез (Hicks C.B. et al., 1987). Сывороточные антитела обладают как бактерицидным, так и бактериостатическим действием. Каждый вид гонококка вырабатывает соответствующий антигенно-стабильный *Por*. Именно различия в структуре *Por*-белка положены в основу метода типирования клинических изолятов *N.gonorrhoeae* (Knapp J.S., Tam M.R., 1984). Поверхностный белок *Por* представлен в популяции *N.gonorrhoeae* двумя серологическими вариантами PIA и PIB, которые в свою очередь подразделяются на серотипы. В настоящее время описаны 26 PIA (от IA-1 до IA-26) и 31 PIB (от IB-1 до IB-31). По некоторым клиническим данным, PIA-штаммы чаще ассоциируются с десиминированной гонококковой инфекцией, тогда как для PIB-штаммов характерна мультирезистентность к широкому спектру антибактериальных препаратов — пенициллины, тетрациклины, фторхинолоны, макролиды (Tsunoe H. et al., 2001), что обусловлено снижением проницаемости клеточной мембраны за счет особенностей структуры *Por*-белка.

Протеин II класса, в настоящее время обозначаемый как *Opa*-протеин (молекулярная масса 24–28 кД), образует отдельную белковую фрак-

цию, называемую протеинами мутности или *Ора-протеинами* (от *англ. opacity* — мутность. Ор-колонии, содержащие клетки, экспрессирующие *Ора-протеин*, являются темными и зернистыми, т.е. непрозрачными). Они не всегда экспрессируются. Их считают первичными факторами вирулентности гонококков (обуславливают прикрепление гонококков к эпителию и ингибируют фагоцитарные реакции, а также способствуют лучшей адгезии гонококков друг с другом) (Novotny P., Caronley K., 1978).

Протеин III, в настоящее время обозначаемый как *RMP-протеин* (молекулярная масса 30–31 кД), всегда антигенно стабилен (Blake M.S. et al., 1989), слабо иммуногенен, но антитела к нему обладают способностью блокировать бактерицидные антитела, направленные на другие поверхностные антигены (ЛОС, протеин I). *RMP* тесно связан с *Por*, но значение этой ассоциации пока не определено.

Н.8-протеин. Моноклональные антитела, обозначаемые как Н.8, реагируют с поверхностными антигенами гонококков. У гонококков существует, по меньшей мере, два протеина, содержащих эпитоп, связывающий Н.8-моноклональные антитела. Один из них — липопротеин, содержащий пять несовершенных повторов Ala- Ala- Glu- Ala- Pro- в N-терминальном регионе и азуриноподобный фрагмент в С-регионе. Функция гонококкового азуриноподобного протеина неизвестна. Другой Н.8-протеин не содержит азурин и построен первично из 13 повторов Ala- Ala- Glu- Ala- Pro-. При выздоровлении от гонореи у человека образуются антитела к Н.8-протеинам, но их роль в патогенезе гонореи также неизвестна.

Главный Fe-регулирующий протеин (молекулярная масса 37 кД) является общим среди всех родов бактерий (Morse S.A. et al., 1988). Этот протеин важен для выживания микроорганизма. У больных с гонококковой инфекцией обнаруживают антитела к главному Fe-регулирующему протеину, но их роль в патогенезе гонореи также не изучена.

Гонококки синтезируют IgA₁-протеазу, распознающую как сывороточный, так и секреторный IgA₁. Существуют два генетически и биохимически различных варианта гонококковой IgA₁-протеазы, а также корреляция между ауксотипом, Por-серовпротеазой и классом IgA₁-протеазы, экспрессируемой определенным штаммом гонококка. IgA₁-про-

теаза действует внеклеточно и разрушает протеин-треониновые связи в тяжелых цепях иммуноглобулинов, а также расщепляет молекулу IgA₁ в шарнирной области. Это приводит к инаktivации антител, препятствующих адгезии, что облегчает прикрепление к рецепторам эпителиальных клеток, а также защищает бактерии от фагоцитоза, опосредованного антителами.

Стенка гонококка содержит также липопоолигосахарид (ЛОС). Он состоит из липида и прикрепленного к нему основного полисахарида, состоящего из ядра и терминальной цепи, соединенных фосфатными мостиками глюкозаминовых дисахаридных единиц, к которым прикреплены цепи жирных кислот. Отдельные виды гонококков могут образовывать до 6 вариантов ЛОС с молекулярной массой от 3 до 7 кД. ЛОС проявляет выраженные иммуногенные свойства. Главная часть молекулы ЛОС экспонирована на клеточной поверхности и ответственна за их вирулентность (Савельев Е.П., Петров Г.И., 1978). Основным пулом антител, синтезированных в организме, составляют Ig к ЛОС, которые обладают бактерицидным действием и определяют высокую серологическую активность гонококков.

Снижение проницаемости внешних структур бактериальной клетки является наименее специфичным механизмом устойчивости и, обычно, приводит к формированию устойчивости к нескольким группам антибиотиков одновременно. Указанный механизм устойчивости встречается практически среди всех грамотрицательных бактерий, в частности, *N.gonorrhoeae* реализует механизм изменений в белковой структуре пориновых каналов, которые приводят к затруднению транспорта антибиотиков через внешнюю мембрану микробной клетки.

В организме больного гонококки претерпевают L-трансформацию. Н. Спагре и соавт. (1972) выявляли ее в 12,8% случаев. В дальнейшем L-формы гонококков реверсируют в типичные формы возбудителя. Под влиянием антибиотиков гонококки могут быстро менять свойства и становиться грамположительными.

Гонококки — аэробны, хемоорганотрофны; для роста требуют свежеприготовленных влажных питательных сред с добавлением нативных белков крови, сыворотки или асцитической жидкости; широко используют безасцитные среды (например, среда КДС-1 с гидролизатом казе-

ина, дрожжевым аутолизатом и нативной сывороткой). Оптимальная рН для гонококка 7,2–7,4, температура — 37 °С. Гонококк не вызывает гемолиза на средах, не содержащих кровь; на средах с добавлением молока, желатина и картофеля не растет. На плотных питательных средах гонококки, содержащие в клеточной стенке протеин II, через 24 часа образуют слегка мутные бесцветные колонии, а гонококки, не содержащие протеин II, образуют круглые прозрачные колонии в виде капель росы (1–3 мм в диаметре) с ровными краями. На жидких питательных средах гонококки растут диффузно и образуют поверхностную пленку, оседающую на дно через несколько часов.

Биохимическая активность гонококков крайне низкая. Гонококки разлагают только глюкозу с образованием кислоты, измененные формы никогда не ферментируют ни одного углевода, продуцируют каталазу и цитохромоксидазу. Протеолитическая активность отсутствует, аммиака, сероводорода и индола не образуют.

Гонококки очень неустойчивы во внешней среде, что важно знать при заборе и транспортировке исследуемого клинического материала. Они чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов, особенно к солям тяжелых металлов, чувствительны к пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам, стрептомицину. Способность к синтезу β -лактамаз обусловлена R-плазмидой.

Новые молекулярно-биологические методы открывают возможности высокоточной детекции возбудителя гонореи и широкие перспективы генотипирования микроорганизмов, установления их чувствительности к широко используемым лекарственным препаратам, а также могут прогнозировать появление мутаций генов в популяции микробов.

Глава 3

Эпидемиология

Гонорея является широко распространенным социально-значимым заболеванием, которое часто ассоциируется с другими ИППП. Гонорея сопровождается серьезными осложнениями и последствиями, не всегда поддающимися эффективному лечению.

Понятие эпидемиология для гонококковой инфекции включает точный учет обстоятельств, при которых возникла инфекция, комплекс организационных мероприятий по ее профилактике, установлению факторов, способствующих передаче этой инфекции. Гонорея является заболеванием, наиболее ярко демонстрирующим, как именно социальные, поведенческие и демографические факторы оказывают влияние на эпидемиологию инфекционного заболевания (Penna G.O., 2000).

Заболеемость гонореей может быть снижена благодаря:

- предупреждению беспорядочных половых связей;
- быстрому удалению гонококков из организма инфицированных лиц путем ранней диагностики и лечения;
- выявлению половых партнеров и источников заражения, их обследованию;
- лечению выявленных больных.

Как указывалось выше, гонококковая инфекция в настоящее время распространена неравномерно: в менее развитых экономически странах ее уровень существенно выше, чем в индустриально развитых странах Запада. По данным В. Donovan (2000), наиболее высока заболеваемость гонореей у мужчин и женщин в странах Африки (57 и 67 на 1000 чел. населения соответственно), Южной и Юго-Восточной Азии (30 и 31), Латинской Америки и Карибского региона (27 и 29 соответственно). В этих странах она находится на стабильно высоком уровне и растет, несмотря на предпринимаемые усилия по контролю. При этом наиболь-

ший уровень заболеваемости гонореей отмечается среди проституток, гомосексуалистов и городской бедноты. Так, например, при обследовании 30 проституток в Бангладеш ИППП были выявлены в 84%, а гонорея — в 34% случаев (Rahman M. et al., 2000). Среди женщин, обратившихся по поводу прерывания беременности в Мозамбике, гонококковая инфекция была обнаружена в 31% случаев (Machungo F. et al., 2002).

После распада СССР рост гонореи имел место во многих бывших республиках Союза, однако в последующем в некоторых из них наметилась тенденция к снижению заболеваемости. Например, в Украине в 2000 году она снизилась по сравнению с 1994 годом на 104,6% и составила 52,7 на 100 000 населения.

В России беспрецедентный и практически неуправляемый рост заболеваемости гонореей, как и ИППП в целом, наметился в начале 1990-х годов. В 1987 году относительный показатель заболеваемости гонококковой инфекцией был равен 105 случаям на 100 000 населения; в 1993 году (на пике заболеваемости гонореей в России) он вырос до 232 на 100 000 населения, причем «у лиц молодого возраста» уровень заболеваемости достиг 1% (Борисенко К.К., 1999). После 1993 года официально констатировалось некоторое снижение заболеваемости, но в 2001 году вновь наметился ее рост до 102,2 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость гонореей в 2003 году составила 117 572 случая или 82,5 на 100 000 населения. Понятно, что данные официальной статистики не отражают истинного уровня заболеваемости¹, о чем косвенно свидетельствует обратное (по отношению к классическому) соотношение больных гонореей и сифилисом (1:2,4 вместо 6:1–8:1), а также высокий удельный вес клинически малосимптомных и асимптомных форм гонококковой инфекции, при наличии которых больные редко

¹ Под заболеваемостью гонореей подразумевается количество зарегистрированных больных в той или иной группе населения за определенный период времени. На нее влияет распространенность и частота случаев гонореи. Распространенность гонореи — это общее число больных, нуждающихся в лечении в данный момент на определенной территории. Частота гонореи включает в себя два понятия:

1. Истинную частоту — действительное число больных гонореей в стране, области, городе, какой-либо местности;
2. Частоту регистрации: число выявленных больных гонореей, состоявших на учете в медицинских учреждениях. Разность между истинным числом больных и частотой регистрации заболевания отражает число (резервуар) невыявленных больных гонореей.

обращаются за медицинской помощью. По сводным данным И.И. Маврова (2002), субъективно-асимптомные и торпидные формы гонореи у мужчин встречаются в 7,3–48,7%, у женщин — в 54–94% случаев.

Начиная с 1990-х годов, эпидемиологическая обстановка по гонорее в России стала представлять серьезную угрозу для здоровья жителей соседних северных стран. Так, из 1335 больных гонореей, зарегистрированных в период 1993–1998 годов Норвежской уведомительной системой по инфекционным заболеваниям (в подавляющем большинстве мужчин старше 30 лет), 28 (2,1%) заразились от российского партнера, а 0,7% были инфицированы в Финляндии — ближайшем соседе России.

Как указывалось в предисловии к этой книге, важной особенностью сложившейся в настоящее время неблагоприятной эпидемиологической обстановки по гонорее в России является то, что данные об ее уровне далеки от реальной картины, поскольку основываются лишь на официальных источниках. Без учета больных гонореей, выявляемых в многочисленных коммерческих медицинских организациях, которые их не регистрируют.

Одной из причин недостоверности данных об эпидемиологической ситуации в различных регионах и в стране в целом, препятствующей принятию адекватных организационных решений, также является отсутствие нормативных научно обоснованных алгоритмов обследования и ведения больных гонореей. В настоящее время в стране нет единого центра (органа), объединяющего усилия многочисленных организаций-производителей тест-систем, диагностикумов и ингредиентов, потребителей-лабораторий и диагностических центров, осуществляющих постановку реакций, а также специалистов, разрабатывающих новые способы детекции возбудителей ИППП (Дмитриев Г.А., 2005).

Проведению эффективных противоэпидемических мероприятий также серьезно препятствует отсутствие регионального мониторинга чувствительности *N.gonorrhoeae* к применяемым антибиотикам и их штаммовой идентификации.

Сегодня в мире разработана и применяется система серо- и генотипирования штаммов, основанная на биологических и иммунологических (A/S-типирование) характеристиках возбудителя. Штаммовое типирование и проведение системного мониторинга за резистентностью

гонококка к антибактериальным препаратам позволяет оценить эпидемиологическую картину распространения гонококковой инфекции и разработать стандартные методы ее диагностики, определяющие требования по проведению лабораторных процедур, а также разработать методы лечения гонореи с учетом регионального уровня чувствительности этого возбудителя.

В основу А/S-типирования положено определение типа питания (ауксотипа) и серотипа возбудителя. По потребности в элементах питания различают штаммы *N.gonorrhoeae*, требующие для своего роста присутствия аргинина (ауксотип А), пролина (ауксотип Р), аргинина гипоксантина и урацила (ауксотип АНУ) и не требующие специальных добавок (ауксотип NR). Серотип возбудителя обусловлен мозаичностью антигенных структур основного поверхностного белка *N.gonorrhoeae* **Protein I (Por I)** и определяется по взаимодействию моноклональных антител с антигенными локусами (петоями) этого белка.

В применяемом наиболее часто с этой целью анализе коаггутинации используют 6 протеинов IA-моноклональных антител и 6 протеинов IB-моноклональных антител, специфичных к различным локусам мембранного белка *Por I*. Поверхностный белок *Por I* представлен в популяции *N.gonorrhoeae* двумя серологическими вариантами (сероварами) PIA и PIB (Кнарр J.S., 1988), которые в свою очередь с помощью моноклональных антител разделяются на 26 серотипов PIA и 31 серотип PIB. Гонококки с PIA ассоциируются с диссеминированной гонококковой инфекцией, а с PIB — с мультирезистентностью к антибиотикам (Rice R.J. et al., 1986).

Путем ауксо- и серотипирования гонококки подразделяют более чем на 50 ауксотип/серовар (А/С) классов (Кнарр J.S. et al., 1987; Hook E.W. et al., 1989), и со временем их количество увеличивается. Изоляты А/С классов в популяции распределены неравномерно. Некоторые из них персистируют в ней месяцами, другие годами. Преобладание одного из них в данный момент во многом зависит от биологических особенностей вида гонококка и организма хозяина. Важной в эпидемиологическом отношении следует считать информацию о том, где и от кого произошло инфицирование: от проститутки, наркомана или туриста («импорт-путешественника»).

Как уже отмечалось, в настоящее время известно о существовании серьезных регионарных различий в устойчивости гонококков к антибиотикам. В 1967 году впервые в двух различных регионах мира почти одновременно появились штаммы гонококков, продуцирующие β -лактамазу (пеницилиназу), т.е. полностью устойчивые к пенициллину и ампициллину. Они были выделены в клиниках Англии, куда, как предполагается, были «импортированы» из Западной Африки, а также в США, куда больные попали с Филиппин. Как оказалось, продуцируемые этими штаммами β -лактамазы закодированы на малых плазмидах, идентичных плазмидам палочки инфлюэнцы. В дальнейшем штаммы гонококков, продуцирующие β -лактамазу, распространились в регионах, где широко развита проституция, и гонорея лечилась недостаточными дозами антибиотиков. В настоящее время во многих регионах Африки и Азии, а также США и Европы штаммы гонококков, продуцирующие β -лактамазу, встречаются с частотой от 50 до 80%. Не менее важное эпидемиологическое значение имеет распространение гонококков с опосредованной хромосомами лекарственной устойчивостью к пенициллину, тетрациклину и другим антибиотикам (Холмс К.К., 1993).

О том, как с помощью A/S типирования можно выяснять, каким образом гонококки попадают и распространяются в популяции, позволяют судить данные J.S. Knapp (1987). Автором при 12-недельном изучении эпидемиологической ситуации в г. Сиетле (США) в 490 изолятах от 390 больных гонореей было выделено 57 различных A/S классов гонококков. При этом у гетеросексуальных мужчин и женщин были выделены одни A/S классы (например, ANU/IA-I-1; ANU/IA-2), а у гомосексуалистов и мужчин бисексуалов — другие (например, Arg/IB-2; Proto/IB-20). Во время исследования одна разновидность гонококков (Proto/IB-3) не определялась до наступления 6-й недели исследования, а в течение последующих 2 нед была выделена от одной женщины, одного мужчины гомосексуалиста и 10 гетеросексуальных мужчин. На протяжении года эта разновидность являлась одной из доминирующих в городе. Как оказалось, она распространилась от женщины, имевшей за 2 месяца более 100 половых партнеров. Таким образом, доминирование данной разновидности гонококка в городе произошло благодаря

наличию у инфицированной женщины множества половых партнеров, а не в связи с биологическими особенностями возбудителя.

В последние годы для изучения распространения штаммов *N.gonorrhoeae* внутри сообщества, а также биологической идентификации половых партнеров применяют методику ДНК-типирования на основании генетической гетерогенности *porB* гена (Utero M. et al., 2003; Viseidi R.P. et al., 2000).

Ценность молекулярно-генетических методов диагностики гонореи возрастает и в связи с возможностью их использования для ПЦР-идентификации генов и мутаций, ответственных за антибиотикочувствительность *N.gonorrhoeae*. В настоящее время методом ПЦР может быть выявлена плаزمиды, ответственная за резистентность к тетрациклину (*tetM*), а также мутации, вызывающие снижение чувствительности гонококков к пенициллину и цефалоспорином (Torres M.J. et al., 1991).

По данным множества регионарных программ по надзору за антибиотикорезистентностью гонококков, проблема резистентности гонококков к антибиотикам в настоящее время чрезвычайно остра во всем мире. Так, в соответствии с результатами реализации программы по мониторингованию антимикробной резистентности гонококков в регионе Западного побережья Тихого океана (GASP), в странах этого региона регистрируется резистентность гонококков к пенициллину, спектиномицину, тетрациклину, фторхинолонам и цефалоспорином 3-го поколения. Особо настораживает полная неэффективность в странах этого региона фторхинолонов, а также нарастание частоты неудач при использовании в лечении гонореи пероральных цефалоспоринов 3-го поколения с повышением с середины 1990-х годов МИК цефтриаксона к *N.gonorrhoeae* в Сингапуре, Брунее, Китае, Южной Корее, Новой Зеландии, Австралии (ВОЗ, 1997). Результаты, полученные в ходе исследований, проводившихся в Нью-Йорке, штате Массачусетс и 30 других регионах США (GISP, 2003), свидетельствуют о том, что распространенность гонококков, резистентных к фторхинолонам, в популяции мужчин-гомосексуалистов в США скоро перейдет 5% барьер, т.е. уровень резистентности, рассматривающийся как критерий для изменения режима терапии. Поэтому в отсутствие определения чувствительности, фторхинолоны, при подтвержденной гонококковой инфекции у мужчин-гомосексуалистов в США, не используются.

По данным отечественных исследователей, в Смоленской области уровень лекарственной устойчивости штаммов *N.gonorrhoeae* оказался сопоставимым с таковым в развивающихся странах Юго-Восточной Азии: 79% выделенных культур *N.gonorrhoeae* были устойчивы к пенициллину, 96% — к тетрациклину (Страчунский Л.С. и др., 1999), а последующие исследования, предпринятые в ЦНИКВИ, продемонстрировали преимущественную (83%) принадлежность клинических изолятов *N.gonorrhoeae* из 13 регионов России к Р1В-серотипу с мультирезистентностью к пенициллину, тетрациклину, фторхинолонам (Кубанова А.А. и др., 2005). Преобладание Р1В-серовара гонококка (94,3%) с мультирезистентностью к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину отмечено, в частности, у больных в регионе Москвы и Московской области, в Хабаровске, Екатеринбурге (Колиева Г.Л., 2004; Припутневич Т.П., 2005).

Осуществление мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в нашей стране будет иметь не только важное эпидемиологическое и клиничко-диагностическое значение, но может также использоваться при разработке дифференциальных подходов к терапии гонореи и установлению причин неудач ее лечения.

В то же время нужно учитывать, что резистентность гонококков к антибиотикам редко возникает при высоком уровне медицинской помощи населению. В первую очередь это касается отпуска лекарств по рецептам, высокого уровня функционирования лабораторной службы, внедрения в практику диагностических стандартов выявления гонореи. Зарубежный опыт свидетельствует о том, что резистентные к антибиотикам гонококки быстро распространяются в популяции именно в странах с недостаточным уровнем медицинской помощи.

На распространение среди населения такой социально-значимой инфекции, как гонорея, оказывают влияние не только особенности самого возбудителя (в том числе его резистентность к противомикробным средствам в связи с их бесконтрольным приемом, самолечением, нерациональным лечением и т.д.), но также:

- демографические сдвиги с увеличением численности взрослого населения молодого возраста, в том числе одиноких лиц; повышение частоты разводов; продление периода половой активности населения;

- социальные катаклизмы (локальные войны, стихийные бедствия и т.д.);
- социально-экономические факторы (увеличение численности городского населения, увеличение свободного времени, международный туризм и т.д.);
- экономические условия: безработица, материальная необеспеченность, недоступность лекарственных средств из-за их высокой стоимости и т.д.;
- рискованное сексуальное поведение отдельных представителей общества; употребление наркотиков и злоупотребление алкоголем, проституция, гомосексуализм, наличие групп повышенного риска заражения (военнослужащие, моряки, беженцы, иммигранты, сезонные рабочие, туристы, криминальные элементы и т.д.).

Гонококковая инфекция часто выявляется среди лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь с частой сменой половых партнеров. Такие больные, как правило, не обращаются к врачу, что связано не только с мало- или субъективно бессимптомным течением гонореи, но и с особенностями психики — ослаблением самокритики, снижением интеллекта и т.д. (Мавров И.И., 2002).

По данным М.В. Яцухи и О.С. Мудренко (2002), особенно высока частота ИППП у женщин, занимающихся проституцией. Только у 2 (2,2%) из 100 обследованных в течение года не было диагностировано уrogenитальных заболеваний. При этом у не использовавших в качестве защиты от инфицирования презервативы было диагностировано 44 уrogenитальных заболевания, т.е. 4,4 на каждую; у 80,9% женщин, всегда применявших при сексе предохранительные средства, в течение года было обнаружено 1 или 2 заболевания, а у 16,2 — 3 или 4 заболевания.

Социальная значимость гонококковой инфекции обусловлена и неблагоприятным влиянием, которое она оказывает на демографические показатели, поскольку она существенно повышает частоту мужского и женского бесплодия.

Механизм передачи гонореи — контактный, путь — половой, крайне редко — бытовой. Заражение гонореей может быть прямым, когда гонококки передаются непосредственно от больного к здоровому человеку, и

непрямым, когда инфекция от больного человека к здоровому переносится посредством каких-либо предметов.

Источником заражения чаще всего является больной человек, страдающий хронической торпидной или бессимптомной формой гонореи, не знающий о наличии у него инфекции, практикующий частые половые связи с постоянной сменой половых партнеров и не использующий средств индивидуальной профилактики вензаболеваний (презервативы и т.д.). При этом обычно поражаются мочеполовые органы.

Передача гонореи бытовым путем происходит крайне редко — менее чем в 1% случаев (например, больная гонореей мать может заразить маленькую дочь при пользовании общей мочалкой, сиденьем на унитазе и т.п.). Новорожденные инфицируются при прохождении через родовые пути больной матери.

Таким образом, у них может произойти заражение гонореей глаз и половых органов. Дети также могут заразиться при пребывании в одной постели с больными, при пользовании общими предметами туалета.

Вероятность заражения гонореей зависит от формы заболевания полового партнера, фазы менструального цикла, диаметра наружного отверстия уретры мужчины, наличия у него гипо- или эписпадии, применения дезинфицирующих и контрацептивных средств, а также ряда других факторов. Определенная роль в защите от инфицирования принадлежит бактериальному антагонизму, проявляющемуся в подавлении роста гонококков естественными обитателями мочевых путей: эпидермальным стафилококком, некоторыми типами молочнокислых бактерий и др.

Известно, что уровень заболеваемости гонореей и ее распространенность зависят от возраста, пола, способа сексуального контакта, социально-экономического и супружеского статуса, места проживания в городе, уровня образования. Эти факторы из групп риска и влияют на сексуальное поведение, поведение во время болезни и возможность оказания медицинской помощи. Важным фактором риска заражения гонореей является молодой возраст (до 80% больных гонореей — лица от 15 до 29 лет), что объясняется свойственной ему высокой половой активностью, половой жизнью вне брака, частой сменой половых партнеров, социально-экономической неустроенностью и т.д. Следует учиты-

вать, что если среди всех больных гонореей обычно преобладают мужчины (по статистическим данным, у мужчин случаи гонореи выявляются почти в 2 раза чаще, чем у женщин), то среди подростков — женщины. Большой риск заражения гонореей женщин (по сравнению с мужчинами) связан с тем, что инфицирование у мужчин, как правило, приводит к появлению субъективных симптомов, служащих причиной обращения к врачу, а у женщин гонорея обычно протекает бессимптомно или с минимально выраженными клиническими проявлениями и поэтому выявляется лишь во время профилактических осмотров или при возникновении осложнений (Кубанова А.А., Кисина В.И., 2005).

Восприимчивость к гонорее очень высокая. При однократном половом контакте с больной гонореей женщиной мужчина инфицируется в 20–25% случаев, женщина же после однократного полового контакта с больным мужчиной — в 50–90% случаев. По данным К. Hiroyuki и соавт. (1996), риск инфицирования при однократном контакте составляет: из уретры в шейку матки, прямую кишку — примерно 70%, из шейки матки в уретру — примерно 20%, из прямой кишки в уретру — примерно 20%, из уретры в глотку — примерно 20–30%, из глотки в уретру — менее 3%, из шейки матки в глотку — менее 2%, из глотки в глотку — редко.

О доминировании гонореи в структуре мочеполовых инфекций в настоящее время свидетельствуют данные М. Janieg и соавт. (1995) — о том, что она выявляется у 21% мужчин с выделениями из уретры. При этом из-за общности эпидемиологических характеристик с другими возбудителями ИППП гонорея, как моноинфекция, в настоящее время регистрируется редко. От 33,8% до 61% больных гонореей заражены двумя и более возбудителями ИППП (**смешанная инфекция**).

Чаще всего *N.gonorrhoeae* ассоциируется с *C.trachomatis*, о чем свидетельствует высокая частота выявления хламидий при постгонорейном уретрите, равная 60–80% (Ильин И.И., 1991). Хламидии выявляются у 33,8–71% мужчин, больных гонореей (Милтиныш А.П. и др. 1986; Мелькумов А.В., 1987; Глозман В.Н., 1987; Чеботарев В.В. и др., 1994; Taylor-Robinson D., et al., 2002). По данным S. Das и соавт.(2002), в английском городе Ковентри с марта 1989 г. по февраль 2000 г. было зарегистрировано 1250 смешанных случаев гонореи, 4270 случаев урогенитального кла-

мидиоза и 332 случая смешанной гонорейно-хламидийной инфекции, таким образом, частота выявления хламидий при гонорее составила 36,2%, а гонококков при урогенитальном хламидиозе — 8,5%. Важно учитывать, что гонорейно-хламидийная инфекция преобладает у лиц моложе 20 лет (Dragovic B. et al., 2002), что может быть связано с характерной для этого возраста частой сменой половых партнеров в условиях высокой половой активности и несоблюдения мер личной профилактики ИППП.

Что касается ассоциации *N.gonorrhoeae* с другими возбудителями ИППП, то у мужчин, по данным Н.З. Яговдика и Н.Д. Хилькевич (1992), гонорейно-уреаплазменная инфекция отмечалась в 44,6%, гонорейно-трихомонадная — в 24,4% случаев; по данным В.В. Чеботарева и соавт. (1994), она была выявлена в 26,4% и 15,8% случаев соответственно; по данным D.Taylor-Robinson и соавт. (2002), ассоциация *N.gonorrhoeae* с *Mycoplasma genitalium* имела место в 6% случаев.

У женщин, по данным К.Р. Gienbaev и соавт. (2005), частота гонорейно-трихомонадной инфекции составила 24,7%, гонорейно-хламидийной — 16,4%, гонорейно-трихомонадно-хламидийной — 13,6%.

По данным Н.З. Яговдика и Н.Д. Хилькевича (1992), обследовавших 153 мужчин, больных гонореей, гонорея как моноинфекция была зарегистрирована в 38,9% случаев, а в 61,1% она сочеталась с уреаплазмозом или трихомониазом, причем в 7,7% — с обоими инфекциями. По данным М.М. Васильева и соавт. (1988), частота хронического гонорейно-хламидийно-уреаплазменного уретрита у мужчин составляла 30,5%.

N.gonorrhoeae также ассоциируется с бактериальным вагинозом — в 16,6% случаев и гарденреллезом у мужчин — в 3% случаев, а также с дрожжеподобными грибами *Candida* — у мужчин в 7,2%, у женщин — в 50% случаев (Колиева Г.Л., 2004).

При одновременном заражении гонореей и другими инфекциями удлиняется инкубационный период гонореи, изменяется клиническое течение заболевания, затрудняется его клиническая и лабораторная диагностика, вследствие чего больные длительное время остаются без соответствующего лечения. Это способствует появлению более тяжелых осложнений и учащению рецидивов.

Ассоциация гонореи с сифилисом приводит к повышению частоты скрытого сифилитического менингита даже при ранних формах этой

инфекции и к более частому развитию серорезистентности (Афонин А.В., 2004).

Вероятность смешанной гонококковой инфекции резко возрастает у лиц, имеющих многочисленные половые контакты с различными партнерами, а также злоупотребляющих алкоголем (Яговдик Н.З, Хилькевич Н.Д., 1992).

Особую эпидемиологическую угрозу представляют больные гонореей, инфицированные ВИЧ, что обусловлено повышением при гонорее концентрации ВИЧ в эякуляте и секрете влагалища почти в 8 раз, по сравнению с только ВИЧ-инфицированными (Cohen M.S. et al., 1997; Cohen M.S., 1998). Например, в Нью-Йорке такая ассоциация отмечена в 10–11% случаев (Torian L.V. et al., 2000).

Таким образом, гонорея является серьезной медико-социальной проблемой, ведущей к целому ряду осложнений и неблагоприятных последствий, затраты на ликвидацию которых, ввиду их многофакторности, очень сложно оценить. Подтверждением этого могут служить данные ВОЗ (1995), в соответствие с которыми излечение от гонореи 100 женщин, в том числе 25 беременных, способно предотвратить 25 случаев воспалительных заболеваний органов малого таза, 7 случаев гонококковой офтальмии новорожденных, 6 случаев бесплодия, а в течение 10 лет — возникновение 425 случаев ВИЧ-инфекции.

Глава 4

Патоморфология и патогенез

Экологической нишей для гонококка являются слизистые оболочки мочеполовых путей человека. Входными воротами инфекции служат: цилиндрический эпителий уретры, шейки матки, прямой кишки и конъюнктивы глаз. Многослойный плоский эпителий мочевого пузыря и влагалища является относительной преградой для проникновения гонококка в глубину. Однако гонорейное поражение органов, покрытых плоским эпителием, возможно при нарушении его целостности под воздействием механических или химических травм, мацерации гноем и ряда других факторов.

Инфекция слизистой оболочки человека гонококками включает: адгезию, инвазию, размножение и перенос возбудителей в субэпителиальные ткани.

Попавшие на поверхность уретры гонококки с помощью пилей и участков локализации *Opa*-протеина наружной мембраны возбудителя прочно прикрепляются к поверхности цилиндрического эпителия. Адгезия пилированных гонококков к эпителиальным клеткам снижается при наличии антител против пилей.

Инвазия гонококков также является *Opa*-зависимым процессом. Е.С. Lynch и соавт. (1984) показано, что гонококки, содержащие *PorA*, инвазируют мембрану гонококка путем переноса в нее *Por* более активно, чем гонококки, содержащие *PorB*. Поэтому именно гонококки, содержащие *PorA*, являются причиной диссеминированной гонококковой инфекции. Спустя 3–4 дня, проникая через межклеточные пространства, гонококки достигают подслизистой соединительной ткани, вызывая воспалительную реакцию с высвобождением цитокинов, которые вызывают приток нейтрофилов в очаг воспаления. При этом пили обеспечивают не только прикрепление гонококков к нейтрофилам, но

и их устойчивость к фагоцитозу и киллингу. Хотя подавляющее большинство поглощенных нейтрофилами гонококков погибают, до 2% возбудителей в них персистируют (Casey S.G. et al., 1986). N.J. Parsons и соавт. (1986) предполагают, что важная роль в устойчивости *N.gonorrhoeae* к внутриклеточному киллингу нейтрофилами принадлежит гонококковому протеину с молекулярной массой 20 кД.

Патоморфологические изменения при гонорее подробно описаны И.М. Порудоминским и А.П. Петченко (1947).

Острая стадия гонококкового воспаления передней уретры характеризуется: дегенерацией эпителиальных клеток вплоть до их полного разрушения на отдельных участках; пролиферацией эпителия со значительным увеличением количества слоев эпителиальных клеток и метаплазией цилиндрического эпителия с трансформацией в переходный плоский; воспалительными изменениями в подслизистой ткани передней части уретры с гиперемией, отеком и диффузным инфильтратом из нейтрофилов, лимфоцитов, гистиоцитов и большого количества плазматических клеток, в том числе вокруг сосудов, литтриевских желез и лакун Морганьи с формированием (даже на ранних сроках болезни) псевдоабсцессов (вследствие закупорки воспаленных литтриевских желез).

Переход воспаления на *заднюю уретру (тотальный гонорейный уретрит)* сопровождается изменениями, аналогичными таковым в передней уретре, однако метаплазия эпителия наблюдается только в перепончатой части, тогда как в простатическом отделе уретры она отсутствует. В целом воспалительный инфильтрат в задней уретре является более равномерным и поверхностным, ограниченные же инфильтраты наблюдаются вокруг глубоких сосудов задней уретры и выводных протоков предстательной железы. Поражение на этом этапе заболевания литтриевских желез, располагающихся вблизи семенного бугорка, ведет к воспалительной инфильтрации и этого органа.

Хронический гонорейный уретрит характеризуется дальнейшим развитием воспаления. Переход свежего воспалительного процесса в хроническую стадию начинается с появления внутри мелкоклеточного инфильтрата волокон соединительной ткани. Эпителий уретры при этом подвергается дальнейшей метаплазии с тенденцией к ороговению. Ин-

фильтрат принимает выраженный очаговый характер и постепенно замещается соединительной тканью, а в дальнейшем характеризуется переходом соединительной ткани в рубцовую с последующим цирротическим сморщиванием. В зависимости от степени образования лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации и количества соединительно-тканого компонента выделяют:

- мягкий инфильтрат, характеризующийся преобладанием мягкого круглоклеточного инфильтрата при незначительном количестве соединительной (рубцовой) ткани;
- твердый инфильтрат, в котором преобладает соединительная ткань.

При хроническом гонорейном уретрите, наряду с изменениями слизистой и подслизистой уретры, имеют место значительные изменения со стороны уретральных желез и крипт Морганьи. Следует различать *открытый аденит*, при котором отверстия литтриевских желез расширены, зияют и проходимы для скопившихся в них продуктов воспаления, и *псевдоабсцесс*, возникающий в результате закупорки выводного протока литтриевской железы воспалительным инфильтратом с задержкой в ней продуктов воспаления и формированием небольших осумкованных очагов диаметром 2–5 мм. Растянутая гнойным содержимым литтриевская железа может достигать значительных размеров и, в виде одиночного образования круглой формы (*эмпиема литтриевской железы*), выступать в просвет уретры на ее задней стенке. При опорожнении псевдоабсцесса и эмпиемы содержащий гонококки гнойный экссудат попадает в просвет уретры, вызывая рецидив гонореи (Lambden P.R. et al., 1979; Kupsch E.M. et al., 1993).

В уретре, кроме сложных слизисто-альвеолярных литтриевских желез, имеются простые альвеолярные железы, лежащие поверхностно, под эпителием в области передней стенки задней уретры. Поражение их приводит к развитию *фолликулярного (кистозного) гонорейного уретрита*.

В задней уретре при гонорее могут развиваться грануляционные изменения (*грануляционный гонорейный уретрит*).

При хроническом гонорейном уретрите изменения по типу мягкого или твердого инфильтрата часто происходят и в семенном бугорке (го-

норейный колликулит). В первом случае воспалительный процесс бывает поверхностным, ограничивающимся только слизистой оболочкой. Во втором случае он более глубокий и сопровождается изменениями стромы семенного бугорка, на поверхности которого образуются грануляционные и полипозные разрастания.

В ряде случаев хронического гонорейного уретрита (преимущественно в переднем отделе мочеиспускательного канала) наблюдается метаплазия с ороговением эпителия (*десквамативный гонорейный уретрит*).

Как хорошо известно, все перечисленные анатомические разновидности хронического гонорейного уретрита у мужчин редко встречаются изолированно, обычно имеется сочетание указанных изменений; выздоровление же от гонореи сопровождается полной регенерацией цилиндрического эпителия.

Патоморфологически воспалительные изменения в уретре и верхних отделах *женских половых органов* сходны с описанным выше гонококковым поражением уретры у мужчин.

Стенки уретры женщины выстланы нежным слоем, состоящим преимущественно из эпителиальных клеток переходного типа, местами имеется кубический, местами — цилиндрический эпителий, в слизистой оболочке заложены уретральные железы, покрытые в глубине высоким цилиндрическим эпителием. Кроме желез в слизистой, имеется множество лакун и крипт. При попадании в уретру гонококки в течение первых суток проникают в толщу эпителиального покрова по направлению к подэпителиальному слою. В результате возникает субэпителиальная (лейкоцитарной и плазмоцитарной массой) инфильтрация с очагами разрушения и разрыхления покровного эпителия уретры. При закупорке отверстия уретральной железки и обильного накопления гноя иногда образуются ложные или истинные абсцессы, которые могут прорываться в стенку влагалища с образованием уретро-вагинальных свищей.

Гонококки, проникнув через слизистую пробку наружного маточного зева на выстланную цилиндрическим эпителием слизистую оболочку канала шейки матки, проникают вглубь между эпителиальными клетками, достигая подэпителиального слоя цервикального канала.

При этом поражаются в первую очередь его нижние две трети, а верхняя треть обычно остается стерильной зоной. *Свежий гонорейный эндоцервицит* сопровождается гиперемией и экссудацией, поверхностный эпителий частично разрушается, частично приподнимается экссудатом, а клетки подвергаются цитолузу; местами появляются инфильтраты из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток. *Хронический гонорейный эндоцервицит* характеризуется глубоким проникновением в эндоцервикс: перигландулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток, местами напоминающая небольшие абсцессы, наблюдается почти в каждой железе пораженного участка. Перигландулярные инфильтраты являются причиной хронического течения гонорейного эндоцервицита, рецидивов и постгонорейных процессов в шейке матки. Что касается изменений в строении цервикальных желез, то при хронической гонорее происходит значительная пролиферация покровных и железистых клеток, в связи с чем количество слизистого секрета увеличивается. Инфильтрация стромы в этих условиях приводит к сдавлению выводных протоков желез, которые, наполняясь секретом, образуют ретенционные кисты (*ovula Nabothii*) на всем протяжении цервикального канала. Глубоко расположенные *ovula Nabothii* по мере разрастания железистого эпителия и накопления слизи приближаются к периферии (подобие зреющего фолликула) и изливают свой секрет в канал шейки матки, вызывая рецидив заболевания.

Меньшее значение, чем перигландулярная инфильтрация и другие изменения желез, имеют субэпителиальная инфильтрация и метаплазия цилиндрического эпителия, выстилающего цервикальный канал, в плоский. Воспалительный инфильтрат при этом состоит из лимфоидных элементов с примесью плазматических клеток и полиморфноядерных лейкоцитов, в том числе эозинофилов.

По И.М. Порудоминскому и А.И. Петченко (1947), наибольшая степень поражения эндоцервикса, вплоть до полного разрушения желез, наблюдается в нижней трети цервикального канала, в средней трети бывают поражены только выводные протоки желез, что касается верхней трети цервикального канала, то он может поражаться гонококками с частотой до 7%.

В отличие от уретрита у мужчин и женщин, а также поражения верхних отделов женского полового тракта, гонококковая инфекция шейки матки нередко может протекать бессимптомно. J.L. Edwards и M.A. Apicella (2004) объясняют это особым молекулярным механизмом инициации гонококковой инфекции, при котором гонококки внедряются в нереснитчатый эпителий, а реснитчатые клетки подвергаются цитотоксическому действию TNF- α , индуцированному пептидогликаном и ЛОС клеточной стенки гонококков, что обусловлено включением *N.gonorrhoeae* альтернативного пути активации комплемента. При этом гонококки взаимодействуют с рецептором эпителиальных клеток шейки матки для С3-компонента комплемента, приводя к деформации слизистой оболочки, не вызывая ее воспаления.

В целом, время, необходимое для развития воспалительной реакции в ответ на внедрение гонококка в подслизистую ткань (инкубационный период), варьирует от 1 дня до 1 месяца, составляя у мужчин в среднем 3–4 дня; у женщин симптомы цервицита наступают в среднем через 10 дней.

Как было доказано И.М. Порудоминским (1952), *патоморфологически* при гонорейном уретрите с давностью заболевания до 2 мес наблюдаются *диффузные* экссудативные изменения в эпителии уретры (иногда вплоть до полного его разрушения на отдельных участках, инфильтрация субэпителиального слоя преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, резкое расширение сосудов стромы и т.д.). При гонорее с давностью более 2 мес в уретре наряду с экссудативными изменениями возникают пролиферативные: воспалительные инфильтраты в субэпителиальном слое приобретают *очаговый* характер, цилиндрический эпителий уретры на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский и нередко в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия и стриктура уретры.

Гонококковая инфекция распространяется по протяжению (*per continuitatem*) по слизистой оболочке мочеполовых органов или по лимфатическим сосудам в более отдаленные отделы мочеполового тракта: заднюю уретру, предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек, фаллопиевы трубы, яичники. Возможен также ретроградный занос гонококков в полость матки или придаток яичка при антиперистальтических движениях матки или семявыносящего протока.

При этом хроническое воспаление мочеполовых органов, вызванное гонококками, приводит к отложению фибрина не только в субэпителиальных тканях, но и во внутренних органах, например, в фаллопиевых трубах (Guerra-Infante F.M. et al., 1999; Hasegawa M. et al., 1999), а при отсутствии адекватного лечения — к рубцеванию с последующим цирротическим сморщиванием, а также к нарушению функции органов: затруднению мочеиспускания при рубцовых сужениях уретры, непроходимости для сперматозоидов при поражении придатков яичек, развитию бесплодия вследствие формирования тазовых спаек (Westrom L., Mardh P.A., 1990) и т.д.

Как указывалось выше, при инфекции гонококками, на наружной мембране которых имеется протеин PngA, детерминирующий устойчивость к киллинг-фактору сыворотки крови, возможна гематогенная диссеминация гонококков.

Инвазия гонококков сопровождается как гуморальной, так и клеточной иммунными реакциями. При этом мишенью для иммунных воздействий служат поверхностные молекулы *N.gonorrhoeae*, в первую очередь пили.

Обнаруживаемые в сыворотке крови противогонококковые антитела относятся к IgG, IgM, IgA. Данные литературы о преобладании тех или иных классов иммуноглобулинов в различные периоды и при различных формах гонореи противоречивы, что может быть обусловлено сложностью антигенного строения наружной мембраны и пилей гонококков.

Местный клеточный иммунный ответ при гонорее выражается пролиферацией иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке половых органов, продуцирующих антигенспецифические секреторные IgA, IgG, IgM, которые выявляются в секрете предстательной железы, в семенной жидкости, в цервикальном отделяемом и т.д. При этом преобладает уровень sIgA (в том числе sIgA₁ и sIgA₂), продуцируемого плазматическими клетками этих органов. Противогонококковые антитела могут проникать в секрет соответствующих органов также из сыворотки крови.

Несмотря на высокий титр специфических антител в сыворотке крови и наличие выраженной сенсibilизации лимфоцитов гонококком, значительная часть переболевших гонореей заражается ею повторно.

Кроме реинфекции возможна суперинфекция при сохранении гонококков в организме.

Длительное осложненное течение гонококковой инфекции способствует развитию вторичного иммунодефицита, преимущественно выражающегося в снижении напряженности клеточного звена иммунитета, в том числе активности фагоцитоза (Кунцевич Л.Д., 1987; Чеботарев В.В., 1991; Васильев М.М. и др., 1992; Мишанов В.Р., 2001).

В этой связи большой интерес вызывает состояние системы иммунитета при свежей (до 2 мес) и хронической (свыше 2 мес) гонорее. Так, по данным В.Р. Мишанова (2001), гонококковая инфекция у женщин сопровождается выраженным угнетением Т-клеточного звена иммунитета (с резким снижением CD^3 и CD^{4+} лимфоцитов), однако на сроке заболевания до 2 мес (при гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта) содержание CD^{3+} и CD^{4+} лимфоцитов не отличается от нормы, усиливается пролиферация $СВ^{8+}$ (цитотоксических) Т-лимфоцитов, отмечается угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, при большей продолжительности воспалительного процесса с поражением органов малого таза количество CD^{4+} лимфоцитов значительно снижается, происходит подавление усиленной в начале заболевания пролиферации CD^{8+} лимфоцитов и еще более выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

По данным зарубежной литературы, в развитии острого гонорейного уретрита большую роль играет экспрессия таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ- 1β (Ramsey K.H. et al., 1995). Чрезвычайно важная роль в патогенезе хронической гонореи отводится также тканевым макрофагам со значительно (в тысячи раз) более выраженной экспрессией ими (по сравнению с пораженными гонококками эпителиальными клетками) ИЛ-6 и ФНО- α . Причем ФНО- α вызывает отслойку реснитчатого эпителия фаллопиевых труб (MacGee Z.A. et al., 1992) и при высокой концентрации в перитонеальной жидкости — закупорку фаллопиевой трубы (Guerra-Infante F.M. et al., 1999). ИЛ-6 играет важную роль в развитии тазовых спаек и обусловленного ими бесплодия (Westrom L., Mardh P.A., 1990), а также стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов, оказывает существенное влияние на развитие при восходящей гонорее плазмоклеточного эндометрита (Kono Y. et al. 1991).

Таким образом, гонококковая инфекция проявляется:

- у мужчин — вначале ограниченным поражением мочеиспускательного канала (возможно также первоначальное скопление в препуциальном мешке или парауретральных ходах с последующим переходом на слизистую оболочку уретры); с последующим распространением путем непосредственного перехода (*per continuitatem*) по слизистой оболочке или по лимфатическим сосудам в более отдаленные от места внедрения возбудителя отделы мочеполовых органов: предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек, семявыносящие протоки, железы Купера, тизониевые железы;
- у женщин — с самого начала одновременным или последовательным поражением уретры, канала шейки матки, желез преддверия влагалища, в дальнейшем распространяющимися на матку, яичники, маточные трубы и т.д.;
- у маленьких девочек — поражением вульвы и влагалища;
- у мужчин (пассивных гомосексуалистов) — иногда только воспалением прямой кишки (у женщин прямая кишка поражается чаще вторично, вследствие затекания выделений из половых органов);
- при орогенитальных контактах — поражением глотки, миндалин, слизистой оболочки рта, языка, десен;
- у взрослых — вследствие заноса инфекции руками из половых органов, и у новорожденных — в результате заражения в родах — гонореей глаз (гонобленореей, гонококковой офтальмией);
- исключительно редко — диссеминированной гонококковой инфекцией.

Глава 5

Классификация

Выделяют **свежую** гонорею (с давностью заболевания до 2 месяцев), которая по течению делится на стадии: острую, подострую и торпидную (малосимптомную), **хроническую** (с давностью более 2 месяцев), обычно протекающую торпидно, обостряясь под влиянием провоцирующих факторов, а также **асимптомную** гонорею, при которой носительство гонококков на поверхности слизистой оболочки не вызывает воспалительной реакции.

При классификации гонореи целесообразно указывать характер осложнений и наличие сочетания патогенных возбудителей (например, гонорейно-трихомонадный уретрит, гонорейно-хламидийный эндоцервицит и т.п.).

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятого пересмотра), учитывают следующие формы гонококковой инфекции:

- А 54.0. — Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (включает: уретрит, цервицит, вульвовагинит, цистит);
- А 54.1. — Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (включает: гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез);
- А 54.2. — Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (включает: эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин: эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит);
- А 53.3. — Гонококковая инфекция глаз (включает: конъюнктивит, иридоциклит, гонококковую офтальмию новорожденных);

- А 54.4. — Гонококковая инфекция костно-мышечной системы (включает: артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит);
- А 54.5. — Гонококковый фарингит;
- А 54.6. — Гонококковая инфекция аноректальной области;
- А 54.8. — Другие гонококковые инфекции (включает: сепсис, поражения кожи, абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, пневмонию, сепсис).

В ситуации, когда у одного и того же пациента одновременно поражаются несколько органов в различных комбинациях: уретрит и проктит, цервицит, сальпингит, фарингит, цистит, эпидидимит и т.д., необходимо использовать несколько шифров МКБ-10, например:

А 54.0. — Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (включает: уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит);

А 54.5. — Гонококковый фарингит.

Эта классификация используется для заполнения на территории Российской Федерации отчетной формы с целью единого учета гонококковой инфекции.

При обнаружении гонококковой инфекции заполняются:

1. Медицинская карта больного венерическим заболеванием (форма № 065-у, утвержденная Минздравом России 28 октября 1996 года);
2. Извещение о больном с диагнозом, установленным впервые в жизни (форма № 089/у-кв, утвержденная Минздравом России 12 августа 2003 года). Форма гонококковой инфекции, указывается в извещении в соответствии с кодом МКБ-Х.

Приказом Минздрава России № 415 от 20 августа 2003 года утвержден Протокол ведения больных «Гонококковая инфекция», в котором определен спектр диагностических и лечебных вмешательств, оказываемых больным гонореей, объединенных следующими моделями:

1. Гонококковая инфекция локализованная.
2. Гонококковая инфекция с системными проявлениями.

Формы гонококковой инфекции, обозначенные в МКБ-Х можно объединить двумя моделями.

Протоколы ведения больных — нормативные документы, определяющие требования к оказанию медицинской помощи больному при определенном заболевании, синдроме или клинической ситуации; занимают основное место в государственной системе стандартизации в здравоохранении.

Предполагается, что их внедрение обеспечит повышение качества лечебно-диагностических мероприятий и обеспечит их экономическую эффективность. В идеальных условиях все лечебно-профилактические мероприятия, включенные в обязательный перечень, должны быть обеспечены материальными ресурсами, а их выполнение должно соответствовать правилам (алгоритмам) утвержденных протоколов.

Важно, что в процессе ежегодного мониторинга протоколов будет проводиться оценка эффективности их выполнения, а также, при необходимости, внесение изменений и дополнений, отражающих работу врачей по протоколам, новые доказательные данные об эффективности методов диагностики и лечения, т.е. в дальнейшем протоколы ведения больных будут совершенствоваться и переиздаваться (Кисина В.И., 2005).

Протокол регламентирует единые минимальные требования к медицинским услугам. Однако не исключает формирования перечня медицинских услуг с *«исключением современных методов лечения»*. В связи с этим, по нашему мнению, является целесообразным включение в Протокол ряда принципиальных положений: в отношении топической диагностики гонореи (уретроскопии и т.д.), необходимости использования клинической классификации гонореи И.М. Порудоминского, комплексного лечения свежей торпидной, осложненной и хронической гонококковой инфекции, а также ряда других положений, оправдавших себя в период прошлых эпидемий гонореи в нашей стране и подробно обсуждающихся в этом издании. Протокол требует широкого обсуждения специалистами и очень серьезных дополнений и изменений.

Глава 6

Клиническая картина

Клинические проявления гонореи за последние десятилетия претерпели ряд существенных изменений. В частности, нерациональная терапия антибактериальными препаратами (включая самолечение) и, как следствие этого, возрастание устойчивости гонококков к целому ряду антибиотиков, наряду с повышением частоты ассоциации гонококков с другими возбудителями ИППП, привели к удлинению инкубационного периода и уменьшению выраженности клинической манифестации процесса (Мавров И.И., 2002; Zenilman J.M., Deal C.D., 2000). Так, среди 109 пациентов Г.Л. Колиева (2004) наблюдала субъективно асимптомное течение гонококковой инфекции у 6,2% мужчин и 41,6% женщин; уретральные выделения — у 93,8% мужчин и 41,6% женщин; дизурию — у 84,5% и 50%, зуд и жжение в области наружных половых органов — у 86,5% и 41,6% пациентов соответственно; влагалищные выделения имелись у 66,6%, нарушение менструального цикла — у 16,6% пациентов. Кроме того, данные многочисленных исследователей свидетельствуют о том, что гонорея не имеет каких-либо существенных клинических отличий от других мочеполовых инфекций.

6.1. Гонорея у мужчин

Гонорейный уретрит — воспалительный процесс слизистой оболочки мочеиспускательного канала, обусловленный *N.gonorrhoeae*.

Гонорея у мужчин протекает в форме уретрита: переднего или тотального. Все другие виды гонорейных процессов (за незначительным исключением) рассматриваются как осложнение уретрита. В структуре свежего гонорейного уретрита доля острого и подострого уретрита составляет 60–65%.

Симптоматика гонорейного (равно как и негонококкового) уретрита складывается из 3 основных признаков: **выделений из уретры, расстройство мочеиспускания, качественных изменений состава мочи.** К. Бигел (2004) приводит следующую частоту симптомов гонореи у мужчин: наиболее часто — это выделения из уретры, имеющие место в 80% случаев и дизурические явления, встречающиеся в 50% случаев, тогда как у 10% больных она протекает бессимптомно.

Выделения из уретры характеризуют степень воспалительного процесса. Они могут быть различными по качеству и количеству. При остром уретрите выделения гнойные, обильные, желтые, густой консистенции, пачкающие белье. При малосимптомном уретрите они слизисто-гнойные или слизистые, скудные, имеют серую окраску, чаще видны при надавливании на мочеиспускательный канал, больше проявляются по утрам, после длительной задержки мочи. Однако по количеству и качеству уретральных выделений невозможно определить этиологический характер заболевания и отличить гонорею от негонорейного поражения.

Расстройства мочеиспускания (дизурия) при гонорейных уретритах проявляются ощущениями рези при мочеиспускании, жжением, зудом, покалыванием в уретре. При тотальном уретрите расстройство акта мочеиспускания проявляется изменением его частоты, при этом следует учитывать, что здоровый человек в сутки мочится 4–6 раз, в том числе ночью — не более одного раза. Учащение позывов к мочеиспусканию отмечается независимо от количества выделяемой мочи (поллакиурия), что обусловлено повышением чувствительности шейки мочевого пузыря. Учащенное мочеиспускание отмечается при осложнениях уретрита простатитом, циститом и др. При учащении мочеиспускания возможна и болезненность, указывающая на остроту процесса или тотальное поражение уретры.

В симптомокомплекс уретрита может входить и доминирующий болевой синдром. Боль также возникает при наличии осложнений, причем ее локализация может соответствовать расположению пораженного органа. При простатите это задний проход, промежность; при эпидидимите — мошонка, при заднем уретрите и обычно сопутствующем ему колликулите боли могут быть одновременно в промежности, заднем

проходе, мошонке и иррадиировать в паховую область, половой член, во внутренние поверхности бедер, в низ живота.

Изменение качества мочи, определяемое макроскопически при двух-трехстаканной пробе, могут быть различными. Моча в стаканах может быть мутной от гноя, опалесцирующей, прозрачной, с легкими (взвешенными) и тяжелыми (оседающими) нитями. Гнойные нити (состоящие из лейкоцитов, эпителиальных клеток и эритроцитов) имеют более четкую конфигурацию, они короткие, тяжелые, оседающие на дно стакана. Слизисто-гнойные нити (слизь и лейкоциты) — более длинные и легкие, медленно опускающиеся на дно. Слизистые нити — хлопья (слизь, эпителиальные клетки и малое количество лейкоцитов) — прозрачные и легкие, не опускающиеся на дно стакана.

Свежий острый гонорейный уретрит начинается с зуда и жжения в области наружного отверстия уретры, отека губок уретры, склеивания наружного отверстия уретры, а также уретральных выделений: скудных, слизистых, сероватого цвета, появляющихся лишь после длительной задержки мочеиспускания. В течение 1—3 сут явления воспаления нарастают. Губки уретры становятся гиперемированными, отечными и как бы вывернутыми. Нередко гиперемия распространяется на крайнюю плоть и головку полового члена. Уретра становится инфильтрированной и болезненной при ощупывании. Появляются резь и боль при мочеиспускании. Выделения из уретры становятся гнойными, приобретают зеленоватый цвет, обильными, свободно стекающими и пачкающими белье.

Выделяют свежий острый *передний* и *тотальный* уретрит.

Поражение передней уретры (**свежий острый передний гонорейный уретрит**) при проведении пробы Томсона характеризуется мутной мочой с примесью гноя в I (200 мл) порции мочи, тогда как во II порции она остается прозрачной (*инициальная пиурия*). Мочеиспускание болезненно, причем боль обусловлена тем, что струя мочи раздвигает инфильтрированные, лишенные местами эпителиального покрова стенки уретры. Могут быть жалобы на болезненные эрекции, которые возникают ночью при нахождении больного в теплой постели.

При интенсивном воспалении уретры половой член находится в полуэректильном состоянии, а выделения из уретры имеют примесь крови, уретра при пальпации плотна и резко болезненна. Мочеиспускание

также очень болезненно, и больные из-за страха боли задерживают мочу. Вследствие значительной инфильтрации уретры, ее кавернозное тело не может при эрекции следовать за увеличением объема кавернозных тел полового члена, в результате во время эрекции происходит искривление полового члена (*chorda venera*) вогнутостью вниз. Нарушается общее состояние, в крови отмечается лейкоцитоз и повышается СОЭ.

Даже без лечения через 3–10 дней болевые ощущения исчезают, а острый уретрит становится *подострым* с умеренными зудом и режаниями при мочеиспускании, необильными, преимущественно утренними серозно-гнойными выделениями, меньшей выраженностью гиперемии и отека губок уретры.

Торpidный (вялотекущий) уретрит следует за подострым или, как и подострый, развивается с самого начала и характеризуется незначительными субъективными ощущениями и объективными расстройствами. Губки уретры слегка отечны или совсем не изменены, выделения скудные, слизисто-гнойные или слизистые, появляются только при выдавливании, чаще по утрам. Нередко отделяемое столь незначительное, что выделения не наблюдаются, экссудат засыхает с образованием корочки на губках уретры или остается на стенках в глубине уретры, в таком случае воспалительный процесс устанавливается только по лейкоцитозу в мазках из уретры и в моче. Моча в I порции опалесцирует, но чаще прозрачная, с наличием единичных гнойных нитей и хлопьев.

Из передней уретры воспалительный процесс может перейти на ее заднюю часть. Симптомами *свежего острого тотального гонорейного уретрита* являются учащения позывов к мочеиспусканию, что обусловлено раздражением воспалительным инфильтратом нервных окончаний в задней уретре. В тяжелых случаях позывы на мочеиспускание наступают каждые 15–20 минут и днем и ночью, становятся императивными.

При тотальном уретрите выявляется большое количество осложнений со стороны предстательной железы, семенных пузырьков, придатков яичек. Однако даже при неосложненной гонококковой инфекции у мужчин частота тотального уретрита высока и достигает 60–70%.

При вовлечении в патологический процесс сфинктера мочевого пузыря во II порции мочи появляется кровь (*терминальная гематурия*). При поражении семенного бугорка могут появляться болезненные

эрекции и поллюции, примесь крови в эякуляте (*гемоспермия*). При этом выделений из уретры становится значительно меньше или они совсем исчезают. Гной из задней уретры, преодолевая внутренний сфинктер, попадает в мочевой пузырь. Моча, выпущенная в несколько стаканов, становится мутной во всех порциях (*тотальная пиурия*).

В последние годы задний уретрит, как и передний, все чаще с самого начала протекает вяло, сопровождаясь незначительными субъективными расстройствами. При этом расстройства мочеиспускания являются повелительными, но не учащенными, а II порция мочи остается прозрачной или, в зависимости от длительности промежутков между мочеиспусканием, то мутной, то прозрачной.

Поражение гонококками задней уретры также может протекать с самого начала без субъективных симптомов. Таким образом, четких границ между свежим торпидным и хроническим гонорейным уретритом, в который он переходит, нет.

Хронический гонорейный уретрит проявляется разнообразными клиническими симптомами, которые зависят от характера и локализации воспалительного процесса в уретре. Обычно он протекает торпидно с крайне незначительными субъективными расстройствами или бессимптомно. Больные лишь время от времени жалуются на жжение и зуд в мочеиспускательном канале, склеивание наружного отверстия уретры. Выделения из уретры бывают скудные, чаще в виде слизисто-гнойной капли по утрам или днем после длительной задержки мочеиспускания.

Для поражения задней уретры характерны расстройства мочеиспускания (менее выраженные, чем при остром заднем уретрите) и половой функции. Обычно больные жалуются на частое, болезненное к концу мочеиспускание. Выделения же из уретры могут отсутствовать. При этом продукты воспаления задерживаются в участках уретры, где они образуются, и вымываются наружу струей мочи в виде нитей и хлопьев. Моча мутная и опалесцирует от примесей гноя и слизи или прозрачная с различным количеством гнойных и слизисто-гнойных нитей.

При хроническом гонорейном уретрите, в отличие от свежего гонорейного уретрита, часто отмечаются диффузные и очаговые поражения уретры (*мягкий и твердый инфильтраты, грануляционный и десквамативный уретриты*), а также местные осложнения, многие из которых выяв-

ляются только уретроскопически (обычно отмечается комбинация этих поражений). В то же время следует учитывать, что эти уретроскопические изменения однотипны при воспалении уретры различной этиологии.

Уретроскопическая картина вполне адекватно отражает суть патологоанатомического процесса в тканях уретры и может служить единственным критерием в дифференциальной диагностике свежего торпидного и хронического уретритов, когда клинические симптомы заболевания совпадают, а установить сроки начала заболевания невозможно. Выраженная очаговость поражений, наличие переходного или твердого инфильтрата будет свидетельствовать о хроническом процессе. При хронической гонорее могут выявляться «бляшки Перина» — ярко-красные кровоточащие очажки слизистой оболочки с мелкими грануляциями. В соскобе из них можно обнаружить гонококки (Васильев А.И., 1955).

Выявляемые при хроническом уретрите осложнения, такие как простатит, везикулит, куперит и др., протекают преимущественно первично-хронически. Под влиянием ряда провоцирующих факторов (прием алкоголя, половое возбуждение, бурный половой акт и др.) уретрит может периодически обостряться, вызывая проявления острого уретрита.

Осложнения гонорейного уретрита у мужчин

Эндоуретральные осложнения:

Литтреит проявляется гиперемией и отеком устьев желез и их зиянием (открытый аденит), они могут быть закупорены воспалительным инфильтратом и пальпироваться в виде плотных болезненных узелков (закрытый аденит);

Морганит (воспаление лакун Морганьи) имеет проявления, сходные с литтреитом, но отличается более крупными размерами, линейной формой;

Колликулит — воспаление семенного бугорка, всегда ассоциируется с задним уретритом и диагностируется уретроскопически. Семенной бугорок является местом концентрации нервных волокон афферентных путей, участвующих в семяизвержении. Поэтому его воспаление сопровождается жалобами, сходными с теми, которые бывают у больных хро-

ническим простатитом в период его обострения: болями с иррадиацией в верхнюю часть бедер, низ живота, поясницу, головку полового члена, а также половыми расстройствами в виде преждевременной или поздней эякуляции.

При *катаральном колликулите* семенной бугорок значительно увеличен в размере (едва вмещается в просвет тубуса № 23—25 уретроскопа, отечен, ярко гиперемирован, слизистая над ним разрыхлена и кровоточит, устья семявыносящих протоков не видны из-за отека, повышена чувствительность семенного бугорка к прикосновению). Катаральный колликулит, помимо болей вышеуказанного характера, сопровождается жалобами на преждевременную эякуляцию (после менее чем 50 фрикций) из-за повышения порога чувствительности нервных окончаний полового члена.

Интерстициальный колликулит характеризуется увеличением бугорка в размере, но консистенция его более плотная, поверхность шероховатая, а цвет — бледнее окружающего фона; кровоточивость незначительная, болезненность при прикосновении неотчетливая; достаточно ясно определяются отверстия семявыносящих протоков и мужская маточка.

На переднем скате бугорка возможно появление мелких, величиной с конопляное зерно, образований, напоминающих пузырьки (*кистозный колликулит*) или полипозных разрастаний (*папулезный колликулит*).

Атрофический колликулит характеризуется значительным уменьшением бугорка в размере (до 2/3 тубуса уретроскопа) и сопровождается замедленным семяизвержением из-за снижения порога чувствительности и резкого сужения отверстия семявыносящего протока (вплоть до полной облитерации и аспермии).

Парауретральный абсцесс возникает в результате внедрения гонококков в парауретральную клетчатку и кавернозное тело уретры при слиянии нескольких псевдоабсцессов литтриевских желез. При этом плотный и болезненный, лишенный резких границ воспалительный инфильтрат образует припухлость, которая, располагаясь в подслизистом слое, затрудняет мочеиспускание, а при распространении гонококкового процесса за пределы околожелезистой клетчатки уретральных желез Литре в пещеристое тело уретры — кавернитом.

Кавернит может быть ограниченным или разлитым; его течение — острым или хроническим.

При *остром каверните* в области полового члена появляются резко болезненная разлитая воспалительная инфильтрация, боль при эрекции и затрудненное болезненное мочеиспускание, половой член в состоянии эрекции искривляется. *Хронический кавернит* характеризуется болезненными уплотнениями различных размеров в толще пещеристых тел. Каверниты при своевременном назначении адекватного лечения полностью рассасываются и лишь иногда приводят к образованию рубцов и периуретральных абсцессов, которые вскрываются на коже полового члена или в уретру. Рубцовые изменения в пещеристых телах и связанное с этим искривление полового члена приводят к расстройству эрекции и невозможности проведения полового акта.

Стриктура уретры — стойкое рубцовое уменьшение просвета мочеиспускательного канала, которое развивается вследствие сложных морфологических процессов, приводящих к пролиферации соединительной ткани и склерозированию подслизистой оболочки отдельных участков уретры. При этом круглоклеточный инфильтрат в субэпителиальной ткани замещается вначале веретенообразными клетками (фибробластами), а затем плотной фиброзной тканью. Рубцовые изменения захватывают субэпителиальную ткань и кавернозное тело уретры. В области стриктуры образуется узкое зияющее отверстие с плотными, неподатливыми к растяжению стенками. Стриктуры могут быть одиночными или множественными, по форме кольцевидными, серповидными, петлистыми, узловатыми, различной длины (от 0,5 до 3 см) и диаметра.

В настоящее время в связи с широким применением антибиотиков гонорейные стриктуры встречаются редко и обычно связаны с длительно существующей гонорейной инфекцией в ассоциации с другими возбудителями ИППП.

Гонорейные стриктуры чаще бывают множественными, в связи с очаговым и неравномерным развитием воспалительного процесса в уретре при этом заболевании. Как правило, они локализуются в переднем отделе уретры, в заднем отделе встречаются крайне редко. Это объясняется бедностью задней уретры подслизистой клетчаткой и поверхностным расположением здесь воспалительного гонорейного инфильт-

рата. Именно богатство бульбарной части переднего отдела уретры подслизистой тканью и плохие условия оттока гноя в этом участке приводят к тому, что она является излюбленным местом локализации гонорейных стриктур. Второе по частоте место локализации гонорейных стриктур — это часть уретры, соответствующая углу, образуемому половым членом и мошонкой (*angulus penoscrotalis*). Далее идет область уретры, лежащая сразу за ладьевидной ямкой.

Сужения могут быть различной формы, длины и ширины и захватывают уретру на различном протяжении, являясь обычно цилиндрическими. Просвет их не всегда совпадает с осью уретры и иногда расположен эксцентрически, в связи с чем при множественных стриктурах он принимает извилистую, спиралевидную форму. В отличие от резко ограниченных травматических стриктур гонорейные стриктуры постепенно переходят в нормальную стенку уретры и не вызывают облитерации мочеиспускательного канала. Из-за затруднения оттока мочи проксимальнее сужения образуется расширение уретры, в котором задерживается и разлагается небольшое количество мочи, что ведет к развитию в слизистой оболочке уретры вторичных воспалительных явлений, изъязвлений, а также грануляций.

Первым и наиболее ранним симптомом гонорейной стриктуры уретры является затруднение и боль при мочеиспускании, а также выделения из уретры. Из-за исчезновения эластических волокон передней уретры и ослабления сократительной способности мочевого пузыря струя мочи становится тоньше, утрачивает дугообразное направление и падает отвесно. При этом моча, застоявшаяся в застриктурном расширении, после окончания мочеиспускания выделяется каплями, и для полного опорожнения мочевого пузыря требуется постоянное натуживание, что, в свою очередь, приводит к гипертрофии пузырной мышцы. По мере истощения пузырной мышцы и прогрессирования снижения ее тонуса увеличивается количество остаточной мочи. Это, в конце концов, ведет к полной хронической задержке мочи. В таких случаях моча из растянутого и переполненного мочевого пузыря постоянно и произвольно выделяется каплями наружу. Длительное существование стриктуры может привести к развитию «атонического цистита», а выраженный застой мочи в мочевом пузыре — к расширению мочеточника, а затем — к развитию гидронефроза (Ляховицкий Н.С.,

1969). Без лечения такие запущенные стриктуры приводят к периуретральным абсцессам, мочевым свищам, цистопиелиту и пиелонефриту.

Диагноз гонорейной стриктуры устанавливается на основании анамнеза, жалоб больного, инструментального исследования уретры головчатым бужом или эластическими и металлическими бужами, а также рентгенографии мочеиспускательного канала. Со временем дистальнее стриктуры постепенно формируются участки расширения, в которых вторично развивается хроническое воспаление, поддерживаемое банальными бактериями (Ильин И.И., 1991), структура стенки уретры нарушается, приобретает ее ранимость. Это сопровождается симптомом «остаточной мочи».

Поражения кожи вследствие экзогенного внедрения гонококков возникают редко и проявляются эрозиями или изъязвлениями диаметром от 0,5 до 2 см с венчиком гиперемии. Они немногочисленны, слегка болезненны, чаще располагаются в области уздечки, кожи полового члена, лобка, бедер, покрываются корками, напоминая эктимы.

Обильные выделения из уретры гноя, содержащего гонококки, приводят к воспалению кожи, покрывающей головку полового члена (*баланит*), и внутреннего листка крайней плоти (*баланопостит*). При этом возникает зуд головки полового члена, из препуциального мешка выделяется гной. Головка и внутренний листок крайней плоти характеризуются краснотой, отеком, эрозированием, а в тяжелых случаях — изъязвлениями. Отек и увеличение объема крайней плоти приводят к *воспалительному фимозу*, характеризующемуся сужением препуциального кольца, препятствующему открыванию головки полового члена. При ущемлении головки полового члена суженным препуциальным кольцом, оттянутым к венечной борозде, возникает *парафимоз*.

При бурном течении гонорейного процесса инфекция проникает в лимфатические сосуды дорсальной поверхности полового члена, развивается *лимфангит*, при котором воспаленный лимфатический сосуд прощупывается в виде плотного болезненного тяжа на дорсальной поверхности полового члена, кожа над ним иногда гиперемирована и отечна.

Лимфангиту может сопутствовать паховый *лимфаденит*: лимфоузлы увеличиваются, становятся болезненными, их гнойное расплавление наступает крайне редко.

Парауретрит — воспаление парауретральных ходов, которые открываются обычно вокруг наружного отверстия уретры, на губках уретры, на уздечке и вблизи нее, в венечной борозде, на внутреннем листке крайней плоти, в коже задней поверхности полового члена, вдоль уздечки полового члена, иногда на довольно большом расстоянии от наружного отверстия уретры. Парауретральные ходы инфицируются гонококками одновременно с уретрой, но возможно и изолированное поражение ходов. Парауретрит встречается чаще, чем выявляется, так как обычно не вызывает субъективных ощущений и маскируется гонорейным уретритом. Только при внимательном осмотре можно заметить выделение капли гноя из отверстия хода (длина до 5 см); при остром процессе отверстие хода гиперемировано, отечно, а сам ход инфильтрирован и пальпируется в виде шнура. При закрытии отверстия хода может формироваться парауретральный абсцесс величиной до лесного ореха. Не будучи своевременно выявленным, парауретрит может служить источником гонорейной реинфекции и заражения женщин.

Тизонит — воспаление тизониевых желез, располагающихся в подкожной клетчатке по обеим сторонам уздечки и открывающихся по средней линии двумя точечными отверстиями, проявляется узелками диаметром 0,5–0,7 см. При надавливании из выводного протока появляется капля гноя. Окружающие ткани иногда гиперемированы и инфильтрированы. При закупорке выводных протоков возможно возникновение абсцесса железы, который может вскрыться.

Куперит — воспаление бульбоуретральных желез. При остром куперите развивается боль в промежности или абсцесс, который характеризуется колющей пульсирующей болью, усиливающейся при дефекации, движении и давлении на промежность, сопровождается повышением температуры тела, учащением или затруднением мочеиспускания, вплоть до острой задержки мочи.

При пальпации промежности в области сбоку от средней линии обнаруживается ограниченный болезненный узел, величиной с горошину. При *паракуперите* узел быстро увеличивается и распространяется без резких границ вперед от мошонки, иногда переходя за среднюю линию, большая же часть узла располагается влево или вправо от нее. Кожа над узлом краснеет, возникает флюктуация. При двустороннем поражении

куперовых желез образуются два узла, которые в дальнейшем течении сливаются, образуя один большой узел, расположенный по средней линии. Исходом острого куперита может быть переход в хроническую форму, характеризующуюся образованием в железе ограниченных инфильтратов, ретенционных кист, псевдоабсцессов, в которых могут длительно сохраняться гонококки.

Хронический куперит встречается редко и обычно протекает без субъективных ощущений. Иногда он проявляется уплотнением и болезненностью в промежности, усиливающимися при длительном сидении, а также выделениями из уретры не по утрам, а после ходьбы, к вечеру. При пальпации куперовой железы удастся обнаружить ограниченное болезненное уплотнение величиной с просяное зерно. После массажа железы в ее секрете обнаруживают лейкоциты и гонококки. При уретроскопии в бульбарном отделе уретры обнаруживают воспалительный инфильтрат, реже — выбухание слизистой оболочки на месте пораженной железы или зияние выводного протока, который в норме не виден.

Одним из наиболее частых осложнений гонорей у мужчин является **простатит**.

В доантибактериальную эру *N.gonorrhoeae* была самой частой причиной простатита — этим осложнением сопровождалось до 90% гонорейных уретритов (Schiefel H.G., 1994). *N.gonorrhoeae* также была наиболее частой причиной абсцесса предстательной железы (Sargent J.C., Irwin R., 1931). В настоящее время гонорейный простатит преимущественно бывает хроническим, возникающим на фоне хронического торпидного гонорейного уретрита. По нашим данным, среди 188 больных хроническим гонорейным уретритом частота хронического простатита составила 61,2%, а его удельный вес в общей структуре хронического простатита — 27,5%. Примерно такая же частота хронического простатита выявлена D. Danielson и L. Molin (1971), которые обследовали больных с различными формами неосложненного гонорейного уретрита через 2–3 нед после окончания их лечения: в секрете предстательной железы микроорганизмы, подобные *N.gonorrhoeae*, были выявлены методом прямой микроскопии в 67% случаев. Это позволило авторам прийти к заключению, что гонококки могут

поражать предстательную железу и при остром гонорейном уретрите, стандартная антибактериальная терапия которого далеко не всегда приводит к элиминации гонококков из придаточных половых желез, включая предстательную железу.

И.И. Ильин (1991) не исключает, что гонококк приводит в действие «пусковые механизмы» воспалительного процесса в предстательной железе, которые затем поддерживаются другими факторами — инфекционными (сопутствующая или вторичная флора) и неинфекционными.

Таким образом, воспаление предстательной железы возникает вследствие проникновения гонококков из заднего отдела уретры в протоки предстательной железы. В секрете предстательной железы гонококки гибнут довольно быстро и в 90% случаев там не обнаруживаются. Воспалительный процесс в предстательной железе может ограничиваться выводными протоками и слизистой оболочкой прилегающих железистых долек, межлужочная ткань остается неизменной (катаральный простатит). Воспаление может поражать железистые дольки с образованием псевдоабсцессов — наполненных гнойным секретом фолликулов величиной с горошину (фолликулярный простатит) или распространяться на межлужочную ткань (паренхиматозный простатит) с образованием больших гнойных полостей, превращающих всю железу в гнойный мешок, наружные стенки которого ограничены фиброзной капсулой (абсцесс предстательной железы). Абсцесс может прорваться в уретру, прямую кишку, промежность, паховую область или брюшную полость. После его опорожнения происходит рубцевание полости. И паренхима предстательной железы замещается в этом месте рубцовой тканью.

В результате прорыва абсцесса в окружающую клетчатку возникает парапростатит.

Острый простатит в настоящее время встречается редко. Он может возникать при поражении железистых долек (*фолликулярный простатит*). При этом устья выводных протоков закупориваются, в результате чего образуются наполненные гноем фолликулы (*псевдоабсцессы*). Выражены симптомы заднего уретрита: учащенные позывы на мочеиспускание, боль в конце его, тотальная пиурия, иногда терминальная гематурия. При пальцевом обследовании обнаруживается неравномерное увеличение предстательной железы и отдельные болезненные узелки.

Остро может протекать и возникающее первично диффузное поражение всей ткани предстательной железы (*паренхиматозный простатит*). Его симптомы выражены резко: болезненное, затрудненное мочеиспускание, преимущественно по ночам, ощущение полноты, давления и боли в промежности и прямой кишке, боль в пояснице и при дефекации; моча выделяется малыми количествами, тонкой струей, гнойная в обеих порциях. Возможна полная задержка мочи. Температура тела повышается. При пальпации выявляется увеличение и уплотнение одной доли или всей железы, нередко бугристость ее поверхности.

При образовании *абсцесса предстательной железы* все симптомы усиливаются, появляется озноб, тяжелые общие явления (температура тела повышается до 39 °С и более), возникают ощущение пульсации в прямой кишке, полная задержка мочи. При пальпации железы определяют большую, резко болезненную припухлость, выпячивающуюся в прямую кишку и сопровождающуюся флюктуацией. Абсцесс прорывается в задний отдел уретры, что сопровождается стиханием всех симптомов. Иногда он прорывается в прямую кишку, промежность или полость малого таза с развитием перигепатита.

При недостаточном лечении острый простатит может приобрести хроническое течение; таким образом, *хронический простатит* может явиться исходом острого гонорейного простатита. Однако значительно чаще встречается первично-хронический простатит, протекающий с самого начала торпидно, и развивается преимущественно при затянувшемся торпидном и хроническом гонорейном уретрите. При этом наблюдаются формы простатита с симптомами заднего уретрита, выделениями из уретры, патологическими примесями (нити, хлопья) в моче, но в 2/3 случаев процесс протекает бессимптомно.

Таким образом, субъективные ощущения при хроническом гонорейном простатите отсутствуют или весьма разнообразны. Проявляются симптомами, свойственными уретриту, с наличием парестезий и болей в области промежности и прямой кишки (ощущение переполнения, тяжести, давления), которые усиливаются при длительном сидении, дефекации, езде в транспорте и т.д., иногда иррадиируют в половой член, мошонку, крестец, поясницу. Функциональные расстройства при этом складываются из расстройства со стороны мочевого аппарата, частых и

болезненных позывов к мочеиспусканию, частичной задержки мочи, расстройств половой функции (боли в уретре и прямой кишке при эякуляции, слабая эрекция; преждевременная эякуляция, утрата оргазма), расстройств со стороны нервной системы и психики (в форме вторичного неврастенического синдрома, бессонницы, повышенной утомляемости, снижения работоспособности, расстройства сердечной деятельности, неврологических болей, исчезающих после излечения простатита).

Патоморфологически при хроническом *катаральном* простатите, который характеризуется изолированным воспалительным процессом эпителия выводных протоков и незначительной части железистых клеток, предстательная железа пальпаторно кажется неизменной. При хроническом *фолликулярном* простатите воспалительный процесс распространяется на альвеолярный аппарат железы, происходят более глубокие изменения в железистых долях, которые в результате нарушения оттока из них секрета растягиваются продуктами воспаления, образуя псевдоабсцессы. При хроническом *паренхиматозном* простатите, при котором поражается как железистая, так и межуточная ткань, а воспалительный процесс занимает всю железу или большую ее часть, пальпаторно определяется диффузное уплотнение и резкое увеличение в размерах всей железы или одной из ее долей.

Течение и прогноз при гонорейном простатите зависят от характера патологоанатомических изменений в предстательной железе и давности заболевания. Обычно хронический простатит протекает благоприятно. Однако без лечения он продолжается неопределенно долго и его течение сопровождается обострениями. Рецидивы простатита могут быть обусловлены приемом алкоголя, повторными половыми актами, а также усилением воспалительных явлений в задней уретре и проникновением из нее гонококков в предстательную железу. С другой стороны, вскрытие в заднюю уретру глубоко расположенных в предстательной железе небольших псевдоабсцессов, содержащих гонококки, может вызвать рецидивы гонорейного уретрита.

После исчезновения гонококков из предстательной железы воспалительный процесс в ней поддерживается вторичной инфекцией. Следует также учитывать, что в ряде случаев в предстательной железе оста-

ются расширенные полости — каверны — со значительным скоплением в них гноя, против которых консервативная терапия может быть бессильной. При затяжных воспалительных процессах в результате необратимых изменений в паренхиме предстательной железы может наступить стойкое нарушение функции этого органа.

Везикулит — воспаление семенного пузырька, часто сочетается с простатитом или эпидидимитом. По данным И.М. Порудоминского и А.И. Петченко (1947), из 100 больных гонорейным простатитом односторонний везикулит был выявлен в 28%, двусторонний — в 38% случаев.

Патоморфологически выделяют катаральный, глубокий везикулиты, эмпиему семенного пузырька, паравезикулит.

При *катаральном везикулите* изменения локализуются только в слизистой оболочке и проявляются десквамацией и пролиферацией эпителия, а также лимфоцитарно-гистиоцитарным инфильтратом субэпителиальной ткани, расширением сосудов с наличием в них просвета лейкоцитов, эритроцитов, эпителиальных клеток, гонококков.

Глубокая форма характеризуется проникновением мелкоклеточного инфильтрата в подслизистый и мышечный слои, увеличением семенного пузырька, уплотнением его стенок, заполнением просвета гнойным содержимым, в дальнейшем происходит разрешение инфильтрата или замещение его рубцовой тканью с облитерацией части семенного пузырька.

При развитии *эмпиемы*, вследствие частичного или полного сдавления семявыбрасывающего протока воспалительным инфильтратом, продукты воспаления скапливаются в пораженном органе, превращая его в полость, наполненную гноем.

При переходе воспалительного процесса на окружающую клетчатку развивается *паравезикулит*.

Выделяют **острый и хронический везикулиты**.

Острая форма везикулита при гонорее встречается редко и сопровождается высокой температурой тела, общими явлениями (недомоганием, вялостью, апатией), гематурией, резкими болями в тазу, образованием абсцессов, воспалением прилежащей клетчатки (*паравезикулит*).

Чаще диагностируется *первично хронический гонорейный везикулит*, который нередко протекает бессимптомно, проявляясь лишь пальпиру-

емым в проекции семенного бугорка тестоватым продолговатым тяжем, тянущимся вверх и в сторону от предстательной железы, или малосимптомно, сопровождаясь в период обострения коликообразными болями в тазу, усиливающимися при половом возбуждении, иррадиирущими в заднюю уретру, промежность или прямую кишку; выделениями из уретры в виде гнойной капли (особенно после ходьбы или физического напряжения); учащенными и болезненными эрекциями и поллюциями, зависящими от гиперемии семенного пузырька и переполнения его секретом, гемоспермией, пиоспермией, болями при эякуляции и болезненным оргазмом, вследствие сокращения инфильтрированной стенки семенного пузырька. По мере снижения воспалительных явлений могут отмечаться половые расстройства: слабые эрекции, преждевременная эякуляция, сперматоррея.

Все перечисленные симптомы могут также встречаться при хроническом простатите и заднем уретрите, в связи с чем ни один из них не может считаться патогномичным для везикулита. Лишь симптом Пиккера, выражающийся в спазмах мочевого пузыря и прямой кишки, периодически наступающих независимо от актов мочеиспускания и дефекации, считается наиболее типичным для везикулита. Следует особо отметить, что хронический гонорейный везикулит может быть источником рецидива уретрита.

Течение и прогноз гонорейного везикулита зависят от формы поражения семенного пузырька и его интенсивности. Так, катаральный везикулит легче всего поддается лечению. При глубоком поражении может наступить как рассасывание воспалительного инфильтрата в стенке семенного пузырька, так и рубцовое сморщивание части или всего органа с частичным или полным прекращением его функции, что ведет к олигоспермии или азооспермии и снижению эрекционной способности.

Эпидидимит — воспаление придатка яичка в результате трансканаликулярного проникновения гонококков из задней уретры антиперистальтическим путем. Он наблюдается у 1–8% мужчин, больных гонореей (Левин М.М. и др., 1983; Мавров И.И., 1984; Шамшин Н.П., Малых В.А., 1986; Ильин И.И. и др., 1991; Starzycki Z. et al., 1985; Richaud C. et al., 1986). Его развитию в 52% случаев предшествует свежая острая и подострая, в 3% — свежая торпидная, а в 45% — хрониче-

ская гонорея, причем у 71% обусловленная смешанной (чаще гонорейно-трихомонадной) инфекцией (Глозман В.Н., 1987). Гонорейному эпидидимиту, который, как правило, бывает односторонним, обычно сопутствует простатит, колликулит и везикулит. Развитие его при гонорее чаще связано с физическим перенапряжением.

При *патоморфологическом* исследовании воспалительные изменения при эпидидимите сосредоточены в эпителии и субэпителиальной ткани канальцев придатка яичка, семявыносящем протоке, а также в межуточной ткани и окружающей рыхлой клетчатке.

В эпителии канальцев дегенеративные изменения варьируют от десквамации до полного его разрушения, причем на некоторых участках разрушенный эпителий замещен гнойными наслоениями и грануляционной тканью. Проллиферативные процессы характеризуются разрастанием и утолщением эпителиального покрова в канальцах придатка и выносящем протоке, вплоть до метаплазии его в многослойный плоский. Патологические изменения более выражены в хвосте, чем в теле и головке придатка.

В субэпителиальной и межуточной ткани мелкоклеточная диффузная инфильтрация состоит из лимфоидных элементов, гистиоцитов и плазматических клеток с примесью полиморфноядерных лейкоцитов и эозинофилов; в межуточной ткани и клетчатке инфильтраты располагаются в виде отдельных очагов вдоль лимфатических щелей и сосудов, которые могут быть склерозированы (местами до полного закрытия просвета). Причем воспалительные изменения в межуточной ткани распространяются на тело и головку придатка.

При вялотекущем процессе воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов и фибробластов. Последние по мере увеличения давности процесса увеличиваются и занимают все поле зрения, эпителий утолщается и местами метаплазирует, в дальнейшем происходит замещение воспалительного инфильтрата соединительной тканью и образование рубца, который ограничивается только хвостом или равномерно выражен на всем протяжении придатка. В результате формирования рубца проходимость придатка нарушается.

Серозные оболочки яичка также могут вовлекаться в воспалительный процесс. При этом отмечается значительная гиперемия сосудов,

разрыхленность и отечность тканей, образование инфильтратов, располагающихся по ходу лимфатических щелей и вокруг сосудов, скопление в полости серозных оболочек воспалительного экссудата. Выпот чаще бывает серозным, реже — серозно-геморрагическим или гнойным.

Острый эпидидимит начинается с резких болей в области мошонки на стороне поражения. Клинические проявления заболевания характеризуются общими (повышение температуры тела до 39–40 °С, головная боль, недомогание, слабость) и местными симптомами (гиперемия и отек соответствующей стороны мошонки; иногда выделения из уретры и дизурия). В связи с выпотом в оболочки яичка (*периорхоэпидидимит*) или в связи с одновременным поражением придатка яичка (*орхоэпидидимит*) органы мошонки не контурируются. Острота стихает через 2–5 дней даже без лечения, однако инфильтрат в придатке яичка рассасывается медленно, причем полного восстановления консистенции придатка, как правило, не наступает. В хвосте придатка, в месте, где воспалительные явления были наиболее интенсивными, остается плотный бугристый инфильтрат, часто замещающийся соединительнотканым рубцом.

Иногда в хвосте придатка, вследствие закупорки отдельных семенных канальцев, образуются мелкие абсцессы, которые могут инкапсулироваться разрастающейся вокруг них соединительной тканью. Под влиянием ряда факторов (травмы, бурного полового акта и др.) гонококки из инкапсулированных очагов проникают в здоровую слизистую оболочку придатка и вызывают рецидив эпидидимита.

Кроме того, воспалительный инфильтрат в хвосте и теле придатка яичка, часто замещающийся рубцом, вызывает обтурационную аспермию, что наряду с развитием аутоагрессии по отношению к сперматозоидам служит причиной бесплодия.

Гонорейный эпидидимит обычно сопровождается воспалением семявыносящего протока (дифферентит) или всего семенного канатика (фуникулит). Даже при резко выраженных воспалительных явлениях в придатке яичка клинические явления дифферентита в начале заболевания могут отсутствовать (метастатический эпидидимит). В дальнейшем инфекция из первоначально пораженного придатка проникает вторич-

но в семявыносящий проток, распространяясь вверх по нему. В таком случае воспалительные изменения бывают резко выражены в прилегающих к придатку частях семявыносящего протока и постепенно уменьшаются по направлению к паховому каналу.

При *гонорейном дифферентите*, ограничивающимся воспалением слизистой оболочки протока, проток семенного канатика прощупывается в виде плотного болезненного шнура диаметром до 2 см, легко отграничивающегося от остальных, неизмененных частей семенного канатика.

При проникновении гонококков через всю толщу стенки семявыносящего протока в клетчатку, окружающую остальные части семенного канатика, вовлекая ее в воспалительный процесс, весь семенной канатик превращается в болезненный тяж, толщиной в палец, в котором отдельные составные части канатика не прощупываются (*фуникулит*). По данным В.Н. Глозмана (1987), среди обследованных им 106 больных гонорейным орхоэпидидимитом периорхоэпидидимит отмечался в 53,8%, в 43,2% процесс сопровождался фуникулитом, в 11,3% — дифферентитом, поражение каудального отдела придатка было отмечено в 53,8%, тотальное вовлечение придатка в патологический процесс — в 33% случаев.

Важно учитывать, что в последние годы гонорейные эпидидимиты нередко развиваются с самого начала *подостро* или *первично хронически*. В настоящее время чаще отмечается одновременное поражение яичка и придатка — орхоэпидидимит (периорхоэпидидимит).

Гонорейный эпидидимит дифференцируют с эпидидимитами, развивающимися при негонококковых уретритах, туберкулезе придатка. При этом следует учитывать, что туберкулезный эпидидимит в 20–30% случаев начинается остро, принимая в дальнейшем хроническое течение, при котором придаток мало болезнен. Бугрист, местами спаян с кожей (возможен казеозный распад с образованием свищей); в семявыносящем протоке прощупываются четкообразные утолщения. При новообразованиях и сифилисе поражается, как правило, не придаток, а яичко.

Как уже отмечалось, инфильтрат в придатке яичка при гонорейном эпидидимите, как правило, полностью не разрешается, а частично за-

мещается соединительной тканью, что отражается на фертильности. Двусторонний эпидидимит в 50–100% случаев приводит к аспермии, односторонний — в 5% случаев.

Гонорея и нарушение фертильности

По мере увеличения давности гонококковой инфекции и распространенности воспалительного процесса в мочеполовом тракте происходит усиление андрогенной недостаточности, эстрогенизации гормонального фона, становятся более выраженными нарушения гонадотропных функций гипофиза. При хронической гонорее, в частности при хроническом гонорейном простатите, усиливается лактотропная активность гипофиза, снижается андрогенопоз в яичках; эстрогенизация гормонального фона сопровождается высоким уровнем пролактина и прогестерона в крови, что, в свою очередь, является патогенетическим фактором нарушения сперматогенеза (Барабанов Л.Г., 1989). Снижение способности к оплодотворению у мужчин обусловлено также стойкими иммуноморфологическими изменениями не только в тканях предстательной железы, но и семенных пузырьков, а также придатков яичек. Прежде всего, речь идет о фиброзных и атрофических процессах, облитерации, стриктурах и т.д.; выявляемых даже спустя длительное время после перенесенной гонореи и приводящих к нарушению функции этих органов и неспособности к оплодотворению у пациентов, перенесших гонорею (Мавров И.И., 2002).

В соответствии с современными представлениями, гонококковая инфекция, как и другие инфекции мочеполового тракта, является важным фактором *аутоиммунного бесплодия* у мужчин и женщин, развитие которого связано с особенностями иммунитета слизистых оболочек мочеполового тракта (Cooper R. et al., 1990).

Местный (слизистый) иммунитет играет важную роль как в защите организма от инфекций, так и в защите репродуктивной системы организма (сперматозоиды, клетки плода). В его функционировании основная роль отводится системе клеточного и гуморального иммунитета, в первую очередь sIgA.

Как известно, сперматозоиды вырабатываются после установления в неонатальном периоде толерантности к собственным антигенам, по-

этому сперматоспецифические антигены являются иммуногенными для здоровых мужчин, у которых, в связи с наличием механизмов, ограничивающих иммунный ответ в мужском половом тракте, антиспермальные антитела не продуцируются. При этом защита мужского полового тракта от сперматозоидных антигенов опосредуется различными механизмами.

Первая линия защиты является анатомической, обусловленной гематотестикулярным барьером, и ее нарушение (при травме яичка, инфекционном воспалении, вазэктомии) приводит к выработке антиспермальных аутоантител. В реализации иммунного ответа на собственные сперматозоиды основная роль принадлежит CD4⁺-лимфоцитам, распознающим антигены, презентируемые на поверхности антигенпрезентирующих клеток, связанных с молекулами II класса ГКГ. Основными антигенпрезентирующими клетками мужского полового тракта являются макрофаги, которые при отсутствии антигенной стимуляции не экспрессируют антигенов II класса ГКГ. Индуктором экспрессии антигенов ГКГ II класса на макрофагах является γ -интерферон, продукция которого, во избежание развития аутоиммунного ответа на сперматозоиды, должна предотвращаться.

Ведущая роль в предотвращении иммунных реакций в мужском половом тракте на сперматозоиды принадлежит CD8⁺-лимфоцитам, преобладающее количество которых содержится в эпителии и *lamina propria vas deferens* придатка яичка, а также *rete testis*, причем эти клетки скапливаются в тех местах, где гематотестикулярный барьер наиболее слаб.

Таким образом, если CD8⁺ активно подавляют иммунный ответ на спермоспецифические антигены, то CD4⁺ преобладают в половом тракте и в сперме у мужчин с наличием аутоантител к сперме.

Как оказалось, именно сперма со связанными аутоантителами является сильным индуктором γ -интерферона, который обнаруживался в сыворотке крови у женщин, мужья которых имели антиспермальные аутоантитела, но отсутствовал у женщин, мужья которых их не имели.

Однако сами сперматозоиды активно подавляют иммунный ответ, что, в частности, было показано в опытах по их внутривенному введению сингенным мышам, у которых иммунный ответ подавлялся путем активации CD8⁺ клеток. К подобным же последствиям приводит рек-

тальное введение семенной жидкости кроликам. Очищенные живые сперматозоиды человека также подавляют *in vitro* пролиферативную активность лимфоцитов. У женщин индуцированная сперматозоидами иммуносупрессия приводит к экспрессии антиспермальных антител за счет индукции лимфоидными клетками противовоспалительных цитокинов (Bernstein D.I. et al., 2000).

Известно, что в сперме человека концентрируются Т-лимфоциты, обладающие Т-клеточным рецепторным гетеродимерным комплексом, состоящим из γ - и δ -цепей ($\gamma\delta$ Т-клетки). Если в циркулирующей крови доля $\gamma\delta$ -клеток среди Т-лимфоцитов не превышает 10%, то в эякуляте — 33–50%. В опытах на животных было установлено, что $\gamma\delta$ -клетки присутствуют в половом тракте самцов мышей, где они предотвращают развитие провоспалительной иммунной реакции на спермоспецифические антигены. Подобным же образом $\gamma\delta$ Т-клетки ограничивают как деструктивный иммунный ответ при экспериментальной инфекции, так и материнский антифетальный иммунитет при беременности.

Механизм $\gamma\delta$ Т-клеточной иммунной супрессии может запускать синтез этими клетками противовоспалительных цитокинов. Альтернативно $\gamma\delta$ -клетки могут быть стимулированы активацией антителопродуцирующих В-лимфоцитов. Активированные $\gamma\delta$ Т-клетки активно подавляют высвобождение В-клетками IgG. Таким образом, концентрация $\gamma\delta$ Т-клеток в мужском половом тракте является важным механизмом снижения иммунного ответа в половом тракте.

Доказано, что в ответ на иммунную активацию и высвобождение провоспалительных цитокинов транскрибируются гены, кодирующие белок теплового шока (hsp). Биосинтез его также индуцируется активацией на самом раннем этапе воспалительной реакции в мужском половом тракте внеклеточной фосфорилазы A_2 . Когда клетка попадает в условия, не подходящие для жизни, hsp предотвращает деградацию внутриклеточного белка и неправильную полипептидную последовательность. К тому же инициация транскрипции гена hsp ингибирует транскрипцию генов макрофагов, кодирующих ИЛ-1 и ФНО- α .

Иммунный ответ в мужском половом тракте может быть подавлен и путем снижения провоспалительного иммунного ответа за счет повышения синтеза hsp. В частности, hsp-60 был обнаружен в образцах спер-

мы у некоторых мужчин с иммунологическими признаками хламидийной инфекции или аутоиммунитета к сперматозоидам, но не выявляется в сперме мужчин с отсутствием признаков местной активации иммунитета.

В ряде исследований было показано, что $\gamma\delta T$ -клетки не только способны инициировать экспрессию гена *hsp*, но и активировать *hsp*, приводя к активации аутоиммунных механизмов в мужском половом тракте.

Таким образом, основываясь на экспериментальных данных, S. Witkin и соавт.(1999) предложили следующий механизм иммунной регуляции в мужском половом тракте. У мужчин *без аутоиммунных поражений спермы и при отсутствии инфекции полового тракта* контакт между сперматозоидами и T-клетками и макрофагами не приводит к провоспалительному иммунному ответу; γ -интерферон не продуцируется в связи с отсутствием иммунной стимуляции, поэтому не индуцируются антигены ГКГ на макрофагах. Напротив, сперматозоиды индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, и, таким образом, иммунитет полового тракта снижается.

Однако у мужчин с *аутоиммунитетом к сперме или при наличии инфекций полового тракта* активация $CD4^+$ $\gamma\delta T$ -клеток индуцирует высвобождение γ -интерферона. Это повышает способность макрофагов поглощать сперматозоиды и транспортировать антигены сперматозоидов на поверхность макрофагов в ассоциации с вновь экспрессированными молекулами ГКГ класса II. Активированные макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1 и ФНО- α . Это преодолевает имеющуюся иммуносупрессию и приводит к активации В-лимфоцитов для синтеза антител к сперматозоидам и микробным агентам. После инициации провоспалительного иммунного ответа его сила снижается в дискретных стадиях различными механизмами. Синтез провоспалительных цитокинов иницирует транскрипцию *hsp*. Последовательно активированные антителопродуцирующие В-клетки стимулируют пролиферацию $\gamma\delta T$ -клеток. *Hsp* также стимулирует активацию $\gamma\delta T$ -клеток и наоборот. Активированные $\gamma\delta T$ -клетки затем подавляют дальнейшую продукцию антител, а транскрипция гена *hsp* ингибирует дальнейшую транскрипцию генов провоспалительных цитокинов.

О роли аутоиммунных механизмов в развитии бесплодия при гонорее свидетельствует обнаружение в семенной жидкости больных гонореей IgG и sIgA к *N.gonorrhoeae* (по аналогии с обнаружением специфических антител класса IgG при аутоиммунном бесплодии, обусловленном *C.trachomatis*) (Boslego J.W. et al., 1991; Eggert-Kruse W. et al., 1996; Wolff H. et al., 1992), а также макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов. При этом известно, что sIgA формируются в предстательной железе (Wolff H. et al., 1992).

Пока не ясно, возможен ли подобный механизм аутоиммунного бесплодия при гонорее. В то же время недавно установлено, что у мужчин с аутоиммунным бесплодием и иммунологическими признаками инфицирования полового тракта *N.gonorrhoeae* так же, как при урогенитальном хламидиозе, концентрация $\gamma\delta$ -клеток оказалась существенно повышенной.

6.2. Гонорея у женщин

Гонорея у женщин характеризуется мало- и асимптомным течением при положительной лабораторной диагностике (обнаружении *N.gonorrhoeae* при микробиологическом исследовании). По данным К. Бигнела (2004), асимптомная гонорея имеет место у 50% женщин.

Гонорея у женщин в связи с менее четкими диагностическими критериями заболевания и меньшей чувствительностью ряда лабораторных исследований выявляется позже, чем у мужчин. Так, только 10–20% женщин обращаются к врачу самостоятельно, остальные привлекаются к лечению после обнаружения гонореи у полового партнера, при профилактических осмотрах или при обращении в связи с развитием осложнений.

Гонорея у женщин так же, как и у мужчин, не имеет специфических клинических особенностей и в 50% случаев проявляется обильными или патологическими выделениями из влагалища, иногда — болями внизу живота (до 25%), дизурией (12% без повышения частоты мочеиспускания), в редких случаях — межменструальными кровотечениями или меноррагиями (Бигнел К., 2004).

Исходя из особенностей строения женских мочеполовых органов, выделяют *гонококковую инфекцию нижнего отдела мочеполовой системы*:

- *цервицит* — воспалительный процесс тканей шейки матки — наиболее частое проявление гонококковой инфекции. При остром процессе больные предъявляют жалобы на вагинальные выделения. Объективное обследование позволяет выявить отечность, гиперемию влагалищной части шейки матки, цервикальные выделения в виде гнойной «ленты». При хроническом воспалительном процессе шейка матки гипертрофирована, отмечается циркулярная фолликулярная эрозия, ретенционные кисты (*Ovuli nasoti*), скудные слизисто-гнойные цервикальные выделения;
- *уретрит* выявляется почти у 90% женщин, больных гонореей. При остром уретрите больные жалуются на болезненность и жжение при мочеиспускании, учащение мочеиспускания (уретроцистит); губки уретры гиперемированы, отечны, стенки уретры тестоватой консистенции, после массажа уретры из нее выделяется капля гноя. При торпидном и хроническом гонорейном уретрите субъективные симптомы могут отсутствовать. При пальпаторном обследовании мочеиспускательного канала может определяться инфильтрация, а также скудные слизисто-гнойные выделения из наружного отверстия уретры;
- *вульвовагинит* — воспалительный процесс тканей влагалища, который развивается, как правило, у беременных в постменопаузальный период и у девочек в период менархе. В острой стадии беспокоят обильные выделения, зуд, жжение, покровы влагалища отечны, гиперемированы, особенно в сводах. При торпидном и хроническом процессах клинические проявления выражены слабо или отсутствуют;
- *вестибулит* — воспаление больших желез преддверия, чаще бывает двухсторонним, воспаление может ограничиваться только выводным протоком, захватывать просвет железы или распространяться за ее пределы. При остром процессе проток железы пальпируется в виде болезненного тяжа или продолговатой припухлости тестоватой консистенции. При пальпации из него может выделяться серозно-гнойное содержимое. В случае нарушения оттока развивается ретенционная киста или ложный абсцесс. В более редких случаях развивается парауретрит, абсцесс парауре-

тральных желез, при этом могут появиться общие симптомы интоксикации.

Гонококковое поражение верхних отделов мочеполовой системы у женщин представлено: **эндометритом, сальпингоофоритом, сальпингитом, пельвиоперитонитом** в различных комбинациях.

Эндометрит — воспаление слизистой оболочки матки, которое возникает вследствие каналикулярного распространения гонококков из цервикального канала в тело матки. При остром течении эндометрита появляются схваткообразные боли в нижней части живота, повышение температуры тела до 39 °С, нарушения менструального цикла, маточные кровотечения, обильные слизисто-гнойные выделения из цервикального канала. Эндометрит может протекать и с менее выраженными симптомами: тупыми болями в низу живота, кровянистыми скудными выделениями. При бимануальном гинекологическом обследовании определяется увеличение и болезненность тела матки. Хронический воспалительный процесс характеризуется нарушениями менструального цикла, скудными, чаще жидкими или слизисто-гнойными выделениями из цервикального канала.

Сальпингит — воспаление маточных труб, чаще двустороннее — самое частое проявление восходящей гонококковой инфекции, которая распространяется из цервикального канала не только на маточные трубы, но и на яичники (*сальпигоофорит*). Острый сальпингит и сальпингоофорит характеризуется болевым синдромом, особенно при движении, физической нагрузке, мочеиспускании, дефекации, температурой до 38–39 °С, тошнотой, дизурией, цервикальными слизисто-гнойными выделениями из канала, нарушением менструального цикла. При хроническом сальпингите и сальпингоофорите определяются умеренная болезненность в подвздошной области, слизистые цервикальные выделения, нарушения менструального цикла. Последствием гонококкового сальпингита (сальпингоофорита) может явиться стойкое бесплодие вследствие облитерации труб и развития спаек.

Пельвиоперитонит — воспаление тазовой брюшины области малого таза. Распространяясь каналикулярным путем, *N.gonorrhoeae* вместе с гнойным экссудатом через ампулярную часть маточных труб могут колонизировать тазовую брюшину. Различают пельвиоперитонит, кото-

рый является одной из форм местного перитонита, и воспаление брюшины за пределами малого таза — нижнего и верхнего этажей брюшной полости, соответствующее распространенному перитониту.

Диффузный гонококковый перитонит наблюдается не часто. Факторы, способствующие его развитию: инвазивные гинекологические манипуляции, снижение иммунологической реактивности организма, половые эксцессы, чрезмерные физические нагрузки. Для заболевания характерно появление резкой боли в области живота, высокой температуры, тошноты, рвоты, учащение пульса. Живот при пальпации резко болезненный во всех отделах. Особенно в нижних отделах, где определяется напряжение мышц брюшной стенки (положительный симптом Щеткина-Блюмберга). При бимануальном гинекологическом исследовании детальная пальпация невозможна из-за резкой болезненности сводов влагалища. Заболевание возникает во время или сразу после менструации, аборта, родов, физических нагрузок.

Следствием гонококкового пельвиоперитонита могут быть облитерирующие, спаечные процессы тазовых органов, появление хронических тазовых болей, снижение качества жизни (McCormack W.M., 1981).

Прогноз гонококкового пельвиоперитонита при своевременно начатом и правильном лечении благоприятный, но может развиваться диффузный перитонит, при котором больных беспокоят резкие, схваткообразные боли в нижней части живота, метеоризм, запоры, температура тела около 38–39 °С. Брюшная стенка напряжена, определяется положительный симптом Щеткина-Блюмберга, СОЭ значительно увеличена при нормальном количестве лейкоцитов крови.

Перигепатит (синдром Фитц-Хью-Кертиса) — воспалительный процесс брюшины, покрывающей печень, следствием которого является образование многочисленных спаек, соединяющих печеночную капсулу с париетальной брюшиной и петлями кишечника. Может протекать в острой и хронической (субклинической) форме. При остром перигепатите определяются резкие боли в правой половине живота или в правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку и плечо, напряжение брюшных мышц, лихорадка, интоксикация. При лапороскопии или лапаротомии обнаруживаются спайки, натянутые в виде струн, между передней поверхностью печени и пристеночной брюшиной. Несмотря на

то что ведущая роль в этиологии этого синдрома принадлежит *C. trachomatis*, в 10% наблюдений выявляют гонококки (Stamm W.E., 1997).

Гонорея у беременных

Частоту выявления гонококковой инфекции у беременных варьируют от 0,5 до 7,5%, по отношению ко всем больным гонореей беременные составляют 14,2–16% (Мавров И.И., 2002).

Как правило, гонококковая инфекция у беременных характеризуется незначительными субъективными и объективными симптомами, манифестации которых способствует ряд факторов: различные инвазивные манипуляции, распространение восходящей гонококковой инфекции, особенно опасной в первые 4 мес беременности. Лечебно-диагностические инвазивные процедуры проводятся не ранее, чем через 10 дней после выскабливания матки, и не ранее, чем через 6 нед после родов, в связи с высоким риском развития постабортного (послеродового) гонококкового эндометрита и сальпингита. При планировании оперативных вмешательств у беременных необходимо обследовать их на наличие инфекции, в том числе гонококковой.

В значительном числе наблюдений инфицирование беременных *N.gonorrhoeae* приводит к невынашиванию, внутриутробной задержке развития плода, самопроизвольному прерыванию беременности или разрыву оболочек плодного пузыря, преждевременным родам, развитию хориоамнионита, кровотечений в послеродовом периоде, сепсису новорожденного и послеродовому сепсису роженицы. У 35% беременных, больных гонококковой инфекцией, повышен риск септических спонтанных аборт (Кисина В.И., 1998).

Синдром амниотической инфекции характеризуется преждевременным разрывом плодного пузыря, инфицированием плаценты и неонатальной инфекцией плода, послеродовой инфекцией у матери, смертностью плода. У женщин, получивших полноценное этиотропное лечение гонококковой инфекции, высок риск преждевременного разрыва оболочек плодного пузыря и преждевременных родов (Дмитриев Г.А. и др., 1991).

Высокая частота гонококковой инфекции в женской популяции в целом, и в том числе у беременных, субъективна. Асимптомное течение

заболевания у женщин обуславливает необходимость проведения двукратного обследования на гонококковую инфекцию: при первом визите к гинекологу и в начале третьего триместра беременности.

Гонорея и женское бесплодие

В соответствии с заключением экспертов ВОЗ (1981), трудно отделить проблему бесплодия от проблемы вензаболеваний. В частности, перенесенная гонорея (хроническая у 66% мужчин и у 62% женщин) является причиной 30–50% бесплодных браков. Таким образом, она неразрывно связана с инфертильностью мужчин в результате этой инфекции.

Именно увеличение удельного веса первично-торпидных, малосимптомных и асимптомных форм гонореи способствовало росту числа осложнений, вызывающих нарушение генеративной и менструальной функций женщины.

Связь гонореи с бесплодием доказана в ряде экспедиционных исследований (Arga O.P. et al., 1973; Arga O.P., Taber S.R., 1975). Так, на основании изучения 379 бесплодных супружеских пар в Кении, в 43% случаев установлена непроходимость маточных труб с гонококковой инфекцией как основная причина бесплодия (Carty M.R. et al., 1972). При изучении репродуктивной функции женщин с гонококковой инфекцией в анамнезе диагностировано бесплодие в 45,7–55,8% наблюдений (Туранова Е.Н., Частикова А.В., 1966). Бесплодие — наиболее тяжелое осложнение гонококковой инфекции, причиной которого является облитерация маточных труб. Большое значение в развитии бесплодия имеет гонококковый эндометрит, при котором нарушается децидуальная функция эндометрия. Беременность в подобных клинических ситуациях может наступить, но самопроизвольно прерывается в течение первого триместра (Мавров И.И., 2002).

Таким образом, гонококковая инфекция у женщин приводит к сальпингитам с частичной или полной окклюзией маточных труб (по аналогии с окклюзией семявыносящего протока при гонорейном эпидидимите у мужчин). Кроме того, следствием перенесенного гонококкового эндометрита, сальпингита, сальпингоофорита может быть образование спаек, смещающих матку и трубы, нарушая тем самым проходимость последних и их функции яйцевода.

Важную роль в патогенезе обусловленного гонореей бесплодия играют нарушения гормонального статуса (снижение в крови эстрадиола, снижение в крови прогестерона в лютеиновую и повышение в фолликулярную фазу менструального цикла, «тестостеронизация» гормонального фона), особенно четко проявляющиеся при осложненном течении воспалительного процесса верхних отделов половой системы (Мавров И.И., 2002).

Гипоэстрогения сопровождается снижением местной иммунологической реактивности, ингибацией функциональной активности маточных труб, ослабляя их перистальтику. В то же время уровень фолликулярного гормона приводит к активации перистальтики и спастическим сокращениям маточных труб, что может вызывать задержку и формирование внутриматочной беременности (Ситарская Л.В., 1972; Батыршина С.В., 1986; Яговдик Н.З., Евсеенко И.А., 1990; Кисина В.И., 1997; Мавров И.И., 2002).

6.3. Экстрагенитальные и диссеминированные формы гонореи

К *экстрагенитальным* поражениям относят: *аноректальную гонорею*, гонорею прямой кишки, мочевого пузыря, мочеточников, почечных лоханок, почек, полости рта и носа, глотки, гортани, уха, глаз.

Аноректальная гонорея чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Особенно часто ее обнаруживают при гонорее у девочек, а также у мужчин — пассивных гомосексуалистов. Аноректальная гонорея обычно сочетается с гонококковой инфекцией половых органов. Так, частота выявления ее у женщин с гонорейным эндоцервицитом составляет около 25%, а у мужчин — пассивных гомосексуалистов (с наличием гонококковой инфекции других локализаций) — 35–50% (Hook E.W., Handsfield H.H., 1999). С другой стороны, около 30% женщин с гонорейным эндоцервицитом имеют асимптомную аноректальную гонококковую инфекцию (Zenilman J.M., Deal C.D., 2000). Изолированная аноректальная гонорея встречается только в 2,8–5% случаев. Высокая частота ассоциации поражения гонококками половых органов и прямой кишки у женщин обусловлена проникновением этого возбудителя в прямую кишку как при аногенитальном контакте (как и у мужчин —

пассивных гомосексуалистов), так и в результате контаминации анального отверстия вагинальными выделениями через промежность.

Аноректальная гонококковая инфекция все чаще ассоциируется с гонореей глотки. По данным R.J. Geisler и соавт. (2002), в американском городе Сиэтле такая ассоциация обнаружена в 16,5% случаев и была обусловлена большей частью изолятами *N.gonorrhoeae*, относящимися к ауксотипам/сероварам Proto/IB-1 (43,3%), Proto/IB-3 (16,5%), Proto/IB-2 (10,3%).

Гонорейное поражение прямой кишки обычно развивается в ее анальной части (анальная гонорея) или на 1–2 см выше анального отверстия (ректальная гонорея), и лишь иногда оно выявляется еще выше. Это объясняется тем, что среда, окружающая гонококки в прямой кишке, не подходит для их развития из-за обилия постоянной микрофлоры, щелочной реакции среды, отсутствия доступа воздуха.

Аноректальная гонорея в 50% случаев асимптомна. К. Бигел (2004) отмечает, что у женщин она обычно течет асимптомно, а у мужчин-гомосексуалистов — иногда с клинической картиной проктита, в 12% случаев с ректальными выделениями желтоватого или красноватого цвета и в 7% с болевыми ощущениями, жжением или дискомфортом в перианальной/анальной области. При распространении процесса выше анального отверстия могут быть тенезмы, боль при дефекации, гнойные выделения, нередко с примесью крови, вторичные запоры, субфебрильная температура.

Патоморфологически острая стадия аноректальной гонореи сопровождается гиперемией и отеком прямой кишки, ее мелкоклеточной инфильтрацией с преобладанием плазматических клеток. Иногда пораженный участок кишки эрозирован, поверхность эрозий покрыта гнойным налетом, а в ряде случаев — мелкими полипозными разрастаниями.

В *подострых* случаях слизистая оболочка изъязвлена.

В *хронических* случаях происходит атрофия цилиндрического эпителия кишки или полная его гибель; эпителий либеркиновых желез и сами железы подвергаются разрушению, причем на их месте остаются дефекты и полости с неправильными краями и лимфоцитарно-плазмодитарные инфильтраты, иногда довольно глубокие. Воспалительной инфильтрации могут подвергаться также лимфатические фолликулы. При

гонококковой инфекции люберкиновых желез и лимфатических фолликулов легко присоединяется обильная вторичная микрофлора, причем в результате смешанной инфекции поражается весь соединительнотканый слой кишечной стенки и образуются параректальные инфильтраты и абсцессы. При закупорке крипт и фолликулов параректальные абсцессы могут прорываться в мочевой пузырь, влагалище или вблизи ануса, образуя свищи.

Патологические изменения слизистой оболочки прямой кишки, усугубляемые с помощью *ректального зеркала* или *ректоскопа*, в *острых* случаях проявляются отеком, гиперемией, болезненностью, кровоточивостью складок анального отверстия; наличием гноя на поверхности ректальных синусов; утратой при распространенном процессе звездчатобразной складчатости. При *хронических* проктитах слизистая оболочка принимает зернистый или шагреневый вид и покрывается тесно прилегающим к ее поверхности налетом из гноя и слизи. Как для острого, так и для хронического процессов типичны трещины и изъязвления, которые в остром периоде бывают поверхностными. В *застарелых* случаях слизистая оболочка вновь становится гладкой вследствие атрофии эпителия и желез; ее поверхность местами покрывается слизисто-гнойным секретом, а формирование плотных инфильтратов, образующихся за счет присоединения вторичной инфекции, может привести к стриктурам прямой кишки.

Дифференциальная диагностика аноректальной гонореи проводится с герпетическим, хламидийным, сифилитическим проктитами. Поскольку аноректальная гонорея указывает на анамнез незащищенного анального секса у мужчин-гомосексуалистов, ее обнаружение у них может рассматриваться в качестве маркера риска по ВИЧ-инфицированию.

Прогноз при аноректальной гонорее различен. В легких случаях наступает самоизлечение. Острый проктит, при условии лечения, в большинстве случаев проходит без последствий. Хронический проктит может давать рецидивы, несмотря на лечение и даже реинфекцию, в различные участки мочеполового тракта. Течение фистул и абсцессов длительное.

Гонорейный цистит. Поражение мочевого пузыря гонококками ограничивается в подавляющем большинстве случаев областью внутренне-

го сфинктера и мочевого треугольника, где слизистая оболочка покрыта цилиндрическим эпителием, представляющим благоприятную почву для развития гонококков. В некоторых случаях воспалительный процесс распространяется на слизистую оболочку самого мочевого пузыря. Ряд авторов не исключают, помимо континуитатного пути распространения инфекции на мочевой треугольник, возможности возникновения цистита гематогенным путем, при котором гонококки попадают прямо в мочевой пузырь или через почку. Однако значительно чаще в течении гонореи наблюдается цистит, вызванный другими микроорганизмами (стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой и т.д.).

С распространением инфекции и развитием гонорейного цистита присоединяется триада симптомов: частое мочеиспускание, гной в моче и боли.

Гонококковые поражения почечных лоханок и паренхимы почек, в развитии которых наряду с гонококками важная роль принадлежит микроорганизмам семейства *Enterobacteria* и стафилококкам, встречается редко. Они проявляются лихорадкой, болями в пояснице, альбуминурией. Температура тела повышается до 40 °С, возникают ознобы, нарушение общего состояния. Пульс учащается, появляются тошнота и рвота. Симптом Пастернацкого положительный. В начале заболевания резко уменьшается количество мочи. В хронической стадии мочи становится много. Отмечаются лейкоцитурия и эритроцитурия.

Гонококковый фарингит может протекать изолированно, или в сочетании с поражением урогенитального тракта, или гонореей другой локализации. Возникает у мужчин и женщин вследствие орогенитальных половых контактов и часто ассоциируется с поражением миндалин, десен, языка, небных дужек с язычком. Среди больных гонореей гетеросексуальных мужчин поражение ротоглотки отмечается в 3–7%, мужчин-гомосексуалистов — в 10–25%, женщин — в 10–20% случаев (Wiesner P.J. et al., 1973; Kinghorn G.R., Rashid S., 1979; Janda W.M. et al., 1980; Nice A.W., Rodriguez V.L., 1981).

Клинически у мужчин и женщин инфекция глотки в 60–90% случаев протекает асимптомно и выявляется при лабораторном обследовании. При этом важное эпидемиологическое значение имеет обнаружение в слюне, в которой, по данным D.V. Hutt и F.N. Judson (1986), они

выявляются в 34 из 51 случая. Иногда пациентов беспокоит сухость в глотке, боль, усиливающаяся при глотании, «першение» в глотке. При осмотре слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, отечна, на этом фоне могут встречаться участки, покрытые желто-серым налетом, отдельные фолликулы в виде ярко-красных зерен, увеличение миндалин, регионарных лимфатических узлов. Возможны субфебрильная температура и осиплость голоса.

Дифференциальная диагностика проводится с бактериальными фарингитами различной этиологии.

Без лечения проходит спонтанно через 4–6 нед (Wiesner P.J. et al., 1973).

Гонококковое поражение структур глаза развивается в результате аутоинфицирования при несоблюдении правил личной гигиены, а также при лимфо- и гематогенном распространении инфекции (диссеминация процесса). Новорожденные заражаются во время прохождения родовых путей больной матери или внутриутробно. Инкубационный период гонококковой офтальмии составляет 3–4 дня. Заболевание проявляется отечностью век, светобоязнью, обильным серозно-гнойным отделяемым. Конъюнктивита резко гиперемирована, кровоточит. Тяжелой формой гонококковой офтальмии является поражение роговой оболочки с развитием язв (иногда с прободением). Возможно асимптомное течение гонорейного конъюнктивита (Zenilman J.M., 1993).

Диссеминированная гонококковая инфекция (ДГИ) встречается редко (у 0,1–0,3% больных гонореей) в результате лимфо/гематогенного распространения *N.gonorrhoeae* из первичного очага в другие органы и системы, при этом соотношение мужчин и женщин составляет 1:4 (Росс Дж. Д., 1997). Наиболее часто ДГИ развивается у беременных.

Патогенез ДГИ во многом не ясен. По мнению В.Н. Peterson и соавт. (1979), основные проявления ДГИ связаны с образованием и отложением в тканях иммунных комплексов, а рецидивы — с дефицитом компонентов комплемента, формирующих мембраноатакующий комплекс.

Риск диссеминации определяется не только способностью иммунной системы контролировать течение инфекции, но и наличием определенных свойств гонококка. При ДГИ выделяют гонококки, ха-

характеризующиеся сниженным хемотаксисом, в наружной мембране которых отсутствует Ора-протеин, а также штаммы, аукотропные в отношении аргинина, гипоксантина, урацила и серотипы, содержащие РІА. Штаммы гонококков, вызывающие ДГИ, отличаются большей устойчивостью к комплементопосредованной бактерицидной активности нормальной сыворотки крови, чем штаммы, вызывающие локализованную гонококковую инфекцию. Причем наибольшей устойчивостью к действию сывороточных факторов обладают штаммы, выделенные при гнойном артрите, которые также стимулируют повышение уровня бактерицидной реактивности сыворотки (Rice R.J. et al., 1986).

Таким образом, распространение гонококковой инфекции на внутренние органы связано с нарушением хемотаксиса и присутствием «блокирующих антител» к РІА, снижающих уровень активации комплемента, что ведет к уменьшению воспалительной реакции слизистых оболочек и повышает риск гематогенной диссеминации инфекции. Кроме того, инфицирование разными субтипами гонококка приводит к развитию различных проявлений ДГИ, которая может протекать только с поражением кожи, а также — с поражением кожи и теносиновитом (классическая форма), с артритом, с поражением других органов (Фицпатрик Т. и др., 1999).

При ДГИ первичная инфекция половых органов обычно протекает бессимптомно.

В большинстве случаев ДГИ протекает в сравнительно легкой форме. Температура тела редко поднимается выше 39 °С. Наиболее частый симптом — *полиартралгия* (в 25% случаев *моноартралгия*), асимметричная или блуждающая.

Поражения *кожи* сопровождаются жалобами только в 1/4 случаев и характеризуются эритематозными и геморрагическими элементами диаметром 1–5 мм, проходящими папуло-некротическую и геморрагически-некротическую стадии развития; геморрагическими пузырями до 2–3 см в диаметре. Через 4–5 дней сыпь спонтанно разрешается, а на ее месте остаются мелкие рубчики и нестойкая пигментация. При ДГА также могут появляться элементы многоформной экссудативной эритемы и крапивницы (Silva J.J., Wilson K., 1979).

У больных *теносиновитом* и кожной сыпью *N.gonorrhoeae* чаще выделяют из крови; у больных септическим артритом — из крови и/или синовиальной жидкости (в 50% случаев наблюдений) (Ильин И.И., 1996; Wise С.М. et al., 1994; O'Brien J.P. et al., 1983).

При *септическом артрите* поражения асимметричные, в процесс обычно вовлекаются 1–2 сустава. Характерны боль, гиперемия, повышение температуры, выпот в полость сустава. Чаще поражаются коленные, локтевые, голеностопные, пястно-фаланговые, межфаланговые суставы кистей, плечевые и тазобедренные суставы.

ДГИ может осложняться развитием *гонококкового сепсиса*, который иногда сопровождается эндо-, мио- и перикардитом, менингитом, абсцессом мозга, перитонитом, остеомиелитом, синовитом, поражением печени и почек. Клиническая картина этих заболеваний не имеет патномоничных симптомов. В большинстве случаев общее состояние средней тяжести с интермиттирующей лихорадкой (38–40,5 °С), ознобом, болями в суставах, поражением кожи.

Диагностика ДГИ основывается на клинических признаках заболевания и подтверждается обнаружением *N.gonorrhoeae* при культуральном исследовании соответствующих биологических жидкостей. Однако поскольку при культивировании проб крови *N.gonorrhoeae* обнаруживаются в 1/3, а синовиальной жидкости пациентов с гнойным выпотом — в 1/2 случаев, бактериологическое подтверждение клинического диагноза ДГИ не всегда возможно. В таких случаях проводится эмпирическая терапия антибиотиками, воздействующими на устойчивые к пенициллину микроорганизмы. Штаммы *N.gonorrhoeae*, вызывающие ДГИ, обычно обладают высокой чувствительностью к пенициллину, но в последние годы при ДГИ выделены гонококки, имеющие хромосомный ген устойчивости к пенициллину.

6.4. Гонококковая инфекция у детей

Основные пути инфицирования детей возбудителями ИППП:

- трансплацентарный (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, сифилис, папилломавирусная инфекция);
- перинатальный (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, сифилис, гонококковая, трихомонадная, папилломавирусная инфекции).

При грудном вскармливании: ВИЧ (для вирусных гепатитов В и С, сифилиса риск недостаточно выяснен);

- прямой контакт:
 - аутоинокуляция (герпетическая и папилломавирусная инфекции),
 - бытовые предметы (для трихомонадной и папилломавирусной инфекции риск недостаточно выяснен, для других ИППП — практически исключен).
- половой контакт: все ИППП;
- внутривенные инфузии (наркотики, кровь и/или ее продукты, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С).

Новорожденным гонококковая инфекция передается перинатально от больной матери во время родов через инфицированные родовые пути (конъюнктив, глотка), при отсутствии профилактики гонококковый конъюнктивит развивается у 42% инфицированных в родах новорожденных, а в 7% наблюдений поражаются мочеполовые органы и пищеварительный тракт (Laga M. et al., 1988).

Профилактика неонатальной гонококковой инфекции путем скрининга всех беременных, а также за счет профилактики гонококковой офтальмии в роддомах эффективна в США, с частотой гонореи у беременных в 5%, и в Африке, где она составляет 5–10% всех больных (McCormack W.M., 1981).

Симптомы гонококковой инфекции у новорожденных

У новорожденных симптомы гонококковой инфекции появляются на 2–5-е сутки жизни (Desenclos J.C. et al., 1992) и включают офтальмию новорожденных, ринит, уретрит, вульвовагинит, сепсис, менингит, что сопровождается общим тяжелым состоянием ребенка.

Гонококковая офтальмия, как наиболее частое проявление гонореи новорожденных (Desenclos J.C. et al., 1992), обычно проявляется на 2–5-й день жизни (от 0 до 28 дней). Характеризуется прозрачным (водянистым) конъюнктивальным отделяемым, которое вскоре становится гнойным и даже геморрагическим. Конъюнктив резко гиперемирован, поверхность ее становится шероховатой, легко кровоточит, развива-

ется светобоязнь, отечность век. При отсутствии этиотропного лечения развиваются тяжелые осложнения, в том числе кератит, иридоциклит, происходит перфорация роговицы с образованием гнойной язвы, что приводит к необратимой потере зрения (Кисина В.И., 1997).

Возможны другие проявления гонореи новорожденных: абсцесс волосистой части головы сопровождается гонококкемией с последующим развитием сепсиса, артрита, менингита и пневмонии. Наиболее частым ее проявлением является артрит, который возникает между 1-й и 4-й неделей жизни новорожденного (Сооретман М.В., 1927) и протекает в форме полиартрита с поражением лучезапястных, коленных, плечевых суставов, сопровождается симптомами интоксикации. В ряде наблюдений развитию артрита предшествуют кожная сыпь, в том числе поверхностные абсцессы.

Гонококковые поражения ротоглотки у новорожденных развиваются при инфицировании во время прохождения половых путей больной гонореей матери. Поражаются мягкое небо, небный шов, боковые поверхности небного свода, спинка языка, первые проявления характеризуются яркой гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, затем появляются вторичные кровоточащие элементы с гнойным отделяемым (Hutt D.V., Judson F.N., 1986).

У новорожденных ДГИ в 15–44% случаев наблюдений протекает малосимптомно (Ehret J.M., Knapp J.S., 1989; Dejong A.R., 1986; Ingram D.I. et al., 1992) и диагностируется при культуральном выявлении *N.gonorrhoeae* в материале из ротоглотки, влагалища, прямой кишки.

У детей более старшего возраста гонококковая инфекция обычно ограничивается местными проявлениями: вагинитом, уретритом, конъюнктивитом. ДГИ возникает редко, лишь в препубертатном периоде.

В этом периоде жизни ребенка самым частым проявлением гонореи у девочек является *вульвовагинит*, который характеризуется обильными гнойными выделениями белого, желтого или зеленого цвета, зудом, гиперемией вульвы, дизурией, иногда болями внизу живота и симптомами интоксикации.

У мальчиков в этот период гонококковая инфекция встречается редко и проявляется *уретритом* с обильными или скудными выделениями из уретры, который иногда сопровождается дизурией и осложняется

отеком полового члена или эпидидимитом (Nelson J.D. et al., 1976; Bromberg K. et al., 2002).

Развитие в этот период *конъюнктивита* обычно связано с аутоинфицированием. Гонококковый конъюнктивит характеризуется обильным гнойным отделяемым, отеком конъюнктивы и век, язвенным кератитом. В исключительно редких наблюдениях конъюнктивит — единственный симптом гонококковой инфекции, источником заражения при которой обычно является другой человек, как правило, член семьи (Lewis L.S. et al., 1990), при этом не исключен половой путь передачи инфекции.

Чрезвычайно часто встречающиеся в этот период гонококковый фарингит и проктит, как правило, являются следствием полового инфицирования.

Гонококковая инфекция ротоглотки наблюдается у 15–54% детей, больных гонореей (Nelson J.D. et al., 1976; Groothuij J.R. et al., 1983) и, как и ректальная гонококковая инфекция, почти всегда имеет субъективно асимптомное течение. Выявляется при обследовании детей с подозрением на сексуальное насилие или с наличием выделений из половых органов (Raustron S.A. et al., 1989).

Симптомами гонококкового проктита являются гнойное отделяемое, боль в прямой кишке, примесь крови или слизи в фекалиях, перианальный зуд или жжение. Симптомные ректальные инфекции, как правило, ассоциируются с анальным сексом. Ректальные инфекции редко встречаются у мальчиков и также связаны с анальным сексом.

У *девочек* подросткового возраста гонококковая инфекция проявляется цервицитом, уретритом, иногда проктитом. Наиболее серьезными осложнениями гонококковой инфекции у девочек-подростков являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которые диагностируются примерно у 15% подростков с гонококковой инфекцией.

ДГИ может возникать у подростков, хотя чаще встречается у взрослых (возраст наибольшего риска развития ДГИ — 15–35 лет). Дебют заболевания отмечается в первые дни менструации и во время беременности. ДГИ может быть следствием первичной инфекции любой локализации, включая гонококковую инфекцию шейки матки, уретры, ануса, глотки, конъюнктивы. ДГИ обычно характеризуется поражением кожи или арт-

ропатией. Кожные высыпания, встречающиеся в 50–70% случаев, обычно они множественные, эритематозные, макуло-папулезные, везикулезные, геморрагические, пустулезные или некротические. Характерно прогрессирование папул в геморрагические или некротические элементы, а также наличие элементов на разных стадиях развития (Ahmed H. et al., 1975). Сыпь обычно располагается на конечностях в количестве от 1 до 40 элементов, диаметр которых варьирует от 1 до 20 мм (Bagg J., 1971).

Суставные симптомы как первое проявление ДГИ отмечаются у 90% больных (Ahmed H. et al., 1975). Воспалительный процесс развивается в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставах, а также мелких суставах кистей и стоп. Обычно отмечается полиартралгия с умеренной или выраженной интенсивностью болевого синдрома. Выделяют раннюю бактериемическую стадию ДГИ, которая при отсутствии лечения переходит в септическую суставную стадию (Ahmed H. et al., 1975; O'Brien J., Danielson D., 1983), что подтверждается выявлением гонококков при культуральном исследовании крови, экссудата в полости сустава. Как правило, не бывает положительных результатов культурального исследования крови и синовиальной жидкости одновременно (O'Brien J., Danielson D., 1983).

У мальчиков гонококковая инфекция пубертатного возраста обычно характеризуется уретритом, эпидидимитом, иногда проктитом, клиника которых не отличается от таковой у взрослых.

Отдельно следует остановиться на заражении детей гонореей при половых контактах. По данным ряда зарубежных исследователей, при тщательном опросе, наличие половых контактов у больных гонореей детей в возрасте 1–5 лет было установлено в 35–75% случаев, в возрасте 1–9 лет — в 44 из 45 случаев, в возрасте 5–12 лет — в 80–100% наблюдений (Ingram D.L. et al. 1992; Branch G., Paxton R.A., 1965; Ingmar D.L. et al., 1982).

Частота ИППП у детей, зараженных в результате сексуального насилия, коррелирует с общим популяционным уровнем заболеваемости гонококковой инфекцией (Bromberg K. et al., 1999).

Сексуальное насилие — вовлечение в сексуальные отношения детей или подростков взрослыми для достижения сексуального удовлетворения, проституции или порнографии; достигается использованием силы

или предательством доверия ребенка к взрослому и осуществляется, помимо орогенитальных, генито-генитальных и аногенитальных контактов, путем эксгибиционизма, сексуальных поцелуев, мастурбации, а также проникновения пальцами во влагалище или анус. При обследовании детей, обращающихся по поводу гонококковой инфекции и других ИППП, а также травматических повреждений в области половых органов (включая: царапины, синяки или гематомы, трещины, рубцы или зияние ануса и входа во влагалище), врач должен учитывать возможность сексуального насилия (Kaufman R.H., Faro S., 1994).

При обследовании, в котором должен участвовать соответствующим образом обученный персонал, следует учитывать, что дети, подвергшиеся насилию, часто имеют повышенный уровень тревожности, что следует учитывать персоналу, осуществляющему обследование ребенка. Осмотр следует проводить по специальному протоколу и использовать культуральные методы исследования. При подозрении на возможность сексуального насилия дети и подростки с выявленной гонококковой инфекцией (и другими ИППП) направляются к представителям власти, лечение проводится по соответствующему протоколу.

Изучение медицинского и социального анамнеза и проведение обследования ребенка осуществляется с согласия родителей или лиц, представляющих интересы ребенка (ст. № 32 «Согласие на медицинское вмешательство» Основ законодательства Российской Федерации об охране граждан).

Глава 7

Диагностика гонококковой инфекции

Верификация диагноза гонококковой инфекции базируется на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных симптомов заболевания и обнаружении *N.gonorrhoeae* при лабораторном исследовании (микроскопическое исследование препарата, окрашенного по Граму, культуральное исследование). Получение материала для исследования из уретры производится не менее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания.

При наличии показаний при гонококковой инфекции с системными проявлениями, объем и характер обследования определяется совместно с профильными специалистами (окулист, проктолог, отоларинголог, невропатолог и т.д.).

7.1. Лабораторная диагностика

Фактически строго регламентированными методами лабораторной диагностики гонореи в настоящее время являются комплексное микроскопическое (бактериоскопическое) и культуральное исследования материала от пациента с подозрением на гонококковую инфекцию (приказы МЗ СССР № 936 и № 1570).

В лабораторной диагностике гонореи нередко возникают ситуации, когда при очевидной клинике заболевания или же у лиц, указанных в качестве источника заражения этой инфекцией, идентифицировать гонококки не удается. Подобные ситуации могут быть обусловлены тем, что после попадания на эпителий гонококки быстро проникают в субэпителиальную ткань, многочисленные железы и крипты, где находят благоприятные условия для существования. Со временем они вообще могут исчезнуть с поверхности эпителия мочеполовых путей и нахо-

даться только в уретральных железах и криптах, устья которых нередко закупорены гнойными пробками или сдавлены разрастающейся соединительной тканью. Образующиеся небольшие псевдоабсцессы являются резервуаром гонококков, которые при определенных «провокационных» условиях (половой акт, менструация, прием алкоголя) вскрываются в уретру и приводят к заражению партнера. Через несколько дней или даже часов гонококки вновь исчезают с поверхности слизистой оболочки или цервикального канала и могут не обнаруживаться во время проведения обследования.

Таким образом, успех лабораторной диагностики гонореи зависит не только от уровня чувствительности и специфичности используемого метода, но и от других обстоятельств, обеспечивающих высокую вероятность попадания возбудителя в диагностическую пробу. Это достигается использованием особого инструментария, необходимостью соблюдения техники взятия проб из различных участков уrogenитального тракта и высокой квалификацией персонала.

Традиционно в России в качестве отборочного метода диагностики гонореи используется метод бактериоскопии мазка, окрашенного метиленовым синим (бриллиантовым зеленым), и по Граму. Этот метод имеет преимущества в простоте проведения, получении быстрого результата и возможностью назначения лечения в день первичного обращения пациента, но он обладает относительно невысокой чувствительностью и зачастую субъективен. По данным ВОЗ (1991), чувствительность бактериоскопии мазка из уретры, окрашенного по Граму, у мужчин с характерными симптомами гонореи, составляет 98%; без симптомов, а также при исследовании материала из прямой кишки и ротоглотки — 40–50%; у женщин чувствительность этого метода не превышает 40–80% вне зависимости от места взятия материала и наличия клинических симптомов. По данным J. Sherard и соавт. (1995), бактериоскопическим методом *N.gonorrhoeae* были выявлены у 94,4% больных гонореей мужчин с наличием выделений из уретры и у 81,1% без клинических симптомов уретрита. По данным D. Varlow и соавт.(1978), в мазках из цервикального канала этот метод позволил выявить возбудитель в 37–50%, а в мазках из уретры — в 20% случаев.

Г.Л. Колиева (2004) при обследовании 109 больных гонореей (97 мужчин и 12 женщин) *N.gonorrhoeae* в уретре обнаружила у 100%

мужчин и 16,6% женщин; в цервикальном канале — в 41,6% случаев; в уретре и цервикальном канале — в 16,6% случаев. В то же время у 25% больных *N.gonorrhoeae* были выявлены только культуральным методом.

Таким образом, для эффективной диагностики асимптомной гонореи у мужчин и гонореи у женщин используется культуральный метод диагностики. Причем он должен стать обязательным во время первого посещения и обследования пациентки с подозрением на эту инфекцию (Филатова Е.Н. и др., 2004). Кроме того, этот метод необходим для обследования женщин и детей с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, при исследовании материала от беременных, проведении судебно-медицинских экспертиз и в ряде других случаев.

Взятие клинического материала для *микроскопического* исследования у *мужчин* проводится из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания; материал также забирается из нижнего отдела прямой кишки и ротоглотки, секрета предстательной железы; у *женщин* — из уретры, цервикального канала, нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки; из боковых сводов влагалища, больших вестибулярных (по показаниям парауретральных) желез.

Для *культурального* исследования у мужчин — из уретры, со слизистой оболочки конъюнктивы глаз, нижнего отдела прямой кишки и ротоглотки, секрета предстательной железы; у женщин — из уретры, цервикального канала, со слизистой оболочки конъюнктивы глаз, нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки; влагалища, больших вестибулярных (по показаниям) парауретральных желез.

Для ПЦР-диагностики клиническим материалом у женщин, как и у мужчин, кроме вышеперечисленных локализаций, может быть свежесобранная моча, это т.н. неинвазивный метод забора материала, показанный при обследовании детей (девочек), так как не травмирует мочеполовую сферу ребенка.

Серологические методы диагностики гонореи весьма неэффективны и в практике не применяются.

В соответствии с подготовленным ГУ ЦНИКВИ Протоколом «Гонкокковая инфекция» провокация перед взятием материала для исследования не предусмотрена. В этой связи важно учитывать, что систематические обзоры или рандомизированные контролируемые исследования, под-

тверждающие целесообразность применения провокаций для повышения эффективности диагностики гонококковой инфекции, отсутствуют.

С целью получения материала для микроскопических и культуральных исследований у *мужчин* используют проволоочные бактериологические петли и спиртовку для их обеззараживания, кюретки, ложечки ушные или глазные для получения соскобов или маленькие ложечки Фолькмана. Забор материала следует проводить, не травмируя слизистую оболочку уретры. Атрауматичны пластмассовые палочки разового использования, разовые стерильные тампоны, прилагаемые различными фирмами к диагностическим наборам моноклональных противохламидийных антител.

Перед получением материала ватным тампоном, смоченным теплой водой или изотоническим раствором хлорида натрия, обмывают головку полового члена и удаляют свободно стекающие выделения. Затем краем шлифованного предметного стекла (бактериологической петлей; желобоватым зондом и т.д.) берут отделяемое уретры и делают тонкий равномерный мазок на предметное стекло. При скудном отделяемом больному предлагают до исследования не мочиться в течение 4–8 часов и помассировать уретру, чтобы выдавить скопившийся в глубине секрет. В таких случаях также можно с помощью пипетки вылавливать гнойные нити мочи для окраски по Граму и метиленовым синим, а также соскобы со слизистой оболочки уретры для исследования на хламидии и другие возбудители. Смывы пипеткой или трубкой с баллончиком используют, чтобы получить материал на трихомонады.

Бактериологические петли, кроме того, необходимы для посева материала из уретры. Поскольку ее дистальная часть, особенно ладьевидная ямка, заселена большим количеством сапрофитных микроорганизмов, для получения материала из более глубоко расположенных отделов уретры можно вначале ввести в нее стерильную ушную воронку, через которую удобно собирать отделяемое бактериологической петлей, не прикасаясь к стенкам *paraglandis*.

Материал для микроскопического и культурального исследования из уретры у *женщин* берется после 3–4-часовой задержки мочеиспускания, чтобы током мочи не был смыт секрет желез Литтре, в которых могут резервироваться гонококки и другие возбудители ИППП. Внедре-

нию их в цилиндрический эпителий женской уретры способствует то, что он является однослойным, т.е. более уязвимым для микроорганизмов, по сравнению с многослойным плоским эпителием преддверия, влагалища, наружной порции шейки матки. Перед взятием анализа больные не должны получать антибиотик в течение последних 3—4 нед.

Многослойный плоский неороговевающий (сквамозный) эпителий влагалища женщины репродуктивного возраста вне беременности представляет собой своеобразный «каркас», количество слоев которого варьирует от 30 до 40, толщина в пролиферативную фазу достигает 300—400 мкм, в секреторную фазу — 200 мкм. Очевидно, что при функциональной состоятельности сквамозный эпителий практически неуязвим для инфекционного агента. Однако в определенные физиологические периоды женщины (до менархе, у беременных, в послеродовом и послеабортном периодах, в пре-, мено- и постменопаузальном периодах, при патологической гипоэстрогении) сквамозный эпителий теряет свои защитные функции и может инфицироваться наряду с однослойным цилиндрическим эпителием, поэтому отделяемое сквамозного эпителия можно использовать для лабораторных исследований. Свободно стекающее отделяемое мочеполовых органов не может служить материалом для лабораторных исследований, поскольку содержит микроорганизмы и клетки-фагоциты, находящиеся в той или иной степени деструкции, что неинформативно для лабораторного анализа. В связи с этим во всех случаях свободное отделяемое удаляется сухим стерильным ватным тампоном. Для взятия клинического материала из уретры должна использоваться ложка Фолькмана.

Техника взятия материала из женской уретры следующая: на полном мочевом пузыре выполняется массаж уретры от лона к себе в течение 30 секунд, свободно стекающее отделяемое удаляется сухим стерильным ватным тампоном, материал для взятия мазков (ложка Фолькмана, желобоватый зонд, цервикальная щеточка) вводится на глубину не более 15 мм и собирается отделяемое с передней стенки уретры (именно здесь парауретральные железы лучше развиты и сгруппированы в большом количестве); циркулярные движения по слизистой оболочке производить не рекомендуется; во-первых, это может сопровождаться резкой болезненностью, во-вторых, на боковых стенках уретры железы

единичны, на задней стенке — или отсутствуют, или представлены в рудиментарном виде. Зона перехода многослойного плоского (сквамозного) эпителия в уротелий, содержащий железы, регистрируется в среднем на глубине 12–15 мм от наружного сфинктера уретры. Поэтому при введении ложки Фолькмана на глубину менее 15 мм есть вероятность получения материала, соответствующего по составу микрофлоре наружных отделов половой системы, что неинформативно для установления этиологии уретрита. С другой стороны, введение ложки Фолькмана на глубину, превышающую 15 мм, приводит к раздражению предпузырного треугольника и выделению мочи, что также отрицательно влияет на результаты исследования. Для удобства взятия материала на ложке Фолькмана нанесены насечки, позволяющие определить глубину ее введения в уретру. Перед взятием материала из уретры рекомендуется задержка мочеиспускания на 1,5–2 часа и более (для предотвращения смыва возбудителя струей мочи). При отсутствии выделений следует провести массаж уретры с помощью одноразового зонда для взятия материала. Для бактериоскопического исследования мазков материал наносится тонким равномерным слоем на 2 предметных стекла, которые окрашиваются: одно — метиленовым синим, другое — по Граму.

Что касается *влагалища*, то в течение многих лет предлагалось для микроскопии и культурального исследования брать отделяемое заднего свода, которое представляет собой свободно стекающее отделяемое вышележащих отделов половой системы и экссудат подлежащих тканей, содержащих элементы, находящиеся в той или иной стадии деструкции, — слущенный эпителий, клетки-фагоциты, форменные элементы крови, эндо- и экзогенные микроорганизмы, что малоинформативно для лабораторного анализа. Для микроскопического и культурального исследования рекомендуется получать клиническое отделяемое заднебоковых сводов, используя с этой целью ложку Фолькмана или желобоватый зонд.

Секрет *цервикальных* крипт — цервикальную слизь для микроскопии и культурального исследования — получают с помощью акушерского или гинекологического пинцета, предварительно протирая шейку матки сухим стерильным ватным тампоном. Глубина введения пинцета определяется анатомо-физиологическим строением шейки матки. В норме длина шейки матки составляет 3 см, диаметр 2–3 см, при толщине

стенки 1 см. Слизистая оболочка цервикального канала выстлана цилиндрическим (призматическим) эпителием. Однако, несмотря на широкое распространение в литературе и среди практикующих врачей, термин «однослойный цилиндрический эпителий» достаточно условен. Это обусловлено тем, что непосредственно под призматическим эпителием над базальной мембраной располагаются резервные клетки (базальные, субэпителиальные, индифферентные), которые никогда не содержат слизи. Резервные клетки в большой степени подвержены влиянию половых гормонов, особенно эстрогенного характера, которое приводит к дифференцировке резервных клеток в сторону призматического эпителия или в сторону многослойного плоского эпителия. Цилиндрический эпителий эндоцервикса в норме не содержит истинных желез, складки призматического эпителия образуют крипты, где скапливается секрет клеток цервикального канала — цервикальная слизь. Цервикальная слизь имеет щелочную реакцию (рН 7,0–8,5), способствующую жизнедеятельности и размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, именно поэтому цервикальную слизь всегда следует подвергать лабораторным исследованиям. В норме в различных отделах эндоцервикса отмечается различное содержание микроорганизмов. Так, наибольшее их количество выявляется в нижней трети цервикального канала (1 см от наружного маточного зева); микробный пейзаж включает около 60 штаммов бактерий, что, вероятно, обуславливает транзиторный занос микроорганизмов из влагалища. Верхняя треть эндоцервикса в норме (длина 1 см) стерильна. В нижнем отделе средней трети эндоцервикса (длина 0,5 см) хотя и присутствуют микроорганизмы, их количественная характеристика и видовое разнообразие значительно более скудно, чем в нижней трети; в верхнем отделе эндоцервикса (длина 0,5 см) микроорганизмы в норме не обнаруживаются. Поэтому целесообразно выполнять взятие материала из цервикального канала на глубине 1,5 см. При исследовании материала, полученного на глубине менее 1,5 см, нельзя с уверенностью утверждать, что обнаруженные микроорганизмы не были занесены транзиторно из влагалища (особенно при наличии послеродовых разрывов канала и эктропиона), и тогда результат лабораторного исследования не будет достоверным. С другой стороны, нельзя вводить инструмент в цервикальный канал на

глубину более 2 см, поскольку верхняя треть эндоцервикса является стерильной зоной и существует вероятность ее контаминации с последующим развитием инфекционного процесса.

Клиническое отделяемое ампулы *прямой кишки* для микроскопического и культурального исследования получают ложкой Фолькмана, введенной на глубину 3—4 см, и собирают отделяемое со стенок вращательными, циркулярными движениями. Во избежание травматизации слизистой ампулы прямой кишки и связанной со взятием материала болезненности, пациентку просят потужиться перед забором материала. Полученный клинический образец наносят на предметные стекла тонким, равномерным слоем, что очень важно для получения правильно окрашенных мазков. Следует особо отметить, что исследованию подвергаются только правильно окрашенные мазки (отсутствие зон недообесцвечивания или зон переобесцвечивания).

Результат микроскопии должен носить описательный характер по каждому исследуемому очагу (уретра, задне-боковой свод влагалища, цервикальный канал, ампула прямой кишки) отдельно, что особенно важно для установления топического диагноза, а в дальнейшем и выбора адекватного лечения.

У *девочек* (до наступления менархе) и у *женщин в менопаузе* проводятся микроскопические и культуральные исследования, но диагноз гонореи устанавливается на основании культурального исследования (роста гонококков с определением их ферментативных свойств).

У *девственниц* возможно проведение вагиноскопии, получение клинического материала с помощью петли или микротампона из задней ямки преддверия влагалища непосредственно за девственной плевой.

Микроскопический диагноз гонореи устанавливается при обнаружении возбудителя — *N.gonorrhoeae* — в препаратах (мазках), окрашенных метиленовым синим (предварительное исследование), и по способу Грама; возможны также и другие варианты окраски.

При окраске метиленовым синим видны диплококки, расположенные внутриклеточно: в полиморфноядерных лейкоцитах. Гонококки темно-синего цвета, четко очерчены, бобовидной формы, парные; располагаются внутриклеточно, в слизи и на эпителиальных клетках бактериальная флора окрашена в синий цвет разной интенсивности.

Опытный микроскопист при соблюдении всех правил приготовления вышеуказанных препаратов ориентируется и приступит к следующему этапу — окраске по Граму.

При правильной окраске препарат оранжево-красного цвета на тонких участках, лилово-фиолетовых — на более толстых. Ядра клеточных элементов (лейкоцитов, эпителиальных клеток) должны частично удерживать основную фиолетовую окраску, т.е. в центре они должны быть окрашены в фиолетовый цвет, по периферии в оранжево-красный, а гонококки, расположенные в лейкоцитах и на эпителиальных клетках, будут оранжево-красные. Качество окраски обеспечивается своевременным прекращением обесцвечивания препарата.

Окраска по Граму является дифференциально-диагностической, поскольку позволяет дифференцировать грамположительные и грамотрицательные кокки. При правильной окраске препарата эти микроорганизмы достаточно просто определяются в мазке (рис. 1, 2). При установлении диагноза учитывается характерное расположение гонококков на клетках эпителия в виде взаимоперпендикулярных грамотрицательных диплококков — диагностический признак гонореи.

Одним из преимуществ окраски по Граму является возможность одновременного изучения смешанной микрофлоры, трихомонад, а также мицелия грибов.

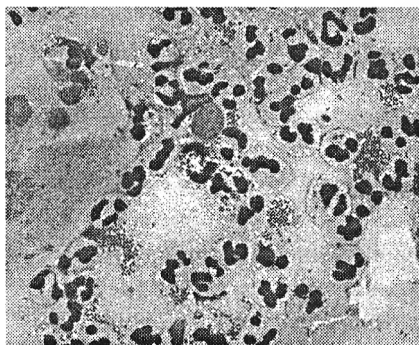


Рис. 1. В препарате, окрашенном по Граму, на фоне лейкоцитов и микроорганизмов видны вне- и внутриклеточно расположенные гонококки.



Рис. 2. В препарате, окрашенном по Граму, видно значительное количество лейкоцитов и микрофлоры. Гонококки не обнаружены.

Идентификация микроба производится на основании его морфологических свойств, расположения, отношения к окраске по Граму. Следует учитывать, что частота внутри- и внеклеточного расположения гонококков зависит от методики взятия материала и от периода заболевания.

Таким образом, двухэтапное исследование мазков дает возможность в значительном проценте случаев установить диагноз гонококковой инфекции. Вместе с тем, микроскопические исследования наряду с преимуществами (быстрота установления диагноза, относительная простота постановки, дешевизна) страдают рядом недостатков. Как уже указывалось, в первую очередь это довольно низкая чувствительность метода при обследовании мужчин с торпидными, бессимптомными поражениями половых органов, прямой кишки и ротоглотки, а также женщин.

В этих случаях, а также для подтверждения микроскопической оценки мазков при детской патологии, исследовании материала от беременных, при изнашивании необходима диагностика гонореи, основанная на обнаружении возбудителя заболевания при росте на *искусственных питательных средах*.

В настоящее время питательные среды для детекции *N.gonorrhoeae* выпускаются предприятием «Биолек» (г. Харьков), ФГУП «Аллерген» (г. Ставрополь), РИИ вакцин и сывороток с производством бактериальных препаратов (С.-Петербург), а также НПО «Питательная среда» (г. Махачкала); на отечественный рынок поступают искусственные питательные среды, приготовленные и за рубежом. В некоторых лабораториях пользуются самостоятельно приготовленными средами.

Все питательные среды можно условно подразделить на элективные и селективные, их основой являются следующие ингредиенты: мясопептонный агар из кроличьего мяса или свежих бычьих сердец, гидролизат казеина или раствор гемгидролизата, сыворотка крупного рогатого скота. Иногда в состав среды включался желток свежего куриного яйца (среда ЖЕ), асцитическая жидкость (асцит-агар), однако они в настоящее время не используются.

Второй тип среды включает в свой состав, помимо вышеуказанных ингредиентов, антибиотики: полимиксин М сульфат, линкомицина гидрохлорид, а для диагностики фаренгиальной гонореи добавляют 1 мкг/мл оротовой кислоты.

Приготовление рабочей среды, перечень оборудования и реактивы — подробно описаны и хорошо известны врачам-лаборантам. В настоящее время выпускается несколько вариантов достаточно высококачественных, регулярно контролируемых, лиофильно высушенных питательных сред, предназначенных для культуральной диагностики гонореи.

Выращивание гонококков проводится в пробирках или чашках Петри в термостатах при 36–37 °С с повышенным содержанием CO₂ или аэро-статах. Колонии гонококков вырастают, как правило, в течение 1–2 сут, однако необходимо ежедневное исследование культур более длительное время. Колонии гонококка прозрачные или слегка мутные, опалесцирующие, бесцветные или беловатые, имеют округлые очертания, ровные края, блестящую поверхность. При снятии колоний с поверхности роста петлей и получении суспензии гонококков в изотоническом растворе или водопроводной воде на предметном стекле определяется их слизистая консистенция.

При бактериологической диагностике гонореи важна правильная окраска мазков из культур и квалифицированное их исследование. Гонококки в культуре представляют собой как парные, так и отдельные кокки, как в скоплениях, так и расположенные беспорядочно. При электронно-микроскопическом исследовании культур гонококка можно не только определить «чистоту» выросших бактерий, но и структурную организацию микробов: клеточную стенку фестончатого характера, свойственного грамотрицательным бактериям, цитоплазму с рибосомами или полисомами, нуклеоидом с нитями ДНК, не отграниченным от остальных цитоплазм. С помощью метода негативного контрастирования (Дмитриев Г.А., 1976; 1989; 2003) в свежей культуре гонококка, выделенного от больного острой гонореей, удалось визуализировать «пили» гонококка.

Следует обратить внимание на то, что полиморфность гонококков усиливается по мере старения культуры. Гонококки в культуре не образуют цепочек и гроздей, свойственных стрептококкам и стафилококкам. Поскольку встречаются штаммы стрептококков, теряющие первоначальную фиолетовую окраску при обесцвечивании спиртом и приобретающие грамотрицательность, может быть допущена ошибка — стрептококки приняты за гонококки.

Поскольку гонококк в процессе роста продуцирует цитохромоксидазу, которая изменяет цвет микроба, целесообразно использовать эту реакцию для идентификации микроба: гонококковые колонии всегда оксидазоположительные. Вместе с тем оксидазоположительными могут быть и другие бактерии, и, следовательно, этот тест не является безусловным и требует подтверждения окраской по способу Грама.

Известно, что гонококки обладают способностью гидролизовать находящуюся в питательной среде глюкозу, но не мальтозу, фруктозу, сахарозу и лактозу. Образовавшаяся в результате расщепления сахаров кислота, благодаря наличию в среде индикатора, изменяет цвет среды, что является показателем наличия бактерий.

На этом принципе основана идентификация гонококков в культуре. Существуют различные способы определения сахаролитических свойств гонококка и других представителей рода *Neisseria* (Коликова Т.Г. и др., 1992) (табл. 1).

Способы определения сахаролитических свойств гонококка и других нейссерий.

1. Пятичашечный способ

Состав среды ферментации:

- 100 мл основы гонококковой среды;
- 15 мл желтка куриного яйца;

Таблица 1. Дифференциация *N.gonorrhoeae* от других видов *Neisseria*. Сахаролитические свойства видов рода *Neisseria*

Микроорганизмы	Расщепление углеводов				
	Глюкоза	Мальтоза	Фруктоза	Сахароза	Лактоза
<i>N.gonorrhoeae</i>	+	—	—	—	—
<i>N.meningitidis</i>	+	+	—	—	—
<i>N.sicca</i>	+	+	+	+	—
<i>N.subflava</i>	+	+	+/-	+/-	—
<i>N.flavescens</i>	—	—	—	—	—
<i>N.mucosa</i>	+	+	+	+	—
<i>N.cinerea</i>	—	—	—	—	—
<i>N.canis</i>	—	—	—	—	—
<i>N.dinitrificans</i>	+	—	+	+	—
<i>N.lactamica</i>	+	+	—	—	+

- 1,5 г углевода (глюкоза, мальтоза, фруктоза, сахароза, лактоза), растворенного в 2 мл дистиллированной воды, простерилизованного кипячением в водной бане 15 минут.

Готовую среду разливают в чашки Петри по 15–20 мл.

Чистые суточные культуры грамотрицательных кокков сеют штрихом бактериологической петлей на поверхность среды ферментации в пяти чашках с разными углеводами. Культивируют во влажной камере без создания атмосферы углекислого газа при 36 °С в течение 24–48 часов.

Учет результатов:

- + расщепление углевода с образованием кислоты (изменение красного цвета среды в зоне роста микроба на желтый);
- отсутствие расщепления углевода (среда остается красной или становится темно-красной).

Обозначения:

- + 90% штаммов дают положительный результат;
- 90% штаммов дают отрицательный результат;
- +/- непостоянный результат.

2. Одночашечный способ

Состав питательной среды:

- 100 мл основы гонококковой среды;
- 15 мл желтка куриного яйца.

Готовую среду разливают в чашки Петри по 15–20 мл. Производят посев исследуемой чистой культуры грамотрицательных гонококков на поверхность желточной среды «газоном» и помещают на ней стандартные индикаторные диски с углеводами: глюкозой, мальтозой, лактозой, сахарозой.

Культивируют во влажной камере без создания атмосферы углеродного газа при 36 °С в течение 24–48 часов.

При расщеплении углевода первоначальный красный цвет диска меняется на желтый, при отсутствии расщепления — остается красным.

3. Экспресс-тест

Приготовление индикаторных растворов углеводов: 200 мг индикатора фенолового красного растворяют в 500 мл дистиллированной воды; разливают по 100 мл в 5 колб и добавляют по 600 мл углевода одного наименования (глюкоза, мальтоза, фруктоза, сахароза, лактоза) в соответствующую колбу, устанавливают pH=7,2–7,4 с помощью 5% раствора NaOH, стерилизуют в водяной бане 15–20 мин.

В пробирку с 0,5 мл стандартного изотонического раствора NaCl готовят густую взвесь чистой исследуемой монокультуры; эмульгируют и разливают по 0,1 мл (2 капли) в пять лунок полистироловой панели, добавляют по 0,05 мл (1 капля) индикаторного раствора углевода одного наименования в соответствующую лунку. Панель помещают в термостат. Учет результатов осуществляют в течение 10–60 мин.

При расщеплении углевода красный цвет раствора становится желтым, при отсутствии расщепления остается красным.

4. Идентификация гонококка с помощью Rapid NH System (USA)

Тест-система представляет собой набор, включающий в себя:

- пластиковую панель с лунками, на дне которых нанесены химические реагенты для воспроизведения 13 биохимических тестов;
- пробирки с буферным раствором;
- 3 флакона с дополнительными реагентами.

Суспензию из исследуемой чистой суточной культуры готовят в пробирке с буферным раствором по стандарту McFarland № 3, переносят в пластиковую панель и равномерно распределяют по лункам. Затем панель помещают в термостат при 36–37 °С на 4 часа. По истечении указанного времени производят учет результатов, отмечая совпадение или отличие цвета субстрата в лунках с обозначением цвета, указанного в бланке. Добавляют необходимые реагенты в нужные лунки, вновь регистрируют. Совпадение цвета обозначают цифрой 1, отличие — цифрой 0. Суммируют цифры и получают код, соответствующий определенному виду микроорганизма, указанному в прилагаемой табл. 2. Так, например, код 1100 соответствует *N.gonorrhoeae*.

Для определения чувствительности или устойчивости гонококка к антибиотикам в лаборатории используется два подхода: метод диффу-

зии их в агар с использованием стандартных дисков, пропитанных изучаемыми антибиотиками, и метод титрования. Оба этих метода общеизвестны, и определение чувствительности гонококка, выросшего на плотных питательных средах, не представляет серьезных проблем.

Таким образом, комплексное микроскопическое и бактериологическое исследование подозрительных очагов с проведением дифференциации видов *Neisseria* (сахаролитические свойства) и изучение морфологических и тинкториальных свойств возбудителя в настоящее время являются основными методами лабораторной диагностики гонореи.

Культуральный метод диагностики гонореи, названный во второй половине прошлого века «золотым стандартом», не потерял своей актуальности. Помимо высокой диагностической ценности, с его помощью определяют чувствительность возбудителя гонореи к наиболее широко используемым в клинике антибиотикам, определяют свойства возбудителя, а также контролируют эффективность терапии и устанавливают

Таблица 2. RapID NH System

Identification: *N.gonorrhoeae* Refer to RapID NH Package Insert for Perform Complete Interpretation of RapID Tests.

Reagent	None										Nitrate A&B	Spot Indole	Nitrate A&B
	Yellow			Yellow, gold or yellow-orange		Pink		Yellow	Red	Red or reddish violet	Red or orange	Brown or black	Clear or Straw
Cavity #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	9	10	8
Test Code	P RO	G GT	O NP G	G L U	S U C	E S T	R E S	PO4	OR- N	URE	NO3	IND	NO2
Value	1	2	4	1	2	4	1	2	4	1	2	4	
Result	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Value Total (Microcode)	1			1		0			0				

When PRO is the only positive test

критерии излеченности, причем в более короткие сроки (около 7 дней), чем методами амплификации нуклеиновых кислот.

Вместе с тем трудоемкость, длительность, относительно высокая стоимость и другие недостатки метода явились причиной разработки некультуральных методологий: ДНК-гибридизации, лигазной цепной реакции (ЛЦР), SDA и наиболее распространенной в России полимеразной цепной реакции (ПЦР). Различные модификации этих методологий после тщательного широкомасштабного клинико-лабораторного сопоставительного анализа в перспективе могут служить альтернативой бактериологическим исследованиям.

Широко распространенный метод — ПЦР-анализ — также может быть применен в детекции гонореи. В России и за рубежом созданы и сертифицированы тест-системы для диагностики *in vitro N.gonorrhoeae*. Вместе с тем, они не регламентированы, результаты части из них не всегда коррелируют с инфекционным процессом. Использование, главным образом, зарубежных тест-систем ограничено стоимостными соображениями, а также невозможностью определения чувствительности микроба к антибиотикам, хотя в этом направлении ведутся активные исследования.

Диагноз *диссеминированной гонококковой инфекции* устанавливается клинически с учетом результатов посевов из генитальных и экстрагенитальных (глотка, прямая кишка) очагов. Ее следует исключать у любого молодого сексуально активного пациента, обращающегося по поводу лихорадки, дерматита и суставного синдрома.

Основопологающим подходом лабораторной диагностики гонореи является микроскопия окрашенных мазков и выделение чистой культуры *N.gonorrhoeae* с определением морфологических, тинкториальных и сахаролитических свойств бактерий, а также применение амплификационных методов исследования, в России это, главным образом, ПЦР-анализ.

В то же время преобладание в структуре гонореи смешанных бактериальных и бактериально-вирусных инфекций, а также сходство обусловленных ими клинико-морфологических проявлений требует не только тщательного лабораторного (этиологическая диагностика), но и клинического и инструментального (топическая диагностика) обследования пораженных органов.

7.2. Топическая диагностика

Принципы обследования мужчин

Определение состояния мочеполового аппарата мужчины, страдающего гонореей, начинают с осмотра половых органов. При осмотре полового члена определяют состояние крайней плоти, наличие или отсутствие парауретральных ходов; обращают внимание на аномалии развития наружного отверстия (облегчающие проникновение инфекции гипоспадия, удвоение уретры), его диаметр, наличие гиперемии, отека, склеивания губок, выделений. Осмотр дополняется пальпацией уретры: устанавливают, нет ли инфильтратов и уретральных аденитов. В связи с возможным поражением прямой кишки необходимо обращать внимание на область заднего прохода, воспаление которого проявляется гиперемией, скоплением гноя и слизи в складках заднепроходного отверстия.

При осмотре органов мошонки определяют состояние кожного покрова (гиперемия, отечность, отсутствие нормальной складчатости, наличие инфильтратов и др.), форму, величину, консистенцию, подвижность яичек и их придатков, наличие выпота в оболочке яичка. Асимметрия мошонки, гиперемия и отечность кожи наблюдаются при остром воспалении яичка или его придатка, а безболезненное растяжение кожи с исчезновением складчатости и без гиперемии — при водянке оболочек яичка и сперматоцеле больших размеров. Прощупывая семенной канатик, устанавливают, хорошо ли выявляются его отдельные части (семявыносящий проток, сосуды, оболочки), нет ли в нем инфильтратов, скопления жидкости, не расширены ли венозные сосуды.

Яички в норме прощупываются в виде слегка чувствительных к давлению гладких образований упруго-эластической консистенции, свободно смещающихся в пределах мошонки. Консистенция придатка несколько мягче, и он более чувствителен. Наиболее плотным является семявыносящий проток, вследствие чего его легко определяют как гладкий шнур толщиной 3–5 мм, лежащий наиболее дорсально среди остальных элементов семенного канатика. Определяют форму, величину, консистенцию и подвижность яичек, наличие уплотнений или участков размягчения, выпота в оболочке, четкость границы между придатком и яичком,

плотность, размеры и характер поверхности инфильтратов (гладкая, бугристая).

Важной частью топического диагноза является осмотр свежевыпущенной мочи. Помутнение, нити гноя и хлопья, обнаруживаемые только в первом стакане, обычно свидетельствуют об изолированном поражении передней части уретры (*передний уретрит*). При тотальной пиурии необходимо установить ее источник: предстательная железа, семенные пузырьки, мочевого пузырь и др. Если моча мутная, а выделения из уретры отсутствуют или скудные, это может быть связано (как и помутнение только второй порции мочи) с нарушениями солевого обмена, из которых наибольшее значение при уретрите имеет фосфатурия.

Первую порцию свежевыпущенной мочи отправляют в лабораторию для проведения общего анализа, исследования на трихомонады и изучения клеточных элементов. Наличие более 15 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения микроскопа (при увеличении в 400 раз) при изучении осадка первой порции мочи, собранной, по меньшей мере, через 4 ч после предыдущего мочеиспускания, свидетельствует о наличии уретрита (Доклад Научной группы ВОЗ, 1984). Присутствие эритроцитов в моче является показанием к проведению эндоскопии и изучению состояния свертывающей системы крови.

При *остром и подостром гонорейном уретрите* проводят двухстаканную пробу Томпсона, соблюдая два условия. Во-первых, больной должен мочиться последовательно в два стакана, не прерывая струи мочи. Во-вторых, количество мочи, выпускаемой в первый стакан, должно быть тем больше, чем больше гноя в передней части уретры. При *малосимптомных свежих и хронических гонорейных уретритах* с небольшим количеством отделяемого первый стакан нельзя наполнять более чем на четверть (около 40–50 мл), иначе патологические включения будут сильно разбавлены и не вызовут помутнения мочи.

При *малосимптомном гонорейном уретрите* лучше проводить *трехстаканную пробу Ядассона*, которая особенно показательна при прозрачной моче. Вначале содержимое переднего отдела уретры смывают теплым изотоническим раствором хлорида натрия через резиновый катетер, введенный до наружного сфинктера (первая порция), затем больной последовательно выпускает мочу в два стакана. В первом (вторая

порция) будут присутствовать патологические примеси из задней части уретры, а во втором (третья порция) — пузырная моча. Наличие нитей гноя, хлопьев или пиурии только в третьей порции свидетельствует об изолированном поражении предстательной железы и/или семенных пузырьков: сильное сокращение в конце мочеиспускания мочевого пузыря и связанной с ним мышечной стремы предстательной железы влечет за собой выдавливание секрета из ее протоков.

Что касается исследования *добавочных половых желез* и их *секрета*, то при *остром гонорейном уретрите* и *остром воспалении добавочных половых желез* допустима только осторожная пальпация их через прямую кишку, чтобы определить изменения величины, формы и консистенции этих органов. Однако при *торпидном свежем* и *хроническом гонорейном уретритах*, а также при подозрении на поражение предстательной железы, семенных пузырьков и бульбоуретральных желез необходимо с помощью массажа получить их секрет для исследования, так как при пальпации далеко не всегда удается выявить патологию.

Предстательную железу пальпируют в коленно-локтевом положении больного. Неизмененную предстательную железу сравнивают по величине и форме с небольшим каштаном, обращенным закругленной верхушкой вниз, поверхность ее гладкая, слегка выпуклая или плоская, центральная бороздка разделяет железу на две одинаковые доли, четко отграниченные от окружающих тканей. Даже у здорового человека осторожное давление на предстательную железу вызывает неприятные ощущения, раздражающие в половой член.

Вследствие различий величины, формы и консистенции предстательной железы для правильной оценки ее состояния следует сравнивать эти и другие особенности левой и правой долей, а также учитывать результаты исследования секрета.

Для получения *секрета предстательной железы* выполняют ее *диагностический массаж*, который противопоказан при *остром гонорейном простатите* и *воспалении других добавочных половых желез*, при *остром гонорейном уретрите*, *орхите*, *артрите*. Диагностический массаж выполняют после мочеиспускания. Продолжительность массажа не должна превышать 1 мин. Выделяющийся из уретры секрет собирают в стерильную пробирку или на чистое предметное стекло для исследования.

Иногда секрет предстательной железы из уретры не вытекает. В таких случаях больному рекомендуют сразу встать на ноги. Если все же секрет получить не удалось, значит, он попал не в уретру, а в мочевого пузырь. Тогда исследуют центрифугат промывной жидкости, выпущенной из мочевого пузыря после массажа предстательной железы. Несмотря на промывание уретры, неизбежно происходит контаминация (загрязнение) секрета предстательной железы уретральной флорой. Более точные результаты дают посеы секрета, полученного при трансперинеальной пункции предстательной железы.

Следует учитывать, что отрицательные результаты однократного исследования секрета еще не означают, что в предстательной железе нет патологических изменений. По результатам микроскопии секрета предстательной железы диагноз простатита устанавливается при количестве полиморфно-ядерных лейкоцитов ≥ 10 в поле зрения светового микроскопа (увеличение в 280 раз) (Madsen P.O., 1994).

С целью диагностики хронического простатита Е.М. Meares и Т.А. Stamey (1986) предложена *4-х стаканная проба*, основанная на сравнительной бактериологической оценке приблизительно равных по объему порций мочи, полученных до и после массажа предстательной железы, а также ее секрета. Диагноз простатита устанавливают при десятикратном превышении концентрации микробов в 3-й порции мочи по сравнению с 1-й порцией.

Семенные пузырьки исследуют в коленно-локтевом положении больного при опорожненном мочевом пузыре. По этой методике семенные пузырьки пальпируют бимануально между указательным пальцем правой руки, введенным в прямую кишку, и пальцами левой руки, прижимающими переднюю брюшную стенку в соответствующей подвздошной области. Невоспаленные семенные пузырьки не прощупываются. У больных везикулитом один или оба семенных пузырька прощупываются в виде удлиненных образований тестоватой консистенции, расположенных выше и латеральнее предстательной железы.

При обследовании по методу Пиккера больной, стоящий на возвышении (стул, табуретка) с полусогнутыми в коленях ногами и наклоненным вперед туловищем, как бы садится на корточках на указательный палец правой руки врача, опирающегося локтем о свое правое колено, а

левой рукой надавливающего на низ живота больного, или встает на колени на кушетку, слегка наклоняет туловище вперед и «садится» на палец врача, введенный в прямую кишку.

Лейкоцитоз (более 10 в поле зрения при увеличении в 280 раз) в секрете семенных пузырьков свидетельствует о наличии **везикулита**.

При **торпидном свежем и хроническом гонорейном уретрите** показана *уретроскопия*, которая проводится с целью установления топического диагноза и оценки эффективности лечения. При этом следует особо подчеркнуть, что речь идет именно о сухой уретроскопии, а не ирригационной уретроцистоскопии, которая, по данным D.N. Krieger и соавт. (1988), при диагностике уретрита «...не приносит пользы и должна проводиться только в случае подозрения на стриктуру уретры или другую структурную патологию, основанную на анализе, функциональном обследовании и исследовании тока мочи». Именно сухая уретроскопия позволяет осмотреть переднюю и заднюю части уретры и выполнить эндоуретральные манипуляции. В отличие от ирригационной, при сухой уретроскопии наблюдают естественную, не изменившуюся вследствие растяжения жидкостью окраску слизистой оболочки.

Уретроскопию можно проводить лишь в случае отсутствия острых воспалительных процессов в уретре и половых железах. При описании уретроскопической картины необходимо отметить:

- состояние центральной фигуры;
- окраску слизистой оболочки;
- прозрачность и блеск эпителия уретры;
- состояние желез и лакун уретры;
- размеры, форму и состояние семенного бугорка и устьев семявыбрасывающих протоков.

Уретроскопическая картина уретры в норме. Нижний край внутреннего сфинктера имеет форму тонкого гладкого полумесяца, обращенного вогнутой поверхностью кверху, серовато-красного цвета, с отчетливыми веточками кровеносных сосудов. Слизистая оболочка простатической части уретры собрана в продольные складки насыщенно-красного цвета. Семенной бугорок занимает 2/3 просвета тубуса № 23. Окраска его светлее окружающей слизистой оболочки уретры. На переднем скате бугорка расположена мужская маточка, по бокам и не-

сколько вниз от него можно заметить маленькие участки семявыбрасывающих протоков. Перепончатая часть уретры по форме напоминает звездочку, покрыта серо-красной гладкой слизистой оболочкой с просвечивающими циркулярными кровеносными сосудами. Наружный сфинктер серповидной формы, резко очерчен, серовато-белого цвета.

Центральная фигура передней части уретры имеет форму щели, которая в луковичной части в пределах головки полового члена является вертикальной, а в области входа в ладьевидную ямку и в кавернозной части — поперечной. Слизистая оболочка имеет влажную гладкую блестящую поверхность, собрана в продольные и поперечные складки, обычно красная (интенсивность окраски подвержена колебаниям). Через прозрачный эпителий просвечивают кровеносные сосуды. Крипты Морганьи видны в виде точечных углублений в слизистой оболочке, железы Литтре не видны.

Распознавание *патологических* изменений в уретре облегчается в связи с тем, что они, как правило, имеют очаговый характер. Сравнение пораженных участков с нормальными позволяет выявить очаги пролиферации, лейкокератоза, аргироза слизистой оболочки, воспаление желез мочеиспускательного канала и крипт Морганьи, мягкую, переходную или твердую инфильтрацию подэпителиальной ткани. Так, гиперплазия и трансформация цилиндрического эпителия уретры в многослойный плоский характеризуются возникновением серебристо-белых участков; точкообразное набухание слизистой оболочки на передней стенке уретры, окруженное зоной гиперемии, иногда с гнойной пробочкой в центре, свидетельствует о *литтреите*, покрасневшее щелевидное углубление в отечной и воспаленной слизистой оболочке — о *морганите*. *Мягкий инфильтрат*, при котором в патологоанатомической картине преобладают сосудисто-экссудативные реакции, обращает на себя внимание, прежде всего, из-за резкой гиперемии, отечности и кровоточивости покрывающего его эпителия, исчезновения сосудистого рисунка в результате утраты им прозрачности, изменения рельефа слизистой оболочки вследствие набухания, неравномерности и грубости складок, иногда полностью маскирующих центральную фигуру. При *твердых инфильтратах* круглые клетки в подэпителиальной ткани начинают замещаться соединительнотканскими элементами, а эпителиальный покров утолщается за счет

пролиферации и метаплазии. В этих случаях при эндоскопии выявляют ригидность уретры, оказывающей сопротивление продвижению тубуса, отсутствие блеска и прозрачности слизистой оболочки, которая становится матовой и серовато-бледной, грубую складчатость или даже полное исчезновение складок, деформацию и зияние центральной фигуры. Между наиболее выраженными, далеко зашедшими стадиями твердого инфильтрата, представляющими собой рубцовое сужение — стриктуру, и мягким инфильтратом уретры существуют различные *переходные формы*.

Грануляционный уретрит чаще поражает заднюю часть уретры и характеризуется гиперемией, разрыхлением, кровоточивостью слизистой оболочки. На ее поверхности видны рассеянные разрыхления разной величины.

При *десквамативном уретрите* слизистая оболочка уретры покрыта крупными островками бежеватого цвета (за счет эпителия).

Колликулит — воспаление семенного бугорка (*colliculitis superficialis*) — характеризуется значительным увеличением семенного бугорка (едва вмещается в просвет тубуса № 23–25), отеком, гиперемией (ярко-красного цвета). Слизистая оболочка над ним разрыхлена и легко кровоточит. Устья семявыводящих протоков не видны. При *интерстициальном колликулите* (*colliculitis interstitialis*) бугорок также увеличен, но его консистенция более плотная, поверхность шероховатая, цвет — бледнее окружающего фона. Видны отверстия мужской маточки и семявыводящих протоков. Иногда на переднем скате бугорка появляются мелкие (с конопляное зерно) образования, напоминающие пузырьки (*colliculitis cystosa*) или полипозные разрастания (*colliculitis papulosa*). При *атрофическом колликулите* (*Colliculitis atrofica*) бугорок значительно уменьшен (задняя стенка 1/3 тубуса), бледного цвета.

Ультразвуковое сканирование (эхография, сонография) позволяет получить изображение структуры и оценить топографию предстательной железы и семенных пузырьков. Применяют надлобковую, поперечную трансабдоминальную (ТАУЗИ), поперечную и продольную трансректальную (ТРУЗИ) методики эхографии. В последнее время для диагностики простатита применяется *цветное доплеровское ультразвуковое исследование*, позволяющее по изменению кровотока в тканях предстательной железы определить очаги хронического воспаления.

Учитывая достаточно яркую клиническую симптоматику *острого простатита*, его ультразвуковая диагностика играет только второстепенную роль, причем трансректальное ультразвуковое сканирование простаты нередко затруднено из-за выраженной болезненности железы. Четко дифференцировать ультразвуковые признаки разных морфологических форм острого простатита, за исключением абсцидированной при его гнойной форме, как правило, не удастся. У больных с острым простатитом при УЗИ отмечается увеличение размеров железы, ее контуры становятся нечеткими, изменяется форма простаты (становится более округлой). Часто выявляется снижение эхогенности всей структуры железы, однако могут визуализироваться отдельные неоднородные участки ее паренхимы, как гипоехогенные, так и гиперэхогенные (рис. 3). При цветном доплеровском картировании у больных с острым простатитом определяется усиление сосудистого рисунка по всему объему простаты.

В случаях развития *абсцесса простаты* определяются гипоехогенные зоны различного размера и формы, которые соответствуют участкам паренхимы железы, подвергшимся гнойной деструкции (рис. 4). Подобные образования часто имеют неоднородную структуру и окружены утолщенной капсулой. У таких больных УЗИ позволяет проводить ди

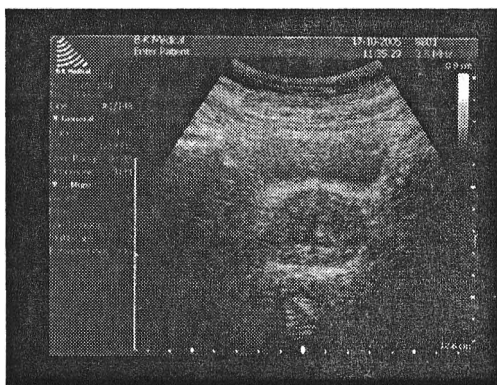


Рис. 3. Острый простатит. Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование. Увеличение простаты, округлость ее формы. В центре железы определяются участки пониженной эхогенности.

намическое наблюдение за изменением размеров, формы и самой структуры абсцессов для решения вопроса о характере лечения, а при необходимости произвести дренирование абсцесса под трансректальным ультразвуковым контролем.

Морфологические изменения, возникающие в предстательной железе при *хроническом простатите*, крайне разнообразны. Эти изменения могут быть выражены в различной степени в разных участках простаты, нередко сочетаются друг с другом. Основными их видами являются артериальная и венозная гиперемия, отек ткани железы, атония и гипотония ее мышц, участки катарально-гнояного воспаления с нередким возникновением микроабсцессов, лейкоцитарные инфильтраты, застой секрета в ацинусах простаты с частым формированием ретенционных кист, разрастание грануляционной и рубцовой ткани вплоть до склероза железы, камнеобразование. Наличие такого разнообразия морфологических форм хронического простатита не дает возможность выделить специфические ультразвуковые признаки этого заболевания. Основой диагностики хронического простатита служат клинические проявления и лабораторные данные, а УЗИ относится к вспомогательным методам исследования, как и в случаях острого простатита. При УЗИ у больных с хроническим простатитом могут выявляться признаки

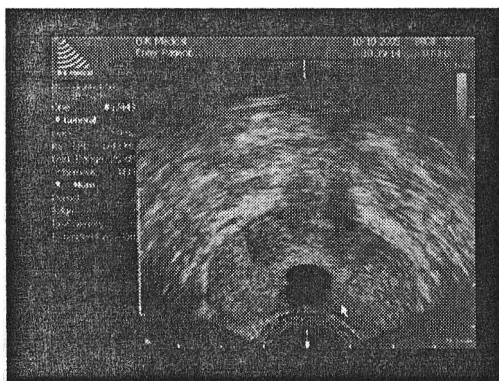


Рис. 4. Острый простатит. Абсцесс простаты. Трансректальное ультразвуковое сканирование (поперечный срез). Округлый участок пониженной эхогенности, окруженный капсулой, в нижних отделах железы (указан стрелкой).

общего равномерного и неравномерного снижения эхогенности железы (рис. 5), наличие гиперэхогенных участков различной интенсивности, ярких эхо-включений (рис. 6), соответствующих камням простаты (отдельные камни диаметром более 3–4 мм или их скопление может давать четкую акустическую тень), наличие мелких кистозных полостей за счет расширенных ацинусов простаты. В подавляющем большинстве наблюдений эти ультразвуковые признаки хронического простатита комбинируются друг с другом (рис. 7, 8).

Цветное доплеровское картирование при хроническом простатите не дает каких-либо характерных особенностей, за исключением обеднения сосудистого рисунка, как правило, во всех отделах железы.

Следует отметить, что в ряде случаев у больных с достаточно выраженными клинико-лабораторными проявлениями хронического простатита ультразвуковая диагностика не выявляет каких-либо характерных признаков этого заболевания.

Учитывая значительное разнообразие ультразвуковых признаков хронического простатита и их условность и неспецифичность, не следует, на наш взгляд, устанавливать диагноз хронического простатита только на основании ультразвукового исследования. УЗИ простаты только дает возможность подтвердить диагноз хронического простатита, вы-

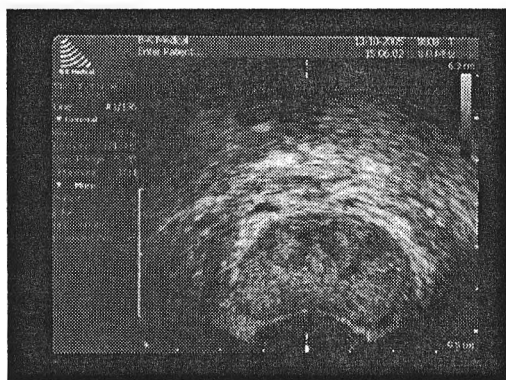


Рис. 5. Хронический простатит. Трансректальное ультразвуковое сканирование (поперечный срез). Участки пониженной эхогенности неправильной формы в верхних отделах простаты.

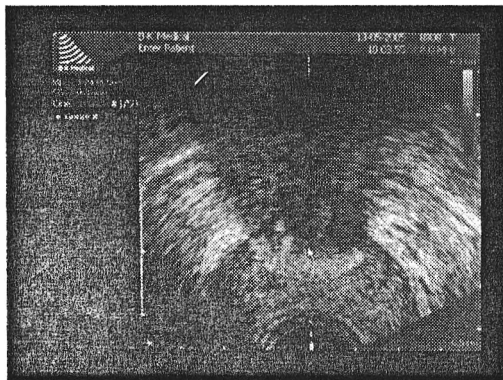


Рис. 6. Хронический простатит. Трансректальное ультразвуковое сканирование (поперечный срез). Множественные камни простаты, дающие общую акустическую тень.

явить состояние структуры железы и степень выраженности в ней воспалительных изменений, нередко выбрать план необходимого лечения, а также позволяет диагностировать возможные сопутствующие заболевания.

Таким образом, топическая диагностика мужчин с гонорейным уретритом должна основываться на распознавании характера патологических изменений в передней и задней уретре (очаговая инфильтрация, воспаление эндоуретральных желез и лакун Морганьи, семенного бугорка), обусловленных соответствующими возбудителями ИППП, а также степени поражения предстательной железы, семенных пузырьков бульбоуретральных желез и т.д.

При подозрении на инфицирование при ректальном половом контакте у гомосексуалистов, для исключения гонорейного проктита дополнительно к исследованиям, направленным на выявление *N.gonorrhoeae*, проводят ректоскопию.

Ректоскопия позволяет диагностировать поражение слизистых оболочек прямой кишки.

Для осмотра нижнего отрезка прямой кишки предназначено ректальное зеркало. Осмотр проводится после предварительной очистки кишечника слабительным и клизмой.

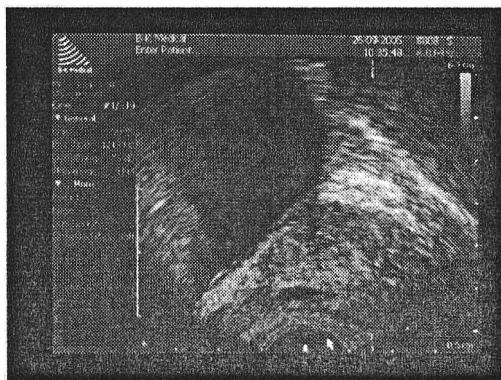


Рис. 7. Хронический простатит. Трансректальное ультразвуковое сканирование (продольный срез). Участки повышенной эхогенности в сочетании с кистозным изменением паренхимы простаты.

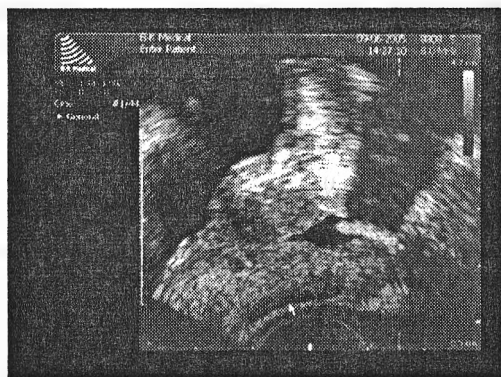


Рис. 8. Хронический простатит. Трансректальное ультразвуковое сканирование (продольный срез). Множественные камни простаты, участки пониженной эхогенности и кистозные изменения в паренхиме простаты.

Методика ректоскопии. Ректальное зеркало, хорошо смазанное вазелином, вводят в прямую кишку на глубину до 10 см. Затем, осторожно разводя его branши, извлекают и осматривают стенки ампулы и анального отверстия.

В норме слизистая оболочка прямой кишки имеет бледно-розовый цвет, легкоподвижна и в ненаполненном состоянии собрана в продольные складки. В расширенной части прямой кишки (ампуле), которая расположена над сфинктером, имеются постоянные продольные складки (колонны Морганьи). Между колоннами Морганьи расположены крипты. В них открываются трубчатые протоки. Крипты и протоки играют важную роль в патогенезе воспалительных процессов прямой кишки. Колонны Морганьи у основания соединяются полулунными складками. Здесь располагается граница перехода цилиндрического эпителия в многослойный плоский. Промежуток между кожной частью заднего прохода и слизистой оболочкой является самым чувствительным местом прямой кишки, так как обильно снабжен болевыми рецепторами.

7.2.2. Принципы обследования женщин

Клинический метод обследования женщин включает оценку характера субъективных симптомов, данных анамнеза заболевания, акушерско-гинекологического и полового анамнеза (возраст начала половой жизни, число половых партнеров, беременностей, родов, абортов, перенесенных заболеваний мочеполовых органов, наличие в анамнезе ИППП), а также результатов общего (осмотр и пальпация нижней части живота (опухоли, инфильтраты) и гинекологического осмотра (бимануальное исследование, осмотр половых органов, в том числе влагалища и шейки матки с помощью влагалищных зеркал). Важно отметить, что все исследования проводятся с использованием одноразового инструментария и материала (зеркала, зонды, цервикальные щеточки, перчатки, ватные тампоны).

При осмотре *уретры* обращают внимание на состояние наружного отверстия (эктропион) и находящихся вокруг него парауретральных лакун и ходов (гиперемия, отечность). Затем введенным во влагалище указательным пальцем правой руки ощупывают заднюю стенку уретры (пас-

тозность, уплотнение, чувствительность), при надавливании на стенку уретры получают выделения из уретры и парауретральных ходов для микроскопического исследования.

Далее фиксируют внимание на состоянии мелких вестибулярных железок и наружных отверстий выводных протоков *бартолиниевых желез* (пунцово-красные точки или пятнышки, выделяющиеся на бледном фоне слизистой вульвы). Осмотр дополняется ощупыванием бартолиниевых желез, который производится кончиками большого и указательного пальцев, при этом большой палец подводят к железе со стороны наружной поверхности большой половой губы. Правую железу обследуют правой, левую — левой рукой. В норме бартолиниевые железы не прощупываются. При наличии уплотнения устанавливают его локализацию (в выводном протоке или теле железы), определяют форму, консистенцию, чувствительность, спаянность с окружающими тканями.

При осмотре слизистой *вагалища* обращают внимание на наличие гиперемии, гнойных выделений, изъязвления. В зеркалах осматривают *шейку матки*, указывают на ее форму (коническая, цилиндрическая), форму зева (у нерожавших — круглая, у рожавших в виде поперечной щели), на наличие гиперемии, отека, эрозий, гнойных или кровянисто-гнойных выделений из зева, разрывов, эктопии, выворота слизистой оболочки цервикального канала, опухоли, других патологических состояний.

К методам топической диагностики также относятся следующие.

Вагиноскопия — проводится с целью выявления патологического процесса в области шейки матки и вагалища (воспаление, нарушение целостности слизистой оболочки, свищи, опухоли и т.д.). Противопоказана при целостности девственной плевы и на поздних сроках беременности. Осуществляется с помощью самодержащегося двустороннего зеркала Куско.

Стерильное зеркало в сомкнутом виде вводится до сводов вагалища; затем створки раскрываются, после чего шейка матки становится доступной для осмотра. Стенки вагалища осматривают при постоянном выведении зеркала из вагалища.

При осмотре вагалища выясняется состояние его стенок, их окраска, наличие грануляционных образований и папиллярных разрастаний, инфильтратов, опухолей, эрозий и язв, рубцов стенозов, пороков

развития. Особо обращают внимание на характер, цвет и количество выделений. Осматривается влагалищная часть шейки матки. При этом уточняется форма (коническая, цилиндрическая, деформированная рубцами, кондиломами), величина (гипертрофия, гипоплазия), поверхность (гладкая, бугристая), консистенция (обычная, размягченная, плотная), положение по проводимой оси таза (направлена вперед, назад, влево, вправо, поднята кверху или опущена), подвижность (чрезмерно подвижна, неподвижна или ограниченно подвижна). Детально исследуют состояние наружного зева: окраска и форма (круглая, поперечная щель, зияние), длина передней его губы. Выясняется наличие разрывов, выворотов, эктропионов, эрозий и язв, полипозных разрастаний, опухолей, гипертрофии, эндоцервицита и т.д.

Кольпоскопия — высокоинформативный, широко доступный метод диагностики заболеваний шейки матки, позволяющий определить локализацию патологического процесса (когда его еще не видно невооруженным глазом) для последующего забора материала для цитологического исследования, а также для проведения прицельной биопсии. Метод абсолютно атравматичен и безболезнен. Позволяет проводить осмотр влагалища, шейки матки и нижней трети цервикального канала, более правильно трактовать клинические признаки и морфологические изменения эпителия шейки матки. Показан при эндоцервиците, эрозии шейки матки. Противопоказан при целостности девственной плевы и на поздних сроках беременности. Кольпоскоп представляет собой бинокулярный микроскоп с рабочим расстоянием 195,2 мм.

В настоящее время среди методик кольпоскопического исследования используют следующие:

- *простая кольпоскопия* — позволяет осмотреть шейку матки при стандартном увеличении в 8–40 раз без использования медикаментозных средств;
- *кольпоскопия через цветные фильтры* — позволяет детально изучить эпителий шейки матки и сосудистый рисунок подлежащей стромы;
- *расширенная кольпоскопия* — представляет собой осмотр эпителия шейки матки и влагалища с помощью кольпоскопа при стандарт-

ном увеличении в 8–40 раз с применением эпителиальных и сосудистых тестов (проба с 3% уксусной кислотой и 2% раствором Люголя (тест Шиллера), с помощью которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку этими медикаментозными составами;

- *хромокольпоскопия* — расширенная кольпоскопия с окраской влажной части шейки матки различными красителями (гематоксилин, толуидиновый синий);
- *флюоресцентная кольпоскопия* — расширенная кольпоскопия с использованием акридинового оранжевого и уранинового фиолетового красителей, которые расширяют возможности топической диагностики;
- *кольпомикроскопия* — кольпоскопия под увеличением в 160–280 раз. Эту методику также называют прижизненным гистологическим исследованием шейки матки, так как кольпомикроскопический и гистологический методы совпадают в 97,5% случаев;
- *цервикоскопия* — проводится с помощью цервикоскопа, осматривают канал шейки матки, метод атравматичен и безболезнен.

Уретроскопия — проводится для выявления очаговых инфильтративных поражений уретры. У женщин она выполняется проще и безболезненнее, чем у мужчин.

Женщина выпускает мочу (до полного опорожнения мочевого пузыря) и ложится на гинекологическое кресло. Врач указательным и большим пальцами левой руки раскрывает большие половые губы и преддверие влагалища. С целью дезинфекции область наружного отверстия уретры протирается растворами антисептиков (например, 0,01% раствором мирамистина). Затем правой рукой (указательным и средним пальцами) берется женский уретроскопический тубус. Он короче мужского. Тубус с obturatorом (последний фиксируется большим пальцем правой руки) медленно вводится в женскую уретру под углом 30–40°. Как только будет введено 2/3 длины тубуса, obturator извлекается. Через уретроскопический тубус стерильной ватой, накрученной на конец стерильного пфелферовского зонда, обсушивают слизистую уретры. После этого вставляют светоноситель, который неподвижно фиксирует-

ся винтом в гнезде ручки уретроскопа системы Валентина. Установив уретроскоп, начинают осмотр с получения центральной фигуры.

У женщин, как и у мужчин, патологоанатомическая картина уретрита может проявляться в виде мягкого или твердого инфильтрата, а также воспаления желез Скина. Кроме того, при уретроскопии могут быть выявлены новообразования (остроконечные кондиломы, полипы) и стриктуры уретры.

Девочкам при необходимости проводят вагиноскопию с уретроскопом. Ее принцип тот же, что и уретроскопии. Тубус уретроскопа вводится во влагалище через отверстие девственной плевы без нарушения целостности последней. Осматриваются шейка матки, своды и слизистая стенок влагалища.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (трансабдоминальное и трансвагинальное) проводят на аппарате Siemens Omnia датчиками 3,5 и 6,5 МГц. Метод позволяет определить различные патологические изменения в урогенитальной системе, в том числе эндоцервицит, признаки дисфункции яичников, аденоматоз, миому матки, кисты яичника, полип эндометрия, спаечный процесс в области малого таза.

Гистеросальпингография, диагностическая лапороскопия и ректоскопия проводятся при наличии показаний.

Принципы обследования больных гонореей мужчин и женщин сходны и должны основываться на реальных возможностях и условиях деятельности дерматовенерологических учреждений, подразделений и врачей-дерматовенерологов, а задачи службы по этапному обследованию таких больных определяться с учетом традиций отечественного здравоохранения и современных условий его функционирования.

7.3. Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз гонореи у *женщин* проводится в первую очередь с вульвовагинитом, обусловленным тремя видами возбудителей: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*.

При этом инфекция, вызванная *T.vaginalis*, обычно проявляется обильными гнойными пенистыми выделениями из влагалища, которые

иногда сопровождаются явлениями уретрита. В отделяемом при микроскопии выявляются *T.vaginalis*.

Кандидозный вульвовагинит часто сопровождается зудом, сливкообразными выделениями с творожистыми вкраплениями. При микроскопии и культурально выявляются *C.albicans*.

Бактериальный вагиноз проявляется влажными выделениями серого цвета с характерным рыбным запахом, ассоциацией *Gardnerella vaginalis* и анаэробов (*Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Prevotella* и др.), обнаружением «ключевых» клеток (плоские эпителиальные клетки с прикрепленными к их поверхности гарднереллами, придающими им характерный «приперченный» вид), образованием при добавлении к гидроокиси калия 1 или 2 каплей выделений на предметное стекло неприятного запаха рыбы.

В связи с отсутствием специфических клинических признаков, отличающих эти инфекции и гонорею, все женщины с наличием выделений из влагалища должны обследоваться на *N.gonorrhoeae*. При этом следует также учитывать, что гонорея нередко встречается в виде смешанной инфекции.

У мужчин уретрит также может быть вызван несколькими микроорганизмами. При этом инфекция *T.vaginalis* и *C.albicans* может быть мало- или бессимптомной и вызывать как уретрит, так и баланит. Иногда уретрит вызывается вирусом простого герпеса. Однако чаще, чем гонорея, причиной уретрита являются: т.н. «негонококковый», или «неспецифический», или «постгонококковый» уретриты.

Название негонококковый уретрит (НГУ) носит уретрит с идентифицированным возбудителем (за исключением гонококков). Термин «неспецифический уретрит» применяется в отношении уретрита, вызванного неидентифицированным микробным агентом. В настоящее время НГУ — самое частое заболевание, передающееся половым путем у людей в большинстве индустриально развитых стран. Он характеризуется дизурией, выделениями из уретры, учащением мочеиспускания и отсутствием гонококков. В противоположность классическому гонококковому уретриту НГУ обычно имеет более продолжительный инкубационный период и характеризуется менее острым началом и скудным уретральным отделяемым (которое временами может отсутствовать), а

также жалобами на дискомфорт и боль в уретре. Иногда он ассоциируется с гонореей, в таком случае уретрит остается после эффективной антибиотикотерапии по поводу гонореи («постгонорейный уретрит»). До середины 1970-х годов возбудители НГУ не идентифицировались, однако было отмечено, что его симптомы обычно проходят после лечения тетрациклином. В настоящее время известно, что основными микробными агентами НГУ являются: *Chlamydia trachomatis*, вызывающая большинство случаев НГУ, а также *Ureaplasma urealyticum* и другие (в первую очередь *T.vaginalis*, *G.vaginalis*, *Micoplasma hominnis*, *Micoplasma genitalium*) микроорганизмы.

Таким образом, ввиду отсутствия специфических клинических признаков гонорее у мужчин (так же, как и у женщин) следует дифференцировать как с урогенитальным хламидиозом, кандидозом, трихомониазом, бактериальным вагинозом, так и с болезнью Рейтера и неспецифическими воспалительными мочеполовыми инфекциями (см. ниже).

Дифференциальный диагноз *диссеминированной гонококковой инфекции* (ДГИ) проводится с инфекционным артритом, болезнью Рейтера, ревматической лихорадкой.

Инфекционный артрит, в отличие от ДГИ, чаще выявляется у пожилых или очень молодых людей, а также у лиц с иммунодефицитом, преимущественно у мужчин, протекает как неблуждающий моноартрит и редко сопровождается высыпаниями.

Болезнь Рейтера характеризуется одновременным или последовательным поражением мочеполовых органов, суставов, глаз и кожи в виде цирцинарного (или ксеротического) баланита, кератодермии и псориазоформных высыпаний, поражает в основном мужчин, как правило, не сопровождается лихорадкой, ассоциируется с *S.trachomatis* и антигеном HLA-B27.

Поражения кожи при ДГИ могут иметь сходство с таковыми при *менингококковой септицемии*, которая протекает более остро и сопровождается симптомами менингита.

Диагноз ДГИ следует заподозрить у любого молодого сексуально активного пациента, обращающегося по поводу лихорадки, дерматита и суставных симптомов.

Глава 8

Лечение

Как известно, венерические болезни отличаются от всех прочих инфекционных болезней как по эпидемиологии, так и по принципам лечения и профилактики. Недостаточно просто клинически излечить больного гонореей (клиническое излечение), надо добиться полной элиминации из организма заболевшего человека возбудителей этой инфекции (биологическая стерилизация). А для этого необходим специальный бактериологический контроль в течение определенного времени, т.е. проверка на излеченность. Кроме того, необходимо предотвратить реинфекцию (повторное заражение) от неизлеченного полового партнера. Поэтому половых партнеров надо суметь выявить, разыскать и санировать. В противном случае будет создан резервуар гонококковой инфекции среди населения и неизбежны вспышки этой инфекции (Ильин И.И., 1997).

Таким образом, лечение гонореи проводится как с целью излечения больного, так и с целью прерывания эпидемиологической цепочки, а также снижения уровня заболеваемости этой инфекцией. Лечение гонореи требует интегрированного подхода, основанного на максимально раннем начале его проведения. Это требование в наибольшей степени достигается при свежей острой (подострой) неосложненной гонорее, при которой проводится однократная (однократная) терапия при первом обращении больного в день установления диагноза. Лечение проводится препаратами, клиническая и микробиологическая эффективность которых не должна быть ниже 95%. Рациональность такого подхода к лечению обусловлена его комплоентностью, которой невозможно достичь при проведении многократного лечения. Именно такой подход позволяет предотвратить передачу инфекции половым партнерам в максимально короткие (гибель гонококков происходит через 12 ч после эффективной антибиотикотерапии) сроки.

Что касается лечения больных осложненной, торпидной и хронической формами гонореи, то им показана комплексная этиотропная и патогенетическая терапия.

8.1. Этиотропная терапия

Выбор этиотропного препарата (антибиотика) зависит от чувствительности к нему гонококка, формы гонококковой инфекции, ее локализации, побочных эффектов антибактериальной терапии, а также стоимости препарата.

Нерациональное применение антибиотиков способствует быстрому формированию антибиотикорезистентности гонококков, подавлению защитных сил организма, создает условия для развития дисбактериозов (в том числе бактериального вагиноза и урогенитального кандидоза), сохранению стойких изменений в области внутренних половых органов (постгонорейный и спаечные процессы в малом тазу), нередко приводящих к вторичному бесплодию, нарушению в течении беременности и родов.

Как уже отмечалось, лечение гонореи направлено на достижение скорейшего этиологического и клинического эффекта, но развитие различных типов резистентности гонококков заставляет регулярно пересматривать рекомендации по лечению гонореи.

Начиная с 1930-х годов, для лечения гонореи применялись сульфаниламидные препараты. Затем, в связи с ростом резистентности к ним гонококков, на протяжении многих лет препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции оставался пенициллин. Причем в 1950-х годах, после его открытия и успешного применения, проблема гонореи казалась близкой к разрешению. Однако, если курсовая доза пенициллина в первые годы его применения составляла 150–200 тыс. ЕД, то в дальнейшем она повысилась в 10–15 раз при неосложненной и в 20–30 раз при осложненной гонококковой инфекции, а в 1970-х гг. к нему стал отмечаться высокий уровень резистентности, главным образом обусловленной плазмидопосредованной продукцией β -лактамазы (разрушающей лактамное кольцо пенициллина и инактивирующей его), или являющейся следствием мутации хромосомных генов (Martin J.I. et al., 1970). В частности, в США к 1991 году частота β -лактамазо-

продуцирующих штаммов гонококка достигла 13% (Gorwitz R.J. et al., 1991). Это привело к увеличению количества больных с рецидивами инфекции и постгонорейными уретритами, в связи с чем в лечении гонореи все шире стали использоваться другие антибиотики: тетрациклины, макролиды, аминогликозиды, фторхинолоны, спектиномицины. Тем не менее позже стали отмечаться случаи резистентности гонококков и к ним (Кнарр J.S., 1983; Ison C.A. et al., 1983). Так, по данным Кнарр J.S. (1983), в ряде регионов США число выделенных штаммов гонококка, устойчивых к тетрациклинам, в начале 1980-х годов составляло 15–20% от общего количества изолятов. Все чаще стала отмечаться резистентность гонококков к фторхинолонам, впервые описанная в 1996 году (Gordon S.M. et al., 1996), что послужило причиной их ограниченного применения при гонорее и интенсивного поиска новых препаратов для ее лечения. В настоящее время наиболее широко в лечении гонореи применяются цефалоспорины III генерации.

В России до последнего времени не проводилось целенаправленного контроля состояния чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам, что связано со сложностью, трудоемкостью и высокой стоимостью методик. Лишь в 1998 г. в Смоленской области проведено исследование, в результате которого удалось установить, что из 100 изолятов возбудителя резистентностью к пенициллину обладало 78%, к тетрациклину — 96%, к ципрофлоксацину — 2% выделенных штаммов (Страчунский Л.С. и др., 2001). Позже оказалось, что из 41 клинического изолята *N.gonorrhoeae*, выделенных на территории России, 7(17%) принадлежат к P1A-серовару, а остальные — к P1B-серовару (Кубанова А.А., и др., 2004). Причем преобладание P1B-серовара, по данным генотипирования, ассоциировалось с высоким процентом штаммов *N.gonorrhoeae*, устойчивых к фторхинолонам по данным микробиологического анализа (Колиева Г.Л., 2004).

Таким образом, данные о резистентности *N.gonorrhoeae*, полученные в нашей стране и за рубежом (табл. 3), свидетельствуют о целесообразности коренного пересмотра существующих рекомендаций по лечению гонореи, тем более что они не изменялись в течение многих лет и содержали перечень различных препаратов пенициллинового и тетрациклинового ряда (оксациллин, бициллин, ампиокс, ампициллин, метацик-

Таблица 3. Данные о резистентности *N.gonorrhoeae*

Название препарата	Тихоокеанский регион, данные ВОЗ, 1996	Гонконг, Кам К.М. et al., 1992–1995	Финляндия (1976–1995)	Смоленская область, Страчунский Л.С. и др., (1999)
К тетрациклину	10%	89,9%		96%
К пенициллину	Постоянно возрастает	81,2%	От 0% (1976) до 5,7% (1995)	78,0%
К тетрациклину и пенициллину		78,3%	50%	
К фторхинолонам (ципрофлоксацин)	50%			2,0%
К хинолонам		14,5		
К спектиномицину		0%	0%	
К цефалоспорином 3-го поколения (цефтриаксон)	0%	0%	0%	0%

лин, рондомицин, доксициклин и др.). Эти препараты уже не применяются в мировой практике и даже не входят в стандартный набор для определения чувствительности к ним гонококков. По мнению Л.С. Страчунского и соавт. (2004), их не следует применять в лечении гонококковой инфекции и в связи с возможностью развития перекрестной резистентности гонококков.

В настоящее время в соответствии с утвержденным Минздравом России протоколом ведения больных «Гонококковая инфекция», в перечень лекарственных средств, применяющихся для лечения гонореи в нашей стране, включены:

- препарат из группы цефалоспоринов — цефтриаксон;
- препараты из группы фторхинолонов — ципрофлоксацин и офлоксацин;
- антибиотик-амициклион — спектиномицин;
- антибиотик-макролид — азитромицин.

В связи с тем, что большинство штаммов *N.gonorrhoeae* вырабатывают пенициллиназу или β -лактамазу, обеспечивающих резистентность последних к пенициллину и его дериватам, терапевтическое использование препаратов этой группы возможно только при доказанной чувст-

вительности *N.gonorrhoeae* к конкретному препарату. Выше указывалось, что в пилотном исследовании, проведенном в Смоленской области, резистентность *N.gonorrhoeae* к пенициллину составила 77,9%, что согласуется с данными аналогичных международных исследований, проведенных в последние годы, и подтверждает нецелесообразность применения пенициллина при лечении гонококковой инфекции (Страчунский Л.С., Кречиков В.А., 2001).

По результатам проведенных в нашей стране исследований, цефалоспориин III генерации *цефтриаксон* (син.: инцицеф, лендацин, офраммакс, роцефин, торцеф) обладает не только широким спектром действия, но и способностью эффективного воздействия на обычные и β -лактамазопродуцирующие штаммы гонококка (100% чувствительность всех исследованных штаммов *N.gonorrhoeae*, 100% клинико-микробиологическая эффективность при неосложненной гонококковой инфекции). Эффективность же других препаратов ниже. Так, клинико-микробиологическая эффективность спектиномицина составляет 95%, ципрофлоксацина — 85%. В связи с этим, а также с учетом относительно низкой частоты регистрации постгонорейных уретритов после лечения гонореи цефтриаксоном этот препарат имеет наилучшее соотношение «затраты-эффективность» (Кисина В.И., Колиева Г.Л., 2004). Цефтриаксон имеет длительный период полувыведения, высокую способность создавать концентрации в плазме после внутривенного и внутримышечного введения (биодоступность составляет 100%), быстрым проникновением в тканевую жидкость при сохранении в течение более чем 24 ч бактерицидной концентрации. В сравнении с большинством цефалоспоринов, период полувыведения которых, определяющий кратность введения, составляет 0,5–2 ч, у цефтриаксона этот показатель равен 8 ч, в связи с чем его можно вводить 1 раз в сутки. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. По данным J. Домтасо и соавт. (1992), при введении цефтриаксона в однократной дозе 250 мг частота излечения при генитальной и ректальной локализации гонококковой инфекции составляла более 98%, а при фарингеальной — более 90%. Препарат противопоказан в III триместре беременности.

Другим цефалоспорином III генерации, применяемым при лечении гонококковой инфекции, является *цефотаксим* (син.: клафоран,

клафотаксим, лифоран, оритаксим, талцеф, тарцефоксим). Препарат обладает высокой тропностью к пенициллиносвязывающим белкам оболочки микробов. Блокирует полимеразу пептидогликана, нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизма. Обладает широким спектром действия. Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к другим антибиотикам. Устойчив к действию большинства β -лактамаз. Применяется для парентерального введения. Препарат не должен использоваться в период беременности и лактации.

Фторхинолоны — класс антимикробных средств, синтезированных на основе налидиксовой кислоты, характеризующийся широким спектром действия в отношении хламидий, генитальных микоплазм, гонококков. К основным свойствам фторхинолонов относят (Hooper D.E. et al., 1978):

- высокую степень воздействия на внутриклеточные формы микроорганизмов;
- высокую антибактериальную активность и биодоступность;
- высокую концентрацию в клетках фагоцитарной системы (поли-нуклеары, макрофаги);
- медленное развитие устойчивости к ним микроорганизмов.

Они отличаются хорошим проникновением в различные органы и ткани, низким связыванием с белками плазмы, медленным выведением из организма при отсутствии кумулятивного эффекта (Waestaed K.A., 1995).

Офлоксацин (син.: глауфос, заноцин, офло, офлоксин, таривид) — синтетический антимикробный препарат из группы фторхинолонов, обладающий широким спектром антимикробной активности в отношении практически всех аэробных грамотрицательных бактерий, хламидий, генитальных микоплазм (Hoshino K. et al., 1991), а также в отношении микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы. К препарату проявляют умеренную чувствительность *U.urealiticum* и *G.vaginalis*. Офлоксацин оказывает выраженное бактерицидное действие благодаря уникальному механизму подавления обеих субъединиц ДНК-гиразы бактерии, а также разрушает клеточную стенку бактерий, приводя к быстрому и надежному уничтожению бактериальной клетки. Характеризуется наилучшим всасыванием и биодоступностью среди всех фторхиноло-

нов. Его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 88–95%. В небольшом количестве (25%) офлоксацин связывается с сывороточными белками и имеет большой объем распределения, что способствует его транслокации в различные ткани макроорганизма, создавая там высокие внутриклеточные концентрации (Lode H. et al., 1990).

По сводным данным Н.М. Vilata (1989), эффективность офлоксацина, применявшегося внутрь по 200–400 мг 2 раза в сутки (или 400 мг 2 раз в сутки) в течение 7–28 дней при лечении 860 больных с урогенитальным хламидиозом составила 83–100%. Высокая эффективность препарата в отношении *N.gonorrhoeae* и *C.trachomatis* позволяет использовать его для лечения гонореи, урогенитального хламидиоза и сочетанной инфекции. Так, лечение гонорейно-хламидийного уретрита офлоксацином (внутри по 200 мг 2 раза в сут в течение 14 дней) привело к элиминации гонококков в 91,7%, хламидий — в 90,9% случаев (Matsuda T. et al., 1990). О высокой эффективности этого препарата при острой и подострой гонорее сообщалось и в нашей стране (Дмитриев Г.А. и др., 1996).

Ципрофлоксацин (син.: ицифиро, квинтор, медомицин, ципронол, ципробай, ципробид, ципролет, ципросан, цитерал, цифлоксацин, цифран). CDC, наряду с офлоксацином, при гонококковой инфекции рекомендует использовать и ципрофлоксацин, доступный по стоимости фторхинолон, который также может применяться по однократной методике. При этом отмечается, что эффективность его при неосложненной, ректальной и фарингиальной гонококковой инфекции при приеме внутрь в однократной дозе 500 мг выше, чем после лечения офлоксацином в однократной дозе 400 мг (99,8% и 98,4%) (CDC, 1998). Препарат имеет очень широкий спектр действия, покрывающий почти всех аэробных бактериальных возбудителей при очень низких МПК, колеблющихся от 0,01 до 02 мг/л. Препарат проникает глубоко в клетки, создавая высокие внутриклеточные концентрации.

Недавно появившийся пролонгированный ципрофлоксацин: *цифран ОД* (внутри в дозе 1000 мг однократно) рекомендуется при осложненной гонорее и атипичных локализациях этой инфекции (ректальной, фарингиальной) (Кубанова А.А., Кисина В.И., 2005).

Однако фторхинолоны не применяются при лечении больных, заразившихся в Юго-Восточной Азии. О заражении в этих странах могут свиде-

тельствовать случаи резистентности гонококков к фторхинолонам как за рубежом (Moi H. et al., 1995), так и в нашей стране (Страчунский Л.С. и др., 1999; Кубанова А.А. и др., 2004; Вислобоков А.В., Мартынов В.Н., 2005).

Спектиномицин — препарат из группы аминоциклионов. Действует главным образом на грамотрицательные микроорганизмы, в первую очередь на *N.gonorrhoeae*. Препарат проникает внутрь микробной клетки и, связываясь с 30S субъединицей рибосом, блокирует синтез белка, останавливая рост и развитие микроорганизма. В более высоких концентрациях нарушает функцию и структуру цитоплазматической мембраны, обуславливая гибель клетки. В связи с плохим всасыванием в кишечнике применяется только внутримышечно. Максимальная концентрация препарата достигается через 1–2 ч после введения. В плазме он связывается с белком в незначительном количестве. Экскретируется почками в течение 48 часов в активной форме. Важное клиническое значение имеет действие спектиномицина на гонококки, резистентные к пенициллину. Препарат умеренно активен в отношении некоторых энтеробактерий и уреазплазм. Его не следует применять детям первого года жизни.

Азитромицин является представителем новой подгруппы макролидов-азалидов. Спектр его антимикробной активности включает: *C.trachomatis*, *U.urealiticum*, *M.hominis*. МИК90 для *N.gonorrhoeae* составляет 0,5 мг/л, для *C.trachomatis* — 0,25 мг/л. К другим важным преимуществам азитромицина относятся:

- его устойчивость в кислой среде желудка и высокий уровень всасывания;
- высокая степень внутриклеточного проникновения;
- длительный (около 68 ч) период полувыведения.

При однократном приеме в дозе 1,0 г препарат накапливается в тканевой и межклеточной жидкостях, но уровень его в сыворотке крови при этом существенно не меняется (Kohl P.K., 1991).

По данным литературы, прием азитромицина в однократной дозе 1,0 г высокоэффективен при лечении гонококковой, хламидийной и смешанной гонорейно-хламидийной инфекции (Al Rubaie S.M., 1999).

В соответствие с Протоколом ведения больных «Гонококковая инфекция» для лечения неосложненных форм гонореи нижних отделов мочеполового тракта, аноректальной гонореи применяются:

- **основные лекарственные средства:**
 - *цефтриаксон* — внутримышечно 250 мг однократно или
- **альтернативные лекарственные средства:**
 - *ципрофлоксацин* — внутрь 500 мг однократно, или
 - *офлоксацин* — внутрь 400 мг однократно, или
 - *спектиномицин* — внутримышечно 2,0 г однократно, или
 - *бензилпенициллина натриевая и калиевая соли* — начальная доза 60 000 ЕД внутримышечно, последующие по 40 000 ЕД каждые 3 ч, на курс лечения 3 400 000 ЕД.

При осложненных формах гонореи нижних отделов мочеполового тракта, гонорее органов малого таза и других мочеполовых органов, диссеминированных формах гонококковой инфекции рекомендуется применение следующих антибиотиков.

- **Основные лекарственные средства:**
 - *цефтриаксон* — внутривенно или внутримышечно 1,0, один раз в сутки, до истечения 24–48 ч после исчезновения клинических проявлений.
- **Альтернативные лекарственные средства:**
 - *спектиномицин* — внутримышечно по 2,0 г 2 раза в сутки до истечения 24–48 ч после исчезновения клинических проявлений, но не более 7–14 дней, или
 - *цефотаксим* — внутривенно по 1,0 г 3 раза в сутки, до истечения 24–48 ч после исчезновения клинических проявлений, или
 - *ципрофлоксацин* внутривенно по 500 мг 2 раза в сутки до истечения 24–48 ч после исчезновения клинических проявлений.
 - *офлоксацин* внутривенно по 400 мг 2 раза в сутки.

После отмены внутривенной или внутримышечной терапии и при наличии клинико-лабораторных показаний, антибиотикотерапию продолжают по следующей схеме:

- *офлоксацин* — внутрь по 400 мг 2 раза в сутки или
- *ципрофлоксацин* — внутрь по 500 мг 2 раза в сутки.

При этом продолжительность общего курса лечения составляет до 14 дней. Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препа-

ратов), результатов исследования чувствительности гонококка к антибиотикам, возраста пациента и т.д.

При *гонорейном проктите* (наряду с указанными выше препаратами) — возможно применение *бензилпенициллина* или *бициллина-3* в курсовой дозе 6 млн ЕД с последующим назначением *левомицетина* внутрь в течение 3 дней в общей дозе 10 г (первый день — 4 г, второй и третий — по 3 г в сутки) или *фторхинолонов*. После этого обязательно проводится местное лечение: свечи с протарголом (по 0,02 г протаргола на свечу), в прямую кишку вводят 40–50 мл 2–5% раствора протаргола или колларгола через день, всего 5–6 процедур.

Особенности лечения гонококкового фарингита:

- **основные лекарственные средства:**
 - *цефтриаксон* — внутримышечно 250 мг однократно или
- **альтернативные лекарственные средства:**
 - *ципрофлоксацин* — внутрь 500 мг однократно или,
 - *офлоксацин* — внутрь 400 мг однократно.

При лечении гонококкового фарингита следует воздерживаться от назначения однократных доз спектиномицина и препаратов пенициллина, которые показали недостаточную эффективность эрадикации возбудителя.

При *гонококковом конъюнктивите* применяют *цефтриаксон* — внутримышечно в дозе 1,0 г однократно.

При *гонококковой инфекции у беременных* лечение проводят на любом сроке. Наиболее эффективны (95%) *цефтриаксон* (внутримышечно 250 мг, однократно) и *спектиномицин* (внутримышечно 2,0 г, однократно) (Cavenee M.R. et al., 1993). Противопоказано использование тетрациклинов, фторхинолонов, аминогликозидов.

Лечение гонореи у детей проводится при обязательном участии педиатра. При *массе тела < 45 кг*:

- **основными лекарственными препаратами являются:**
 - *цефтриаксон*, который назначается внутримышечно в дозе 125 мг (при массе тела менее 45 кг) однократно;
- **альтернативные лекарственные препараты:**
 - *спектиномицин* — внутримышечно в дозе 40 мг/кг (не более 2,0 г) однократно.

Профилактическое лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных гонореей рекомендуется проводить даже при отсутствии у них признаков гонококковой инфекции. Возможно использование в качестве **основного лекарственного препарата**:

- **цефтриаксона**, который назначается внутримышечно в дозе 125 мг (при массе тела менее 45 кг) однократно или в качестве **альтернативного лекарственного препарата**:
- **спектиномицина** — внутримышечно в дозе 40 мг/кг (не более 2,0 г) однократно.

При лечении гонококковой **офтальмии новорожденных** возможно использование **цефтриаксона** (по 25–50 мг/кг, но не более 125 мг) 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 2–3 дней.

Лечение гонококковой инфекции у детей с массой тела > 45 кг проводят по схемам для взрослых (с учетом противопоказаний к назначению препаратов). В частности, следует учитывать, что использование фторхинолонов противопоказано детям до 18 лет. Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов и исследование чувствительности гонококка к антибиотикам и т.д.).

С целью **профилактики сопутствующей хламидийной инфекции** при невозможности обследования на *S.trachomatis* инфекции дополнительно ко всем указанным схемам назначается:

- **азитромицин** внутрь 1,0 г однократно или
- **доксциклин** внутрь по 100 мг 2 раза в сутки, 7 суток.

Осложнения и побочные эффекты этиотропной терапии. При использовании антибиотиков возможно развитие аллергических реакций, фотосенсибилизация.

Поскольку, как указано в Протоколе, он регламентирует единые минимальные требования к медицинским услугам, что не означает формирование перечня медицинских услуг с исключением современных методов лечения, целесообразным является проведение лечения большим **свежей острой и подострой гонореей** (неосложненными формами гонореи нижних отделов мочеполового тракта, аноректальной гонореи, гонококкового фарингита по МКБ-Х) только этиотропными препаратами. Лечение же больных **свежей осложненной, свежей торпидной и хро-**

нической гонореей (при осложненных формах гонореи нижних отделов мочеполового тракта, гонорее органов малого таза и других мочеполовых органов по МКБ-Х), по нашему убеждению, должно быть *комплексным* с использованием патогенетических методов терапии и этиотропных препаратов.

8.2. Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия включает мероприятия, направленные на нормализацию иммунного статуса, разрешение инфильтратов, стимуляцию крово- и лимфообращения и нормализацию функции пораженных органов мочеполового тракта, подавление аутоагрессии.

Иммунотерапия

Специфическая иммунотерапия проводится *гоновакциной* внутримышечно с 300–400 млн микробных тел с интервалом в 1–2 дня, в зависимости от реакции дозу увеличивают на 150–300 млн микробных тел, максимальная разовая доза — 2 млрд микробных тел (на курс 6–8 инъекций). Более эффективно лечение гоновакциной по В.В. Чеботареву (1994), которая вводится с учетом адаптационной реакции организма: подкожно в среднюю треть задней поверхности голени ежедневно, начиная с 50 млн микробных тел, увеличивая дозировку в 1,2 раза (50–60–75–90–110 ... 220 млн микробных тел), при этом должны отсутствовать температура, общая и очаговая реакции, а местная — не исключена; при повышении температуры тела, появлении недомогания, озноба следующую инъекцию уменьшают в 1,2 раза.

Неспецифическая иммунотерапия проводится пирогеналом, продигозаном.

Пирогенал — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов паратифозной группы. В механизме действия пирогенала важным является его способность подавлять патологическое рубцевание, ускорять рассасывание инфильтратов, стимулировать восстановление тканей после различных повреждений; кроме того, он обладает интерферогенной активностью, а также способствует лучшему проникновению химиотерапевтических веществ в очаг пора-

жения (Потапнев Ф.В., Грачев Ю.Н., 1970). Пирогенал вводят внутримышечно, начиная с 5–7,5 мкг, через день, увеличивая дозу на 5–10 мкг в зависимости от переносимости и температурной реакции до 100 мкг. Д.В. Рюмин и соавт. (2000) патогенетически более обоснованным считают его введение через день по 5–10–15–20–25–30 мкг.

Продигиозан — высокомолекулярный полисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Vac.prodigiousum*, стимулирует факторы неспецифической защиты и специфической резистентности организма, активирует Т-звено иммунитета и функцию коры надпочечников, обладает интерферонотропной активностью. Вводят внутримышечно по 15 мкг, дозу увеличивают на 25 мкг (до 100 мкг в сутки) 2 раза в неделю, на курс — 6 инъекций.

С целью коррекции нарушений иммунной системы при хроническом простатите назначаются **иммуностимулирующие** препараты, изменяющие характер клеточных иммунных реакций, увеличивающие выработку антител, усиливающие фагоцитарную активность макрофагов. Они способны повышать общую сопротивляемость организма и могут влиять на специфические иммунные реакции организма.

Неспецифическая терапия по В.В. Чеботареву (1994) проводится с учетом адаптационной реакции организма, при этом *пирогенал* назначается с 1,5–2,0 мкг, дозу ежедневно увеличивают в 1,2 раза, на курс 6–8 инъекций; *продигиозан* — с 2,5 мкг, дозу ежедневно увеличивают на 1,5 мкг, на курс 4 инъекции (максимальная разовая доза 7,0).

С целью повышения терапевтической эффективности иммунотерапии иногда гоновакцину применяют с пирогеналом в качестве адьюванта в одном шприце. Однако этот метод нередко дает побочные эффекты: аллергические, в том числе аутоиммунные реакции, кожные высыпания и т.д. Поэтому во избежание этих эффектов В.В. Чеботаревым (1994) разработана схема иммунотерапии гоновакциной, пирогеналом или продигиозаном лимфотропно в голень на лидазе или при использовании давящей манжеты.

Сущность метода при использовании давящей манжеты заключается в повышении венозного давления, приводящего к перераспределению движения интерстициальной жидкости в сторону лимфатического русла. Вводимые подкожно препараты, будучи низкомолекулярными

соединениями, при подкожном введении всасываются преимущественно в лимфатическую систему, при этом их концентрация в лимфатическом протоке повышается в 2–3 раза, по сравнению с кровью, а терапевтическая доза в крови удерживается в 2–3 раза продолжительнее, чем при внутримышечном введении.

Аналогичный эффект может быть достигнут, если перед введением препарата в подкожную клетчатку голени ввести раствор лидазы, действие которой основано на способности расщеплять гиалуроновую кислоту до глюкозамина и глюкуроновой кислоты. Благодаря уменьшению вязкости гиалуроновой кислоты, цементирующей соединительную ткань, происходит преимущественное проникновение в лимфатическую систему из интерстициальной ткани растворимых в лимфе веществ.

Гоновакцину вводят лимфотропно с 50 млн микробных тел через 1–2 дня, увеличивая дозу на 25–50–100 мкг (максимальная разовая доза 500 млн микробных тел, на курс 6–8 инъекций).

Начальная доза пирогенала при лимфотропном введении 2,5–5,0 мкг, последующие дозы увеличивают через 1–2 дня на 2,5–5,0 мкг (максимальная разовая доза 50 мкг, на курс до 8 инъекций).

Начальная доза продигозана при лимфотропном введении 5,0 мкг, последующие дозы увеличивают через 4 дня на 3,0–5,0 мкг (максимальная разовая доза 20 мкг, на курс — до 4 инъекций).

Лимфотропная иммунотерапия наиболее показана при хроническом хламидийном простатите, эпидидимите, сальпингоофорите, периметрите.

С целью неспецифической иммунотерапии у больных хронической гонореей с выраженными нарушениями Т-клеточного звена иммунитета применяют препараты вилочковой железы (т.н. тимические факторы или цитомедины): тактивин, тимоптин, тималин и др.

Т-активин вводят внутрикожно (верхняя часть плеча) по 0,5 мл 0,01% раствора через день, 8–10 инъекций на курс.

Тимоптин вводят подкожно по 100 мкг 1 раз с интервалом 4 дня, 4–5 инъекций на курс.

Тималин вводят внутримышечно по 5–10 мг ежедневно. Продолжительность курса лечения при общем количестве Т-лимфоцитов крови от

1,22 до $0,9 \times 10^9$ /л составляет 4–6 дней; при $0,98 - 0,77 \times 10^9$ /л — 5–7 дней; при менее $0,77 \times 10^9$ /л — 7–10 дней (Ткачук В.Н. и др., 1989).

Препараты вилочковой железы применяют на фоне постоянного иммунологического мониторинга, т.к. перестимуляция $CD4^+$ лимфоцитов может привести к развитию аутоиммунных процессов; при их назначении также необходимо стимулировать фагоцитоз, назначая такие препараты, как йодиноксид, карбонат лития или эссенциале (Ремезов А.П. и др., 1996).

К иммуностимулирующим препаратам пептидной природы относится также *миелопид* (В-активин), полученный из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней). Препарат восстанавливает показатели в первую очередь В-, а также Т-систем иммунитета, стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Вводят под кожу по 0,003–0,006 г ежедневно или через день, 3–5 инъекций на курс.

При хроническом гонорейном простатите применяют синтетические препараты — **производные пармидина**, воздействующие на иммуногенез и регенераторные процессы, стимулируя нуклеиновый белковый синтез:

- *пентоксил* — внутрь по 0,2 г 3 раза в день, 20–30 дней;
- *метилурацил* — внутрь по 0,5 г 4 раза в день, 14–21 день и больше;
- *оротат калия* — внутрь по 0,5 г 2 раза в день, 20–30 дней.

Производные имидазола:

- *левамизол* стимулирует клеточный иммунитет и по своему действию на него подобен тимическим препаратам, что обусловлено взаимодействием с тимопоэтинрецепторами на поверхности клеток; также оказывает действие на лейкоциты и макрофаги, стимулируя их миграцию и хемотаксис. Назначают внутрь по 150 мг ежедневно в течение 3 дней, затем перерыв 1 нед (на курс 2–3 цикла). Сообщается о выраженном терапевтическом эффекте при сочетанном применении левамизола с полибиолоном в лечении больных хроническим гонорейным простатитом;
- *полибиолин* — биостимулирующий препарат из человеческой крови с противовоспалительным действием; способствует рассасыванию воспалительных инфильтратов и уменьшению боли. Назначают внутримышечно по 0,5 г в 5 мл изотонического раствора

натрия хлорида или 0,25–0,5% прокаина (в первые 5 дней ежедневно, затем через день, на курс 9–10 инъекций). Левамизол применяют внутрь со 2-го дня по 150 мг через день, на курс 6 таблеток на фоне введения гоновакцины (Корнелишин Н.Ф., 1991).

Производные диаминодифенилсульфона:

- *диуцифон* (в основном стимулирует Т-лимфоциты); назначают по 0,05–0,1 г внутрь ежедневно в течение 5 дней, перерыв 1 день.

Производные индолуксусной кислоты:

- *индометацин* — нормализует бласттрансформацию Т-лимфоцитов, снижает функцию Т-супрессоров, что приводит к нормализации иммунорегуляторного показателя, ингибирует синтез простагландинов; назначают внутрь по 0,025 г 3 раза в день или в виде свечей (по 0,05 г) 2 раза в день, 30 дней.

Структурный аналог карнитина:

- *милдронат* — нормализует повышенную концентрацию ЦИК и снижает уровень лизоцима сыворотки крови. Назначают внутрь по 0,25 г 2 раза в день, 14 дней.

Полиаминный иммуномодулятор:

- *полиоксидоний* — иммуномодулирующее (активирует в первую очередь фагоцитарное звено иммунитета), детоксицирующее, антиоксидантное, мембраностабилизирующее действие. Назначают внутримышечно по 0,006 г 1 раз в сутки (первые 2 инъекции ежедневно, затем 3 раза в нед, на курс — 10 инъекций).

Сульфопиримидиновое производное изониазида:

- *изофон* — увеличивает количество основных субпопуляций лимфоцитов и повышает их функциональную активность, нормализует иммунорегуляторный индекс, устраняет дисиммуноглобулинемию, снижает уровень ЦИК. Назначают внутрь по 200 мг 3 раза в день в течение 3 недель.

Весьма эффективна при хронической, рецидивирующей гонорее иммунотерапия цитокиновым препаратом *беталейкином* (подкожно по 5/мг/сут в течение 5 дней) (Батыршина С.В., Юнусова Е.И., 2004). Препарат является полным аналогом ИЛ-1 β -медиатора, синтезируемого клетками организма; стимулирует выход нейтрофилов в очаг воспаления, вызывает их активацию, усиливает адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и продукцию свободных форм кислорода путем индукции синтеза макрофагами, эпителиальными клетками и фибробластами других цитокинов, главным образом ИЛ-8 (Симбирцев А.С., 1998).

По данным В.Р. Мишанова (2001), в лечении гонококковой инфекции органов малого таза в качестве иммунотерапии эффективно использование *метода малой аутогеомоозонотерапии*. Озонированная аутокровь вводилась (15 см 10³ озono-кислородной смеси в концентрации 5000 мкг/л и 5 см 10³ аутокрови) за 2 дня до начала антибиотикотерапии внутримышечно (с интервалом 1–2 дня, на курс 4 инъекции).

Ферментотерапия

При лечении хронической гонорее перспективно использование *протеолитических ферментов* (*калликреин, лидаза, лизоцим, папаин, рестриктаза, ронидаза, трипсин, химотрипсин; террилитин, полиэнзимные смеси* и др.) и комбинированных ферментных препаратов (*вобэнзим, вобэ-мугос, флогэнзим*), обладающих фибринолитическим, противоотечным, иммуномодулирующим действием, усиливающим активность антибактериальных препаратов. Они поддерживают физиологическое развитие воспаления, не позволяя ему перейти в патологическую форму, повышают устойчивость тканей к метаболическому ацидозу. В частности, препарат вобэнзим, в состав которого входят панкреатин (100 мг), трипсин (24 г), химотрипсин (1 мг), бромелайн (45 мг), папаин (60 мг), рутозид (50 мг), помимо вышперечисленных свойств, способствует уменьшению вязкости продуктов воспаления, является пенетрантом, повышая концентрацию антибактериальных препаратов в очаге воспаления на 15–20% (Якубович А.И., 2004).

Местное лечение при *свежем торpidном и хроническом гонорейном уретрите* у мужчин проводится ежедневным промыванием уретры растворами перманганата калия (1:6000–1:10 000), хлоргексидина (1:5000).

При мягком инфильтрате применяют инстилляциии уретры 0,25–0,5% раствором нитрата серебра, 2% раствором протаргола на 50% ДМСО или 1% раствором колларгола через день, на курс — 6–8 процедур, при переходном и твердом инфильтратах — тампонаду по Вашкевичу с 2% раствором протаргола в глицерине 2 раза в нед (на курс 4–6 процедур) или вводят в уретру металлические бужи (через 1–2 дня, на курс 6–8 процедур). Катаральный колликулит лечат введением в уретру кривых бужей или тушированием семенного бугорка 10–20% раствором нитрата серебра 1 раз в 5–7 дней (на курс 5–7 процедур); атрофический колликулит лечат кривыми бужами, смазыванием семенного бугорка кортикостероидными мазями. Стриктуру уретры лечат бужированием, инстилляциями лидазы, гидрокортизона, 30–40% ДМСО. При поражении кожи применяют теплые ванночки с перманганатом калия (1:10 000), фурациллином (1:5000), кремом тридерм. *Острый простатит* лечат этиотропными препаратами, через 1–2 дня назначают горячие микроклизмы, лакто-, гоновакцинотерапию, после стихания острых явлений — физиотерапию (ректальная диатермия, лазеротерапия и т.д.). *Хронический простатит* и *хронический везикулит* — массажами предстательной железы (семенных пузырьков) — через день (на курс 12–15) в сочетании с физиотерапией. Местное лечение гонококковой инфекции у женщин представлено в табл. 4.

Физиотерапия

Физиотерапевтические методы являются важной составной частью лечения хронической гонореи. Они способствуют уменьшению болевого синдрома, облегчают выведение патологических секретов из очагов воспаления, способствуют значительному повышению концентрации антибиотиков в пораженных тканях, предупреждают формирование спаек. В процессе терапии и реабилитации больных целесообразно использование общего, сегментарно-рефлекторного или местного воздействия искусственных физических факторов (лазеро-, магнито-, оксигено-, ультразвуко-, электро-, термотерапии, массажа предстательной железы и т.д.).

При лечении стриктур уретры наряду с хирургическими, медикаментозными (инстилляциии ферментов), инструментальными (бужирова-

Таблица 4. Местное лечение гонореи у женщин

Диагноз	Острая стадия	Подострая стадия	Хроническая стадия
Уретрит	Глубокое промывание и инстилляциии 1–2% раствора протаргола, чередуя с 3% раствором протаргола или колларгола	Инстилляциии 0,5–1% раствора нитрата серебра или 3–5% раствора протаргола	Массаж уретры (при полном мочевом пузыре), смазывание уретры (после мочеиспускания) чистым ихтиолом или 1% раствором Люголя (7–10 дней) ежедневно или 1% раствором нитрата серебра (через 1–2 дня)
Парауретрит	Местная аутогемотерапия, сидячие ванночки	Прижигание ходов	
Вульвит	Сидячие ванночки (температура воды 37–38 °С, раствором перманганата калия 1:8000 или ромашки — 1 столовая ложка на 2 стакана кипятка — по 10–15 мин 1–2 раза в день)	Смазывание 10% раствором протаргола в глицерине	
Бартолинит	Местная аутогемотерапия. Сидячие ванночки с антисептическими растворами	При псевдоабсцессе — вскрытие (разрез 2 см), очистка полости, смазывание 3% спиртовым раствором йода, тампонирование турундой с белым стрептоцидом	Местная аутогемотерапия. Введение гоновакцины над и под выводным протоком железы. При рецидивирующих псевдоабсцессах — экстирпация протока и железы
Эндоцервицит	Влагалищные ванночки с 3% раствором протаргола или колларгола. Влагалищные шарики (протаргол 1,5; белый сахар 4,0; молочный сахар 3,0; масло какао 1,0)	Влагалищные ванночки с перекисью водорода, введение тампона с 10% раствором протаргола в глицерине на 24 ч. Чередовать с ванночками из 3% раствора колларгола. Внутришеечное (на 1–1,5 см) смазывание 1% раствором Люголя на глицерине, 2–3% раствором нитрата серебра 1 раз в 3–4 дня	При фолликулярной эрозии прижигание кристаллическим перманганатом калия 1 раз в 2 дня. Ванночки с 2% раствором нитрата серебра через 3–4 дня. Диатермокоагуляция ретенционных кист шейки матки или вскрытие скальпелем

Диагноз	Острая стадия	Подострая стадия	Хроническая стадия
Эндометрит, метроэндометрит, сальпингоофорит	При пельвиоперитоните — лед на низ живота (30–60 мин с перерывами в 3 ч) до исчезновения симптомов раздражения брюшины. При кровотечениях— 10% раствор хлористого кальция (по 1 ст. ложке 3–4 раза в день 3 дня), викасол (0,01 г 3 раза в день 3 дня), экстракт калины (30–40 капель 3 раза в день). Аутогемотерапия. Ректальные свечи с экстрактом белладонны	Согревающий компресс из вазелина на 48 ч на низ живота через 3–4 дня заменяется грелкой, в дальнейшем ионофорез хлоридом кальция. При длительном кровотечении — консультация гинеколога	Грелка на низ живота. Микроклизмы с горячим изотоническим раствором хлорида натрия (по 100 мл 2 раза в день). Введение гонокковой вакцины в шейку матки и подслизистую уретры. Ионофорез йодида калия, диатермия крестцово-абдомино-влагалищная или индуктотермия. Затем озокерит и грязелечение (тампоны и трусы)

ние) методами применяют электрофорез, бегущее магнитное поле, низкочастотный ультразвук; низкоинтенсивное лазерное излучение в комбинации с воздействием токами надтональной частоты (Дубенский В.В. и др., 2003).

В лечении хронического простатита на фоне иммунотерапии, ферментотерапии, препаратов предстательной железы (раверон, простатитлен), сосудистых препаратов (эскузан и др.), ректальных свечей с противовоспалительными, спазмолитическими, анальгезирующими средствами, интерфероном (виферон), горячими микроклизмами с ромашкой, массажем предстательной железы и этиотропной терапией назначают СВЧ-терапию, индуктотермию, магнитотерапию, лазеротерапию. При *остром эпидидимите* больному обеспечивается постельный режим, иммобилизация мошонки суспензорием, проводится этиотропная и патогенетическая терапия (аутогемотерапия, ферментотерапия, прокаиновая блокада семенного канатика, согревающий полуспиртовый компресс на мошонку) на область мошонки назначают УВЧ и электрофорез

йодистого калия. При *хроническом эпидидимите* — на фоне этиотропной и патогенетической терапии (продигиозан, экстракт алоэ или стекловидное тело, введение в придаток лидазы, фибринолизина, гидрокортизона) на пораженный придаток яичка назначают электрофорез с ронидазой.

Хотя по данным зарубежных авторов эффективность такого лечения составляет 95% (Cavenee M.R., et al., 1993), по нашему мнению, местное лечение уретрита и вестibuлита должно проводиться на всех сроках беременности; лечение цервикального канала следует проводить только с помощью влагалищных ванночек, без введения в него лекарств. Противопоказано использование тетрациклинов, фторхинолонов, аминогликозидов.

Глава 9

Оценка эффективности лечения

Контроль излеченности проводится с целью предотвращения развития осложнений, сведения к минимуму риска последующего распространения инфекции другим лицам, исключения реинфекции. Если рутинное определение излеченности не является составной частью терапии, почти половина (46%) случаев неэффективности лечения остается невыясненной (Kern С.А., 1997).

Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения проводится через 2 и 14 дней после завершения терапии путем осмотра, бактериоскопического и однократного бактериологического исследования материала из уретры (у женщин — канала шейки матки и нижней трети прямой кишки), предстательной железы, семенных пузырьков, уретроскопии.

Критериями излеченности служат отсутствие субъективных и объективных признаков воспаления, а также отрицательные результаты лабораторных методов исследования.

При неэффективности лечения необходимо проведение бактериологического исследования с определением чувствительности возбудителя. По мнению van Dusk и соавт. (1999), инфекция, выявленная после окончания лечения, чаще свидетельствует о повторном инфицировании, чем о неэффективности терапии.

Для подтверждения эффективности лечения посев производят не ранее чем через 72 ч после окончания противомикробной терапии (van Dusk et al., 1999), а молекулярно-биологические тесты (ПЦР и др.) назначают спустя 14 дней после лечения (Jephson А.Е., 1997).

По мнению ряда зарубежных авторов, особое значение контроль излеченности приобретает у пациентов, инфицированных наиболее вирулентными штаммами гонококков, вызывающими ДГИ (штаммы P1A) или сальпингит (характеризуются ауксотрофностью по аргинину, гипо-

ксантину и урацилу, большой молекулярной массой белка и серотипом VII) (Brooks G.F., 1985), а также антибиотикоустойчивыми штаммами и штаммами со множественной устойчивостью к антибиотикам.

Поскольку эффективность лечения гонореи также зависит от локализации очага поражения, наибольшая потребность в проведении контрольных исследований возникает при гонококковых инфекциях глотки и прямой кишки. Однако, по данным D. Baglow и соавт. (1976), при проведении однократного культурального исследования не распознаются, по меньшей мере, 25% случаев гонореи глотки и 7% случаев гонореи прямой кишки у гомосексуалистов. Дополнительный контроль также требуется при ДГИ и у больных сальпингитом, т.к. эти осложнения, вероятно, связаны с инфицированием специфическими штаммами *N.gonorrhoeae* (Kern С.А., 1997). Показано также, что неудачи антибиотикотерапии чаще регистрируются при одновременном инфицировании *N.gonorrhoeae* и шейки матки, и прямой кишки.

При неустановленном источнике заражения рекомендуется повторное серологическое обследование на сифилис через 3 мес, на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3 и 6 мес.

Глава 10

Профилактика

Профилактика гонореи: исключение случайных половых контактов, использование презервативов и средств индивидуальной профилактики, соблюдение личной и половой гигиены. Следует информировать больного гонореей о необходимости использования презерватива при половых контактах вплоть до полного излечения. Обязательному обследованию и лечению подлежат все половые партнеры больных с симптомами гонореи, если они имели половые контакты с больным за последние 14 дней; если контакт был ранее — обследуется и лечится последний половой партнер. При отсутствии симптомов у больного гонореей обследованию и лечению подлежат все половые партнеры, имевшие с ним половые контакты за последние 60 дней.

На первичном приеме необходимо убедить пациента в проведении исследований на другие ИППП (сифилис, хламидиоз, трихомониаз, а также ВИЧ, вирусные гепатиты В и С).

С целью профилактики сопутствующей хламидийной инфекции, при невозможности проведения диагностики хламидиоза, все схемы лечения гонококковой инфекции целесообразно сопровождать назначением противохламидийных препаратов по соответствующему протоколу.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется повторное серологическое обследование на сифилис через 3 мес, на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С — через 3–6–9 мес.

Установление клинико-микробиологических критериев излечения гонококковой инфекции проводится через 2 и 14 дней после окончания лечения (дальнейшие исследования по показаниям). При установленном источнике инфицирования и отрицательных результатах обследования на гонорею пациенты дальнейшему на-

блюдению не подлежат. Необходимо проводить также обследование декретированного контингента, включающего:

- обследование беременных женщин;
- ежеквартальные осмотры и обследования обслуживающего персонала детских учреждений;
- осмотры и обследования при приеме на работу обслуживающего персонала детских учреждений, а также лиц декретированных профессий, вне зависимости от форм собственности, четыре раза в год;
- обследование лиц, состоящих на учете в психоневрологических и наркологических диспансерах (отделениях, кабинетах).

Профилактика гонорей у детей

Для предохранения детей от гонорей необходимы профилактические мероприятия в семье, детских учреждениях и роддомах. В родильных домах профилактические мероприятия проводятся сразу же после рождения младенца.

Профилактика в быту заключается в следующем: дети должны спать отдельно от взрослых, иметь индивидуальный горшок, а также полотенца, губки и мочалки.

В детских яслях у каждого ребенка имеются индивидуальные маркированные горшки. Персонал детских учреждений имеет отдельный туалет.

Подмывают детей струей воды при помощи отдельного тампона на корнцанге, ни в коем случае нельзя при этом пользоваться общими мочалками и губками. Для обтирания половых органов после подмывания пользуются индивидуальными салфетками или полотенцами.

Большое значение имеет санитарно-просветительная пропаганда среди персонала и матерей.

Личная профилактика гонорей

Основная мера предохранения, как и от всех венерических заболеваний, — это воздержание от добрачных и внебрачных половых связей и избежание всего того, что способствует наиболее частому заражению гонореей — многочисленные половые контакты, гомосексуализм, проституция, пьянство, наркомания.

К средствам, предупреждающим инфицирование *N.gonorrhoeae*, относится мужской резиновый презерватив.

Однако как средство «безопасного секса» презерватив лишь способствует снижению риска заражения урогенитальными инфекциями. Он не обеспечивает 100% предохранения от заражения урогенитальными инфекциями. В частности, к факторам, способствующим попаданию зараженного материала во влагалище, можно отнести: несоответствие размера презерватива, продолжающийся половой акт после оргазма мужчины, низкое качество используемой резины, приводящее к разрыву презерватива, и др. (Яцуха М.В., Мудренко О.С., 2002).

Более надежной мерой профилактики является обращение (не позднее, чем через 2 ч после полового сношения, поскольку гонококки задерживаются на это время в месте внедрения и могут быть уничтожены использованием профилактических средств) в пункт индивидуальной профилактики венерических заболеваний, который круглосуточно работает при кожно-венерологическом диспансере.

Возможно самостоятельное проведение личной профилактики инфицирования ИППП, включая гонорею, с помощью индивидуальных портативных (карманных) профилактических средств в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями.

Самой надежной гарантией остается безопасный секс, который в первую очередь можно ассоциировать с постоянной моногамией обоих половых партнеров.

Уведомление половых партнеров пациентов должно осуществляться во всех случаях выявления гонореи, что должно быть отражено в медицинских документах. Половые партнеры пациентов должны получать лечение по поводу гонореи после обследования на ИППП.

Перспективы создания вакцины против гонореи

Создание вакцины против гонореи является перспективным направлением медицинских исследований. Основным контингентом для вакцинации могут быть лица с высоким риском заражения венерическими болезнями. Это, прежде всего, подростки и молодежь, военные, а также работники сферы сексуальных услуг.

Первые попытки по использованию вакцинации для предупреждения гонореи на людях были предприняты D. Lees (1919) и, в дальнейшем, — L. Greenberg и соавт. (1974), которые применили вакцины, приготовленные из цельной клетки гонококка, хотя эти вакцины обладали иммуногенными свойствами, они не защищали людей от заражения гонореей.

Испытанная в 1983 году на 3 тыс. военнослужащих армии США в Корее вакцина, приготовленная из пилей гонококков, оказалась неэффективной: вакцинированные заболели гонореей (7,2%) примерно с такой же частотой, как и не вакцинированные в контрольной группе (6–7%) (Boslego J.W. et al., 1991).

Неудачей закончились и испытания вакцины, приготовленной из поринового белка гонококков.

Одним из главных препятствий в создании гонококковой вакцины, по мнению исследователей, является отсутствие животной модели, которая представляла бы точную модель гонореи.

В настоящее время ведутся исследования по выделению протективного антигена из гонококков, который бы обеспечивал не только гуморальный, но и клеточный иммунный ответ. При этом особое внимание уделяется слизистому иммунному ответу, играющему важную роль в патогенезе гонококковой инфекции. Проводимые в настоящее время исследования направлены на разработку путей и способов вакцинации, определение дозы вводимой вакцины, обсуждается проблема подбора контингента для проведения испытаний. Однако пока перспективы создания гонококковой вакцины неясны. По мнению J.W. Tarsall (2001), это во многом обусловлено самой природой возбудителя, обладающего способностью «ускользать» от иммунных механизмов хозяина.

Глава 11

Смешанная гонококковая инфекция

В последнее время у мужчин и женщин часто встречаются смешанные (ассоциированные) инфекционные поражения мочеполовых органов. Это относится и к гонорее, которая все реже протекает как моноинфекция.

Насчитывается более 20 инфекционных агентов, которые могут передаваться при половых контактах. *N.gonorrhoeae* на слизистой оболочке половых органов может сосуществовать с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, такими как *C.trachomatis*, *U.urealiticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*, вирусами и т.д. В воспалительном процессе при гонорее могут принимать участие практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, за исключением лакто- и бифидумбактерий.

По данным литературы, частота выявления смешанной гонорейно-хламидийной инфекции варьирует от 33,8 до 51,6% (Милтиньш А.П. и др., 1986; Мелькумов А.В., 1987; Чеботарев В.В. и др., 1994; Abdelatif A., 2000; Cohen C.R. et al., 2001; Козлов В.Г., 2001; Taylor-Robinson D. et al., 2002), гонорейно-уреаплазменной — от 13,3 до 44,6% (Яговдик Н.З., Хилькевич Н.Д., 1992; Чеботарев В.В. и др., 1994; Ревунов В.П., 1998). Ассоциация *N.gonorrhoeae* с *Mycoplasma genitalium* отмечается в 3–11% (Manhart L.E. et al., 2001; Taylor-Robinson D. et al., 2002), с *T.vaginalis* — в 4,7–24,4% случаев (Яговдик Н.З., Хилькевич Н.Д., 1992; Чеботарев В.В. и др., 1994; Джабраилов А.М., 1998), с *Gardnerella vaginalis* — в 11–16,6% (Джабраилов А.М., 1998; Колиева Г.Л., 2004), с дрожжеподобными грибами *Candida* — в 7,2–50% (Колиева Г.Л., 2004), с *C.trachomatis* и *U.urealiticum* — в 15,5–30% (Васильев М.М. и др., 1998; Ревунов В.П., 1998), с *C.trachomatis* и *T.vaginalis* в $13,6 \pm 3,8\%$ случаев

(Gienbaev K.R. et al., 2005); с *U.urealiticum* и *T.vaginalis* — в 7,7% случаев (Яговдик Н.З., Хилькевич Н.Д., 1992). При смешанной гонококковой инфекции частота осложнений на 24% выше, чем при моноинфекции (Козлов В.Г., 2001). С другой стороны, среди больных осложненной гонореей сопутствующая инфекция выявляется у 29–80% больных (Мавров И.И., 2002; Глозман В.Н., 1987).

Высокая частота смешанной гонококковой инфекции обусловлена не только общим путем передачи ассоциированных с гонококками микроорганизмов, сходством клинической картины обусловленных ими поражений мочеполовых органов и, как следствие, этого — недостаточным качеством их выявления и лечения, но и частой сменой половых партнеров в условиях неблагоприятной эпидобстановки по ИППП. Не случайны в связи с этим данные о преобладании смешанной гонорейно-хламидийной инфекции у лиц до 20 лет, т.е. в возрасте максимальной половой активности. В этой связи важно отметить, что расширению спектра ассоциированных с гонококками микроорганизмов (в том числе и вирусов) во многом способствуют ано- и орогенитальные контакты.

При одновременном инфицировании гонореей и другими инфекциями удлиняется инкубационный период гонореи, изменяется клиническое течение заболевания, затрудняется его клиническая и лабораторная диагностика, вследствие чего пациенты в течение длительного времени остаются без соответствующего лечения. Это приводит к развитию более тяжелых осложнений и неблагоприятных последствий: нарушению половой функции, бесплодию и т.д., учащению рецидивов воспалительного процесса (Яговдик Н.З., Евсеенко И.А., 1990; Мавров И.И., 2004).

Осложнением ассоциированной гонококковой инфекции у мужчин может явиться постгонорейный уретрит, развитие которого в 60–80% наблюдений обусловлено хламидиями, эрадикация которых не наступает под действием противогонорейных лекарственных средств. Течение гонорейно-трихомонадной инфекции у женщин часто сопровождается снижением уровня прогестерона и «тестостеронизацией» гормонального фона, приводящим к нарушению менструальной и генеративной функций, торпидному течению воспалительного процесса органов

мочеполовой системы, снижению местного иммунитета и резистентности слизистой оболочки гениталий к инфекциям, подавлению функциональной активности маточных труб, препятствующей имплантации и развитию плодного яйца (Яговдик Н.З., Евсеенко И.А., 1990). При этом гонококки могут не только колонизировать органы мочеполовой системы одновременно с другими возбудителями ИППП (хламидиями, урогенитальными трихомонадами и т.д.), но и вызывать обострение существовавшей ранее малосимптомной или латентной инфекции, в том числе трихомонадной.

С эпидемиологической точки зрения ввиду высокой частоты смешанной гонококковой инфекции скрининг на сопутствующие ИППП следует проводить всем больным гонореей. Это обусловлено отсутствием патогномичных симптомов и высокой частотой бессимптомного течения гонореи и других урогенитальных инфекций. По К. Бигел (2004), необходимость обследования больных гонореей женщин на другие ИППП подтверждается тем, что слизисто-гнойные выделения из цервикального канала не связаны с гонореей примерно в 50% наблюдений. А при осмотре больных гонореей женщин (так же, как и пациенток с другими инфекциями органов мочеполовой системы) нередко не удается выявить каких-либо патологических изменений.

Актуальность проблемы смешанных гонококковых инфекций обусловлена сложностью их выявления и лечения, поскольку их течение, как правило, протекает с более выраженными нарушениями иммунологической реактивности, чем моноинфекция, и часто сопровождается осложнениями. Это подтверждается данными многих авторов: В.Н. Глозмана (1987), установившего, что смешанная гонококковая инфекция, явившаяся причиной 71% орхоэпидидимитов, сопровождалась выраженными нарушениями иммунного статуса (снижением содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уменьшением соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров); И.С. Анчупане и А.П. Милтиньша (2000), отметивших повышение содержания Т-супрессоров или Т-хелперов, а также значительное повышение количества Т-хелперов наряду с тенденцией к снижению Т-супрессоров в каждом наблюдении гонорейно-хламидийной инфекции; Л.В. Антоновой и соавт. (1996), обнаруживших подавление ответа Т-лимфоцитов на ФГА и гиперактивацию В-клеточного звена имму-

нитета с увеличением содержания В-лимфоцитов и IgA и IgM в сыворотке крови при острых воспалительных заболеваниях (гонококковой этиологии или вызванной гонококками в ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами и др.) органов малого таза у женщин.

Ассоциация гонококков с хламидиями, трихомонадами и другими возбудителями урогенитальных инфекций приводит не только к нарушениям иммунологической реактивности, но и усиливает патогенность каждого микроба, при этом один из возбудителей может персистировать не только в клетках-фагоцитах, но и в других микроорганизмах и простейших (резервация гонококков влагалищной трихомонадой с сохранением жизнеспособности). Причинами неудач лечения гонорей могут быть изменчивость гонококков, появление микроорганизмов с теми или иными дефектами клеточной стенки, вплоть до образования L-форм, способность гонококков образовывать микрокапсулу, затрудняющую фагоцитоз и часто являющуюся одним из признаков вирулентности. Поэтому частота рецидивов гонорей при наличии сочетанной гонококковой инфекции (с хламидиями, уреаплазмами, трихомонадами и т.д.) достигает 37,8% (Глозман В.Н., Борисенко К.К., 1990).

В последние годы большую тревогу вызывают случаи обнаружения у больных гонореей персистирующих штаммов *C.trachomatis*, что может быть связано с лечением необследованных на хламидиоз больных гонореей пенициллином, цефалоспоридами, сульфаниламидами.

Таким образом, учет спектра ассоциированных с *N.gonorrhoeae* микроорганизмов важен как с эпидемиологической точки зрения, так и для выбора адекватной коррекции терапии гонорей, под первичным диагнозом которой часто маскируются гонорейно-хламидийная, гонорейно-уреаплазменная (Johannisson et al., 1977; Black et al., 1983; Siboulet et al., 1984) и другая инфекция, не имеющая патогномичных клинических проявлений.

Клиническая картина смешанной гонококковой инфекции, как и гонорей, протекающей в виде моноинфекции, зависит не столько от вида возбудителей, сколько от особенности ответа на них организма, длительности заболевания и характера предшествующей терапии. В то же время хорошо известно, что важной особенностью уретрогенных ИППП является неуклонное прогрессирование связанного с ними па-

тологического процесса. Как было доказано И.М. Порудоминским (1952), А.И. Васильевым (1955), Н.С. Ляховицким (1969), такое проградентное течение лишь в первые 2 мес болезни характеризуется диффузным поражением слизистой оболочки уретры. Позже наступает очаговая метаплазия цилиндрического эпителия уретры в многослойный плоский, возникают эндоуретральные и другие осложнения гонореи: литтреит, морганит, колликулит, простатит, у женщин — сальпингоофорит и т.д. Справедливость этих выводов в дальнейшем была подтверждена данными многих авторов, в том числе нами.

В связи с этим классификацию гонореи И.М. Порудоминского (1952), основанную на связи ее клинических проявлений со сроком инфицирования и традиционно используемую при других уретрогенных ИППП (Теохаров Б.Н., 1963; Ильин И.И., 1991), вполне обоснованно применять и при гонококковой инфекции мочеполовых органов, ассоциированной с хламидийной и другой уретрогенной инфекцией.

Говоря о смешанной гонококковой инфекции, нельзя не отметить изменений, происходящих в последнее время в этиологической структуре ИППП урогенитального тракта. Речь идет о все более частом выявлении полимикробных ассоциаций, протекающих чаще всего в сочетании с вирусной инфекцией. По данным литературы, микст-формы ИППП в настоящее время выявляются в 35–85% случаев, причем почти в трети случаев имеются сочетания 3 и более возбудителей (Кира Е.Ф., 1996). В круг патогенов могут вовлекаться и условно-патогенные микроорганизмы.

Спектр микроорганизмов (в том числе условно-патогенных), ассоциирующихся с *N.gonorrhoeae*, должен устанавливаться исходя из существующих представлений о нормаценозе вагинального биотопа.

Микробный пейзаж вагинального биотопа клинически здоровых женщин репродуктивного возраста представлен в 93–97% наблюдений лактобактериями (в количестве 10^6 – 10^8 КОЕ/мл).

В состав вагинального биотопа также входят коагулазонегативные стафилококки и коринобактерии (дифтероиды) (по 60–80% в концентрации 10^4 КОЕ/мл); бактероиды (6–65%), *Prevotella spp.* (55–60%) и пептострептококки (30–90%) — 10^3 – 10^4 КОЕ/мл; микрококки (35%), кишечные палочки (5–30%) и стрептококки (30–40%) с концентрацией

10^3 – 10^4 КОЕ/мл, а также *U.urealiticum* (6–50% до 10^3 КОЕ/мл) и *M.hominis* (2–50% до 10^4 КОЕ/мл) (Данилов А.Ю. и др., 1989; Бухарин О.В. и др., 1998).

Таким образом, достаточное количество резидентных бактерий, которые могут участвовать в развитии воспалительного процесса, приводит к формированию комплексных сообществ (синтропий) различных микроорганизмов. Характер взаимодействия патогенных и резидентных микроорганизмов с организмом хозяина может меняться под воздействием различных факторов. При смешанных инфекциях чаще всего наблюдаются нарушения цикличности течения инфекционного процесса, что приводит к изменению соотношения отдельных компонентов болезни с удлинением сроком инкубационного периода, продолжительности заболевания и более частым развитием осложнений (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995).

Итак, неблагоприятная эпидемиологическая обстановка с ИППП, отсутствие патогномичных клинических симптомов гонореи, уrogenитального хламидиоза, трихомониаза и других уrogenитальных инфекций наряду с высокой частотой смешанной гонококковой инфекции требует проведения комплексного обследования для исключения как возбудителей ИППП, так и микроорганизмов, способных принимать участие в развитии воспалительного процесса в целом.

В этой связи лабораторные методы исследований должны быть направлены на:

- установление инфекционного агента(ов) (возбудителя) заболевания (синдрома);
- оценку (при возможности) патогенности и вирулентности выделенного(ых) возбудителя(ей);
- определение чувствительности к медикаментозным препаратам;
- установление характера взаимодействия с другими микроорганизмами и клетками организма хозяина;
- изучение динамики патологического процесса и эффективности терапевтических воздействий;
- установление этиологического излечения.

Важно учитывать, что тщательное лабораторное обследование на ИППП связано с достаточно большим объемом исследований и требу-

ет разработки алгоритма, предусматривающего возможность использования тех или иных лабораторных методик, кратность и сроки обследования, особенности получения материала для исследований и т.д.

В соответствии с «Методическими материалами по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи» (2001) различают *прямые* (основанные на выделении инфекционного агента из очага поражения) и *непрямые* (серологические тесты для выявления антител) методы лабораторной диагностики. Кроме того, для каждой инфекции определен набор *скрининговых* (предварительных) и *диагностических* (определяющих) тестов. Пока ни один из имеющихся диагностических тестов не является в 100% случаев совершенным. А важными характеристиками его надежности являются понятия: *чувствительность* и *специфичность* (Морс С., Бек-Сагю К.М., Мардх П.А., 1999). Именно поэтому для верификации возбудителя ИППП определен свой *набор референс-тестов* (так называемый «*золотой стандарт*»), включающий наиболее чувствительные и специфичные методы его выявления. Концепция «расширенного золотого стандарта» опирается на использование как минимум двух методик диагностики, но основанных на различных ее принципах (Bassiri M. et al., 1994; Domeika M.A. et al., 1994). Например, на культуральном исследовании и методике ПЦР (Scienc. S., 1992).

Выявлению/исключению ИППП способствует получение данных:

- о возможном заражении;
- о присутствии клинических маркеров одного или нескольких ИППП;
- положительных/отрицательных результатов скоростных (скрининговых) тестов;
- положительных/отрицательных рекомендуемых подтверждающих методов.

Очевидно, что возможности лаборатории по выявлению возбудителей ИППП тем выше, чем совершеннее обеспечение ее наборами диагностических тестов. Однако, даже при одинаковом показании — верификации одного из возбудителей ИППП — используемые на практике лабораторные методы обладают различной диагностической ценностью и требуют повторных исследований. Необходимость в проведении *мно-*

жественных лабораторных исследований с включением значимого количества тестов является одним из препятствий в осуществлении обследования на ИППП. Однако они необходимы для исключения персистирующих форм и L-форм возбудителей, обладающих способностью к обратной реверсии в исходные виды бактерий, что ассоциируется с клиническим обострением и рецидивом заболевания. В связи с этим важно учитывать, что активизация инфекции может совпасть и с некоторыми другими причинами:

- с состоянием иммуносупрессии, которое может быть патологическим или физиологическим и нередко связано с изменением гормонального баланса в организме. Так, периоды физиологической иммуносупрессии регулярно отмечаются у каждой пациентки в моменты овуляции и усиления прогестероновой активности (Жданова Е.В., 1997; Батыршина С.В., 2000), которые регистрируются ежемесячно и могут быть использованы для диагностики. Иммуносупрессивный период отмечается и после гормонального «всплеска», являющегося результатом предшествующего активного полового контакта;
- с изменением гормонального баланса в организме, не связанного с половым статусом (наличие полиэндокринопатий);
- с одновременной колонизацией несколькими патогенами органов урогенитальной системы (особенно сочетания аэробов с анаэробами и резидентной микрофлоры, которые находились в организме длительное время либо стали недавними дополнительными участниками микробиоценоза);
- с проведением урологических или гинекологических инвазивных диагностических или лечебных процедур;
- с некоторыми физиологическими состояниями, являющимися стимулом для реактивирования «молчащей» инфекции;
- с состоянием, соответствующим развитию восходящего процесса.

Считается, что вышеуказанные состояния, способствующие активизации инфекции и чаще всего сопровождающиеся ее клинической презентацией, можно расценивать как провокационные.

Провокации ранее широко использовались для повышения точности лабораторной идентификации возбудителей ИППП, и в частности гоно-

реи, а также при определении критериев излеченности заболевания. Они были обязательными к использованию в лечебно-диагностическом маршруте больных и включены сначала в инструкции, а затем в методические рекомендации «Лечение и профилактика гонореи», утвержденные Минздравом СССР (1989) и Минздравом Российской Федерации (1993). До последнего времени применялись следующие методы провокаций: химический (у мужчин — инстилляции в уретру 0,5% раствора нитрата серебра; у женщин — смазывание уретры 1–2%, шеечного канала 2–5% раствором нитрата серебра или раствором Люголя на глицерине); механический (у мужчин — введение прямого бужа в уретру на 10 минут или проведение передней уретроскопии); биологический (внутримышечное введение гоновакцины в дозе 500 млн микробных тел или пирогенала в дозе 200 МПД); алиментарный (соленая, острая пища); термический (прогревание половых органов индуктотермическим током); физиологический (забор отделяемого мочеполовых органов во время менструации). Лучшими считались комбинированные методы провокаций, например, рекомендовалось проводить химическую и алиментарную провокацию с одновременным введением гоновакцины. После проведения провокации через 24, 48 и 72 ч забирался материал для исследования.

В последние годы в результате проведения дискуссий и рандомизированных контролируемых исследований по определению роли провокаций в лабораторной идентификации, в частности *N.gonorrhoeae*, не получено достаточных доказательств ее существенного влияния на чувствительность бактериоскопического и культурального методов исследования (Филатова Е.Н., 2001; Аковбян В.А., Дмитриев Г.А., 2004). Поэтому в настоящее время в Протоколе ведения больных «Гонококковая инфекция» в спектре обязательных диагностических и лечебных мероприятий отсутствует проведение провокаций и повторных исследований отделяемого урогенитального тракта.

В то же время мы считаем, что даже если проведение провокационных процедур и не является обязательным, то использование провоцирующего действия тех мероприятий, которые осуществляются в период ведения пациентов с воспалительными процессами в органах урогенитальной системы, по-видимому, целесообразно, т.к. достаточно ощутимо влияет на качество определения этиологии воспаления.

Как уже указывалось, методология детекции и идентификации ИППП, как и возбудителей инфекционных заболеваний в целом, может быть условно подразделена на: микроскопические (бактериоскопические), серологические, культуральные (бактериологические), молекулярно-биологические, а также скрининговые (отборочные) — ферментспецифические и иммунохроматографические методы исследования.

Повышению качества методов лабораторной идентификации возбудителей ИППП способствуют:

- тщательный выбор локализации и материала для исследования на наличие возбудителя (свежевыпущенная моча; свободное отделяемое и/или соскоб эпителия из уретры, вагины, цервикального канала, прямой кишки, конъюнктивы, носоглотки);
- использование урологических и акушерско-гинекологических манипуляций, позволяющих исследовать материал предстательной железы, семенных пузырьков, канальцев придатка яичка, сперматогенного эпителия, эякулята, секрета предстательной железы, эндометрия, содержимого матки, фаллопиевых труб, фолликулярной жидкости, кист яичников, миоматозных образований и сактосальпинкса, а также соскобы со спаек и брюшины и др. нетрадиционных биологических материалов и структур;
- тщательное проведение подготовки к исследованию с подбором инструментария (типа, фирмы, партии, размера щеточек, тампонов, ложек Фолькмана, пинцетов) для забора материала и самой процедуры получения образцов, направляемых в лабораторию;
- правильное определение клиницистами момента обследования на ИППП с учетом: характера клинического течения инфекционного процесса, вариантов предыдущей терапии и времени ее проведения, гормонального фона (фазы менструального цикла);
- проведение параллельного исследования клинического материала из двух или более очагов одновременно;
- повторное обследование на ИППП при отрицательном первичном результате через определенный промежуток времени;
- возможность повторного обследования пациента в случае выявления одной инфекции при параллельном присутствии клиниче-

ских симптомов, соответствующих другой ИППП, с точным выбором теста, учитывающего конкретную клиническую ситуацию;

- установление тесной взаимосвязи между клиникой и лабораторией с созданием правильных условий фиксации, хранения и транспортировки материала в строгом соответствии с техническими рекомендациями выполнения каждого метода исследования.

Ниже приводится перечень требований к проведению ряда лабораторных методов исследования.

К проведению *иммунофлюоресценции* общепринятыми являются следующие требования.

Лабораторные:

1. Однократное использование одноразовых стекол во избежание появления артефактов, неспецифического свечения;
2. Использование одноразовых дакроновых тампонов и цитощеток;
3. Приготовление однослойного равномерного мазка-отпечатка: многослойный мазок-отпечаток малоинформативен для исследования, поскольку лежащие снизу инфицированные эпителиальные клетки не дадут специфической флюоресценции или флюоресценция не сможет быть замеченной исследователем и результаты изучения мазка-отпечатка будут ложноотрицательными.

Клинические:

1. Пациент не должен принимать антибактериальные препараты внутрь в течение 3 недель и местно — в течение 10 дней, предшествующих обследованию;
2. Пациент не должен задерживать мочеиспускание более 1–1,5 ч перед исследованием;
3. Необходимо удалять свободностекающее отделяемое сухим стерильным ватным тампоном;
4. Материал из уретры получают дакроновым зондом, введенным на глубину 1,0–1,5 см у женщин и 2–4 см у мужчин путем циркулярных вращательных движений.

Частота выявления хламидий при неадекватном получении проб (минимальное количество или отсутствие клеток цилиндрического эпите-

лия) снижается не только в ПИФ и НИФ, но и ПЦР. Однако метод ПИФ в большей степени зависит от правильности получения материала — в неадекватно полученном материале частота обнаружения хламидий снижается в 10 раз (с 9,3 до 0,9%), в то время как при использовании ПЦР ДНК хламидий обнаруживаются только в 3,5 раза реже (12,3% против 3,5%). Кроме того, с помощью разработанной пилотной тест-системы для ПЦР-анализа было установлено, что порог негативации хламидийной инфекции после окончания приема противохламидийного антибиотика (доксициклина) составляет 1 мес (Латыпова М.Ф., 2001).

Что касается *культурального метода*, то неадекватность клинического материала является ограничением и для этого метода. В частности, за счет малого числа клеток его чувствительность при анализе образцов, взятых из мужской уретры, может быть ниже (50–70%), чем при использовании эндоцервикальных образцов.

Для венеролога наибольшее практическое значение имеет выявление ассоциации *N.gonorrhoeae* с *C.trachomatis*, *T.vaginalis*, *G.vaginalis*, *M.hominis*, *U.urealiticum*, грибами рода *Candida*, герпетической и папилломовирусной инфекцией (Кира Е.Ф., 1996; Прилепская В.Н., Абуд И.Ю., 1998).

Наиболее часто гонококковая инфекция ассоциируется с хламидийной. По данным К.К. Holmes и соавт (1975), генитальная инфекция, вызванная *C.trachomatis*, выявляется одновременно с гонореей половых органов примерно у 20% мужчин и 40% женщин.

При выявлении *C.trachomatis* важным методом, позволяющим получать наибольшее количество достоверных результатов, является *культуральное исследование* биологических субстратов (секрет предстательной железы, эякулят, моча и др.) с помощью клеточных культур MacCoу, HeLa или L-929, предварительно облученных γ -лучами или обработанных иммуносупрессивными препаратами для повышения их чувствительности к хламидиям. Чувствительность метода оценивается в 85,7%, а специфичность — в 100% (Loeffetholz M.J. et al., 1992).

Однако при персистирующей хламидийной инфекции хламидии в одном пассаже культуры клеток, как правило, не выявляются, вследствие неинфекционности и непродуктивности персистирующих включений (Брагина Е.Е и др., 1998; Koehler L. et al., 1994).

Лишь при многократном перевивании (в связи со снятием влияния факторов персистенции) может наступить реверсия микроорганизмов с образованием типичных элементарных и ретикулярных телец. Существенной при использовании метода выявления хламидий в культуре клеток является возможность установления их чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам. Вместе с тем посевы на клеточные культуры весьма сложны, трудоемки, дорогостоящи, требуют относительно длительного времени (от 3 до 7 дней), строгого соблюдения температурного режима при транспортировке и хранении образцов. Этим методом могут быть выявлены только жизнеспособные организмы. В связи с тем, что измененные и нежизнеспособные хламидии могут не давать роста в культуре, но выявляться в одновременно проводящихся гибридомных тестах, культуральный метод выявления хламидий больше не рассматривается в качестве «золотого стандарта». В настоящее время «золотым стандартом» может считаться сочетание культурального и молекулярно-биологического методов; т.е. в случае отрицательных результатов культурального исследования на хламидии для его подтверждения проводят исследование с помощью ПЦР и других методов амплификационного анализа.

Более точные и достоверные результаты даже при клинически малосимптомном и асимптомном клиническом течении уrogenитального хламидиоза дает использование ПЦР, чувствительность которого оценивается в 96,5–99,0%, специфичность — в 99,7–100% (Loeffetholz M.J. et al., 1992; Bass C.A. et al., 1993; Ossewaarde J.M., 1995). Этот метод используется для исследования уретральных образцов, а также мочи. Чувствительность другого метода амплификации — ЛЦР при анализе уретральных образцов и проб мочи у мужчин составляла 98,0–93,5% соответственно, специфичность — 99% (Quinn T.C., 1996).

Среди методов определения антигенов хламидий, в настоящее время только метод иммунофлюоресценции (ПИФ, НИФ) с МАТ против МОМР или LPS элементарных телец хламидий, расположенных внеклеточно (причем в исполнении компетентного исследователя), наиболее близок к соответствию таким критериям, как высокая чувствительность и специфичность, быстрота и простота постановки реакции (Tamm M.R. et al., 1984). При сравнении диагностической ценности на-

боров с МАТ для прямой идентификации хламидий в соскобном материале от больного «Chlamyset» фирмы «Ogion Diagnostica» (Финляндия) и «Mocrottrak» фирмы «Siva» (США) было установлено, что их чувствительность по соотношению с положительными результатами культуральной диагностики хламидий составила 92% (в обоих случаях), а специфичность — 92,4 и 85,7% соответственно (Гомберг М.А. и др., 1986). Практическим же врачам следует учитывать, что результаты ПИФ зависят от того, кто это исследование проводит, поскольку этот метод требует высококвалифицированной экспертизы (Taylor-Robinson D., 1995). Поэтому в обзоре J.M. Ossewaarde (1995) средняя чувствительность метода в масштабах Великобритании оценена в 55–75%. С такой средней оценкой чувствительности согласен и D. Taylor-Robinson (1995). Также широкому использованию метода ПИФ препятствует то, что обнаружение наружной мембраны хламидий еще не является доказательством наличия жизнеспособных хламидий из-за низкой чувствительности метода при вялотекущей и асимптомной инфекции.

В связи с тем, что при персистенции хламидий продукция МOMP и LPS блокирована, метод ПИФ, основанный на обнаружении светящихся комплексов этих антигенов, не применяется для идентификации персистентных форм *C.trachomatis*.

При интерпретации результатов ПИФ нужно помнить, что хламидийные антигены обнаруживают и после проведения антибактериальной терапии. Хламидийная ДНК может выявляться в течение месяца после окончания курса лечения антибиотиками (Ossenwaarde J.M., 1995).

При проведении ИФА не требуется применения экспертизы, как при ПИФ. Это явилось одной из причин широкого применения этой реакции для выявления антигенов хламидий. В то же время, как указывал D. Taylor-Robinson (1995), «...относительная простота исполнения методов иммуноферментного анализа для выявления хламидий привела к взрыву энтузиазма в отношении его использования, в значительной степени неуместному, так как даже лучшие из них недостаточно чувствительны для стабильного определения малых количеств элементарных телец». Кроме того, в 2–3% случаев они дают ложноположительные результаты. Так, тест «Chlamydiazyme» (Abbott Lab.) перекрестно реагирует с такими бактериями, как *Gardnerella*, *Actinetobacter*, *Klebsiella*,

Streptococcus spp., если их концентрация в исследуемом материале достигает или превышает 105/мл.

Наименьшей чувствительностью отличаются методы экспресс-диагностики, основанные на принципе *иммунохроматографии*. По данным Ю.К. Скрипкина и соавт. (1996), их результаты совпадают с данными ПЦР только в 60–75% случаев.

В недостаточно оборудованных лабораториях используется окрашивание препаратов по *Романовскому-Гимзе*, однако микроскопия окрашенных таким образом препаратов не позволяет выявить более 15% инфицированных хламидиями мужчин при локализации поражения в мочеполовом очаге и в 45% при глазной инфекции.

Серологические методики исследования для подтверждения диагноза урогенитального хламидиоза применяются с некоторыми оговорками. В связи с тем, что при урогенитальном хламидиозе возбудители локализуются в поверхностных слоях эпителия, при уретритах, конъюнктивитах антигенная стимуляция очень невелика и выработка антител ничтожна. Напротив, при простатитах, эпидидимитах, генерализованном хламидиозе иммунный ответ бывает достаточным, чтобы определить его с помощью *реакции непрямой гемагглютинации* (РНГА), *иммунофлюоресценции*, особенно ее микроварианта. При оценке результатов серологических исследований следует учитывать, что трансформация урогенитального хламидиоза из ранней (свежей) стадии (проявляющейся наличием IgM к специфическому хламидийному липополисахариду) в хроническую стадию сопровождается появлением противохламидийных IgA и IgG (Бочкарев Е.Г., 2000). При хроническом хламидийном простатите противохламидийные IgA и IgG выявляются также в секрете предстательной железы и в семенной жидкости (Mazzoli S. et al., 1995).

Скрининговым методом исследования является методика выявления *персистирующих* форм хламидий в сыворотке крови. Определяют IgG к hsp60 *C. trachomatis* (титр > -1:50) (Claman P. et al., 1997).

Однако диагностика персистирующей хламидийной инфекции может основываться на одновременном использовании не менее двух методик (ПЦР с праймером к hsp60, метод культуры клеток, серологическое исследование, электронная микроскопия). При электронно-микроскопическом исследовании Е.Е. Брагиной и Г.А. Дмитриевым (1996)

показано, что часть внеклеточных элементарных телец окружена одним или несколькими слоями мембран, что может препятствовать их вступлению в новый жизненный цикл; кроме того, в цитоплазме эпителиальных клеток выявлены атипичные включения, содержащие только ретикулярные тельца.

Следует особо подчеркнуть, что точность диагностики в большой степени зависит от качества взятия материала для исследования. Важно учитывать, что оптимальным для персистенции и размножения хламидий является передний отдел уретры на глубине 2,5–5 см. В соскобном материале не должно быть элементов крови, слизи, он тонким слоем равномерно распределяется по поверхности предметного стекла.

Генитальные микоплазмы паразитируют на мембранах эпителиальных клеток, и незначительная часть может присутствовать внутриклеточно. Они имеют отношение к развитию уретрита, простатита, эндцервицита, сальпингоофорита и других ВЗОМТ, пиелонефрита, послеродовой лихорадки, рака яичников, бесплодия, перинатальной смертности, служить катализатором развития ВИЧ-инфекции (Кисина В.И., Забиров К.И., 2005).

Для выявления и идентификации генитальных микоплазм применяют микробиологические, серологические, метод иммунофлюоресценции, молекулярно-биологические методы (генетических зондов, ПЦР).

Для *культуральной* диагностики используют секрет предстательной железы, эякулят, пробы со слизистой оболочки уретры, мочу (из утренней первой и срединной порции). Возбудитель требователен к культуральным средам. Микоплазменная или уреаплазменная (выделяют 2 биовара *U.urealiticum*: Раго и Т960) этиология хронического простатита может быть подтверждена с помощью *серологических реакций* (РСК, РИМ, РПГА, ИФА) при 4-кратном увеличении титра специфических IgA, IgM, IgG в сыворотке крови (Лисин В.В. и др., 1988). Однако серодиагностика урогенитального микоплазмоза затруднена в связи с большим количеством серотипов этих возбудителей (Раковская И.В., Вульфович Ю.В., 1995).

Наиболее чувствительным и специфичным методом детекции генитальных микоплазм является метод *ПЦР* (Раковская И.В., Вульфович Ю.В., 1995; Зигангирова Н.А. и др., 1996). По данным В.И. Кисиной и

К.И. Забирова (2005), при биотировании методом ПЦР биовар Parvo был выделен у 81% , T960 — у 30%, оба биовара — в 6% случаев.

Урогенитальный трихомоноз не только часто сопровождается воспалением предстательной железы, придатков матки и других мочеполовых органов, что отрицательно влияет на течение беременности, но и нередко приводит к **интратрихомонадной персистенции** фагоцитированных трихомонадами многочисленных более мелких микроорганизмов (каковыми являются практически все известные возбудители ИППП, а также неспецифическая микрофлора) (Ильин И.И., 1991).

Единственным достоверным доказательством **трихомонадной** этиологии уретрита служат результаты микроскопического исследования в нативных или окрашенных (1% метиленовым синим и по Граму) препаратах или при культуральном исследовании. Однако эти методы для подтверждения диагноза трихомоноза у мужчин менее надежны, чем у женщин, так как в отделяемом уретры у мужчин, как правило, содержится значительно меньше возбудителей и они часто малоподвижны.

При исследовании нативных препаратов следует учитывать возможность нахождения в препарате жгутиковых простейших семейства бодонидов, особенно в моче. В отличие от *T.vaginalis* они обладают меньшим размером и лишь двумя жгутиками, что обуславливает их быстрое движение по прямой (Дмитриев Г.А., 2003).

В правильно окрашенных метиленовым синим мазках подвижные (типичные) трихомонады имеют достаточно характерный вид, и опытный лаборант распознает их без труда. Однако диагностика *атипичных (амебoidных)* трихомонад более сложна и ответственна, требует большей осторожности и иногда оставляет место для сомнения. При обнаружении атипичных форм лаборанту следует воздержаться от категорического заключения, которое может быть причиной гипердиагностики. В таких случаях уместна формула: «В доставленном препарате найдены клетки, подозрительные на атипичные трихомонады». Получивший этот ответ врач должен либо повторить обследование, либо подтвердить диагноз трихомоноза с помощью культурального метода исследования и т.д.

Подтверждением того, что описанные нами клетки действительно являются трихомонадами *атипичной (амебoidной) формы*, служат следующие факты:

- их находят одновременно с типичными паразитами, а также у тех больных, у которых подвижность трихомонад отсутствует, но которые явились источником заражения трихомониазом нескольких человек;
- они исчезают после противотрихомонадного лечения и появляются вновь лишь при рецидивах и реинфекциях;
- метронидазол (трихопол) эффективен при лечении больных, у которых в абактериальном отделяемом обнаружены такие клетки;
- при хроническом уретрите и рецидивах типичные трихомонады появляются у больных, у которых в острой стадии обнаруживаются только эти клетки;
- они отсутствуют у больных с другими формами уретритов, если нет смешанной инфекции;
- типичные трихомонады обнаруживают у большинства половых партнеров, которым диагноз трихомониаза был установлен на основании обнаружения этих клеток;
- при посеве материала от больных, у которых выявлены такие клетки, нередко вырастают типичные трихомонады.

Культуральное исследование — важное звено лабораторной идентификации *T. vaginalis* у мужчин, особенно при распознавании атипичных форм паразитов и выявлении их у лиц, получавших противотрихомонадные препараты при трихомонадоносительстве. Следует учитывать, что одновременное исследование 1-й порции мочи и уретрального образца повышает чувствительность культурального метода на 30% (по сравнению с определением *T. vaginalis* только в 1-й порции мочи или только в материале, полученном тампоном из уретры). А частота обнаружения *T. vaginalis* в образцах эякулята почти в 2 раза выше, по сравнению с их выявлением в образцах, взятых ватным тампоном из уретры и одновременно из 1-й порции мочи (11,6 и 7,2% соответственно) (Kayos S.C. et al., 2001). По данным К. Wendel и соавт. (2001), чувствительность культурального метода выявления трихомонад в тест-системе *In Pouch* может быть выше у мужчин, которые помочились незадолго до получения образцов мочи для исследования.

У девочек (до наступления менархе) проводится микроскопическое и культуральное исследование, но диагноз урогенитального трихомони-

аза устанавливается на основании результатов культурального исследования.

Гонорея может ассоциироваться с **бактериальным вагинозом** — инфекционным невоспалительным синдромом полимикробной этиологии, обусловленным дисбиозом вагинального биотопа, который характеризуется резким увеличением количества облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и снижением количества или полным отсутствием лактобактерий, преимущественно перекись-продуцирующих (Кисина В.И., Забиров К.И., 2005). Это один из наиболее распространенных видов инфекционной патологии половых органов женщин репродуктивного возраста, на долю которого приходится от 1/3 до 1/2 всех вагинальных инфекций нижнего отдела половых путей (Анكيرская А.С., 1997; Соос R.L., 1992). По данным Научного центра АГиП РАМН, бактериальный вагиноз выявлялся у 24% практически здоровых женщин и 61% пациенток с вагинальными выделениями. Частота ассоциации *N.gonorrhoeae* с *G.vaginalis* по данным ЦНИКВИ оценивается в 11% (Джабраилов А.М., 1998).

Клинические проявления бактериального вагиноза характеризуются длительными, обильными выделениями из влагалища, часто с неприятным рыбным запахом, особенно после полового контакта или во время менструации. Жалобы на жжение и зуд в области вульвы имеются в 25–30% случаев, иногда отмечаются диспареуния и дизурия. При длительном (более года) течении заболевания выделения становятся более густыми, тягучими, приобретают желтовато-зеленый цвет и равномерно распределяются по слизистой оболочке влагалища. Клиницисту следует также учитывать, что бактериальный вагиноз является частой причиной таких неблагоприятных последствий, как преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод у женщин, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений. В настоящем разделе следует отметить, что облигатные анаэробные бактерии при бактериальном вагинозе вырабатывают ряд цитотоксических субстанций: полиаминов, стимулирующих рост *U.urealiticum*, которые высеваются у 48–60% женщин с привычным невынашиванием беременности и у 35% беременных, страдающих хориоамнионитом.

Классическое микробиологическое исследование позволяет определить как видовой спектр всех составляющих вагинального микроценоза, так и их количественное соотношение, однако этот метод является весьма трудоемким, длительным и дорогостоящим. В связи с этим в настоящее время «золотым стандартом» является комплекс диагностических критериев, предложенных R. Amsel и соавт. (1984). При этом диагностически значимыми являются 3 из 4 признаков:

- патологический характер вагинальных выделений;
- уровень рН вагинальных выделений более 4,5;
- положительный аминный тест;
- выявление «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании клинического материала влагиалища.

Положительный аминный тест характеризуется появлением неприятного запаха «гнилой рыбы» при соединении в равных количествах влагиалищного экссудата и 10% раствора КОН. Это связано с процессом декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами и выработкой в результате этого диаминов (путрисцина, кадаверина, триметиламина), соли которых при щелочном значении рН превращаются в летучие амины (однако в случаях абсолютного преобладания гарднерелл, тест будет отрицательным, так как *G. vaginalis* не продуцируют эти соединения (чувствительность и специфичность теста 79 и 97% соответственно).

Величина рН вагинального экссудата определяется с помощью индикаторных бумажных тестов и рН-метра. Однако при наличии в вагинальном отделяемом крови, цервикальной слизи или семенной жидкости метод может давать ложноположительные результаты (его чувствительность 80–90%, специфичность — 50–70%).

Выявление «ключевых» клеток (зрелых эпителиальных клеток с адгезированными на них в большом количестве грамвариабельными палочками) имеет важное диагностическое значение. Однако важно учитывать, что микроскопия неокрашенных препаратов может давать ложноположительные результаты, когда за «ключевые» клетки принимают эпителиальные клетки с адгезированными на их поверхности лактобактериями. Исследование же, проводимое при окраске по Граму, позволяет дать оценку состояния микроценоза влагиалища: количественно оценить общую микробную обсемененность вагинального биотопа, опре-

делить преобладание тех или иных морфотипов, отметить наличие или отсутствие эпителиальных клеток, определить присутствие «ключевых» клеток. Чувствительность этого метода и его специфичность около 100%.

Е.Ф. Кира влагалищные мазки классифицирует по трем степеням:

- 1-я степень — нормальное состояние микробиоценоза влагалища (преобладание лактобацилл, отсутствие или небольшое количество грамотрицательной микрофлоры, *G.vaginalis*, отсутствие грибов, трихомонад, гонококков);
- 2-я степень — наличие несколько сниженного или нормального количества лактобацилл, при этом обнаруживаются различные варианты грамположительных и грамотрицательных палочек и кокков;
- 3-я степень (типичная для бактериального вагиноза) — преобладание смешанной бактериальной микрофлоры, включающей *G.vaginalis* и другие грамположительные и (или) грамотрицательные палочки и (или) кокки. Незначительное количество или отсутствие лактобацилл.

Дополнительными методами диагностики бактериального вагиноза являются: метод газожидкостной хроматографии, позволяющий сравнивать содержание во влагалищном отделяемом основных продуктов метаболизма микроорганизмов (летучих жирных и нелетучих органических кислот). При бактериальном вагинозе увеличивается концентрация сукцината, бутирата, пропионата, а количество лактата снижается. В норме соотношение янтарной и молочной кислот $> 0,4$, а при бактериальном вагинозе — $< 0,4$ (чувствительность метода 54–89%, специфичность — 86%).

Калориметрический метод определения ферментов пролинаминопептидазы (чувствительность — 74%, специфичность — 86%).

Для обнаружения *G.vaginalis*, *M.hominis* и *U.Urealiticum* применяют также метод ПЦР-диагностики (Аксенова О.А. и др., 2005).

Для выявления *G.vaginalis* у мужчин используется гибридационный тест (Affirm Vecton Dickinson, США), позволяющий с большой достоверностью выявлять одновременно наличие в пробе *G.vaginalis*, *T.vaginalis* и spp. *Candida* (Бочерова Е.М. и др., 2000).

Урогенитальный кандидоз у больных гонореей может развиваться вследствие нерациональной антибиотикотерапии, способствующей подавлению механизмов локальной иммунологической реактивности организма. Предрасполагающими факторами при этом являются сахарный диабет, местный иммунодефицит, эндокринопатии. Возбудителем урогенитального кандидоза наиболее часто являются *C.albicans* (45–80%), реже — *C.glabrata* (15–30%), *C.tropicalis* и *C.parapsilosis* (Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., 2000; Peer A.K. et al., 1993; Nyirjesy P.et al., 1995).

Адгезии грибов *Candida* к эпителию влагалища способствуют уменьшение (исчезновение) эндогенной микрофлоры влагалища и изменение pH вагинального секрета. Максимальная адгезия грибов происходит при pH 6,2–7,0, минимальная — при pH менее 2,6 и более 8,0. Инвазия дрожжеподобных грибов в эпителиальную клетку, приводящая к развитию тканевой реакции, является наиболее характерным отличием кандидозной инфекции от кандидоносительства.

Дрожжеподобные грибы участвуют в различных вариантах инфекционного процесса влагалища. При этом в 18,3% грибы *Candida* вегетируют в составе полимикробных ассоциаций, характерных для бактериального вагиноза (Анкирская А.С. и др., 1998).

Кандидозный вульвовагинит, самое частое проявление урогенитального кандидоза, не имеет специфических клинических симптомов. Считается, что его клинические проявления, по крайней мере 1 раз в жизни, имели 3 из 4 женщин. При этом *C.albicans* могут быть обнаружены в небольшом количестве в клиническом материале влагалища у 20–25% женщин, не имеющих клинических симптомов заболевания. В то же время интенсивность проявлений кандидозного вульвовагинита далеко не всегда коррелирует с большим количеством *C.albicans* в секрете влагалища (Sobel J.D., 1997).

Кандидозный вульвовагинит характеризуется зудом в области вульвы и влагалища, дизурией и диспареунией, белыми, сливкообразными или творожистыми выделениями; гиперемией и отеком слизистой оболочки; распространением воспалительного процесса на кожу перианальной области, серо-белыми пленчатыми налетами на слизистой оболочке вульвы или влагалища, под которыми обнаруживаются поверхностные ярко-красные эрозивные или гиперемированные участки

эпителия. Хронический, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит встречается редко (в 5% случаев первичного эпизода заболевания) и диагноз его устанавливается при наличии 4 и более рецидивов кандидоинфекции. Он проявляется умеренным зудом вульвы и влагалища, возобновляющимся или усиливающимся перед менструацией, застойной гиперемией слизистой оболочки нижнего отдела гениталий, сухостью больших и малых половых губ, скудными сливкообразными белями, небольшим количеством легко снимаемых беловато-прозрачных пленок или творожистых вкраплений на поверхности слизистой оболочки шейки матки и влагалища, атрофичностью и бурой окраской наружных половых органов, сглаженностью слизистой оболочки половых губ, иногда — кандидозными поражениями кожи (мелкими папулами, пузырьками, пустулами, эрозиями с бахромкой из отслаивающегося эпителия у входа во влагалище, в области клитора, половых губ, перианальной области, инфильтрацией и трещинами кожи половых губ) мочевыводящих органов (уретрит, цистит), а также онихиями, паронихиями, другими поражениями, наличие которых поддерживает состояние специфической и неспецифической сенсibilизации (Кисина В.И., Забиров К.И., 2005).

При *смешанной* инфекции с бактериальной микрофлорой вагинальные выделения становятся обильными, нередко с неприятным запахом, имеют творожистый характер, поражения вульвы проявляются признаками экземоподобного дерматита с яркой гиперемией, мацерацией кожи и слизистой оболочки, наличием везикулопустулезных элементов, эрозий и корочек.

Провоцирующими факторами развития кандидозного вульвовагинита являются:

- применение антимикробных препаратов (известно, что некоторые β -лактамы и тетрациклины изменяют микроэкологию влагалища в сторону уменьшения численности H_2O_2 -*lactobacillus*, что способствует адгезии на эпителиальных клетках дрожжеподобных грибов, использующих вагинальный гликоген;
- беременность: частота кандидозного вульвовагинита у беременных составляет 30–55%, причем наиболее часто в III триместре беременности (25% случаев);

- пребывание в теплом, влажном климате;
- использование местнодействующих спермицидов, которые могут способствовать изменению микроэкологии влагалища;
- использование оральных контрацептивных препаратов с высоким содержанием эстрогенов в условиях значительного насыщения эстрогенами, что создает условия для образования волокон *C.aldicans* и истончения влагалищного эпителия.

Кандидозный уретрит, цервицит и цистит, обычно ассоциирующиеся с кандидозным вульвовагинитом, также не имеют патогномичных клинических симптомов. Лишь при эндоскопии выявляются мелкие белесоватые пленки на слизистой оболочке, в отделяемом находят творожистые «комочки» с большим количеством элементов грибов *Candida*.

При *кандидозном баланите* в *острых* случаях слизистая оболочка головки полового члена блестящая, на ее поверхности легкое шелушение, эрозии, пустулы, гиперемия и отек с распространением на наружное отверстие уретры (иногда как признак уретрита), белесоватый псевдомембранозный налет, нередко распространяющийся на венечную борозду и внутренний листок крайней плоти (постит), умеренное жжение, зуд. При *хроническом* течении баланопостита могут появиться трещины крайней плоти, фиброзные и склеротические изменения, приводящие к сужению крайней плоти с образованием стойкого фимоза. *Стертые* формы кандидозного баланита сопровождаются легкой гиперемией венечной борозды и скоплениями белых крошковатых масс в препуциальном мешке, либо мелкими папулами и микроэрозиями.

Кандидозный уретрит, который обычно развивается на фоне кандидозного баланита, протекает остро, подостро или торпидно (наиболее часто: с парестезией, жжением, зудом и выделениями из уретры в виде утренней капли). При уретроскопии характерно выявление белесоватосерых налетов, диффузных или ограниченных, слизистая оболочка под ними отечна и резко гиперемирована. Осложнения: простатит, эпидидимит, цистит, в развитии которых важная роль принадлежит сопутствующим микроорганизмам.

Диагноз урогенитального кандидоза устанавливается на основании клинических проявлений и обнаружения характерного псевдомицелия

и большого количества почкующихся клеток (бластоспор) в *нативных препаратах* или *окрашенных мазках*, приготовленных из ложноплечатых белых налетов.

Культуральная диагностика. Простейшим методом является пророжковая проба: способность *C.albicans* образовывать зачатки истинных гиф на среде с сывороткой в течение 3 часов. Разработаны тесты быстрой идентификации: хромогенные среды (*C.albicans* на них дает пигмент), быстрое определение антигенов и ферментов в течение 1 часа, и другие. Идентификация других видов ведется преимущественно по спектру усваиваемых сахаров. Для этого выпускаются специальные тест-системы (Auhacolor, Fungitest) и панели для автоматических анализаторов (Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., 2003).

Идентификацию штаммов *C.albicans* проводят и с помощью геномной дактилоскопии ДНК в ПЦР.

Большое значение имеет выделение и идентификация в мочеполовых органах мужчин **вируса простого герпеса (ВПГ)**. «Золотым стандартом» в диагностике этой инфекции являются *культуральный метод* его обнаружения и идентификации, чувствительность которого составляет 80–100%, специфичность — 100% (Lafberty W.E., 1987). Использование этого метода особенно важно при бессимптомном и хроническом рецидивирующем течении инфекции, что характерно для хронического герпетического уретрита и простатита. Однако в силу организационных и финансовых трудностей, а также длительности получения результатов эта методология не нашла широкого применения в практике.

Выявление *антигенов ВПГ* в биологических жидкостях и клетках организма является прямым доказательством активной репликации вируса и подтверждает вирусную этиологию заболевания. Антигены вирусов определяются с помощью метода *иммуофлюоресценции* (прямой, непрямой) с помощью специфических поликлональных или моноклональных антител, а также методами ИФА, что обусловлено их высокой специфичностью, чувствительностью, доступностью диагностических наборов, простотой выполнения, невысокой стоимостью. Так, частота выявления герпесвирусной инфекции в ИФА с использованием коммерческих МАТ в ее остром периоде составляет 50–75%, в

хроническом рецидивирующем — 35–45% (Warford A.L. et al., 1986). Инфекция ВПГ может быть заподозрена также с помощью *цитоморфологических* методов, которые позволяют выявить индуцированные вирусом морфологические изменения в клетках и тканях пораженных мочеполовых органов. При этом используется как световая, так и электронная микроскопия. Диагноз подтверждается обнаружением многоядерных гигантских клеток, многоядерных включений, характерных для репродукции ВПГ в соскобах из уретры или секрете предстательной железы. С этой целью необходимо немедленно после получения материала фиксировать его абсолютным спиртом и окрашивать по Романовскому-Гимзе или Унна (Баринский И.Ф. и др., 1986) либо по Папаниколау (Sweet R.L., Gibbs R.S., 1995), однако эти методы менее чувствительны (от 1/2 до 2/3 от эффективности видимого в культуре), чем упоминавшиеся выше, и обладают малой специфичностью (Исаков В.А. и др., 1999).

ПЦР является чувствительной и специфичной методикой, разработанной и используемой в последние годы для выявления генитальной герпетической инфекции. Ее чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом достигает 100% (Hardy D.A. et al., 1990). По данным А. Wald и соавт. (1997), при генитальном герпесе положительные результаты в ПЦР выявлялись в 3,5 раза чаще, чем при использовании культурального метода. Особое преимущество по сравнению с культуральным методом имеет дуплексная ПЦР (основанная на выявлении ВПГ1 и ВПГ2), во-первых, в связи с высокой скоростью (108 ч для культурального метода и 24–48 ч для ПЦР), во-вторых, — в связи с большей чувствительностью (30% и 40% соответственно) (Marshall D.S. et al., 2001).

Гонококковая инфекция ассоциируется также с сифилисом 95,3%) и вирусным гепатитом В (1,7%) (Abdulatif A., 2000).

В завершение изложения требований к этиологической диагностике, следует подчеркнуть, что помощь в установлении этиологии уретритов и их осложнений у мужчин может оказать обследование женщин — источников их заражения и половых партнеров. Алгоритм обследования больных с уретральными симптомами и дизурией представлены на рисунке 9.

Лечение смешанной гонококковой инфекции

Смешанная гонококковая инфекция является проблемой, существенно затрудняющей лечение больного.

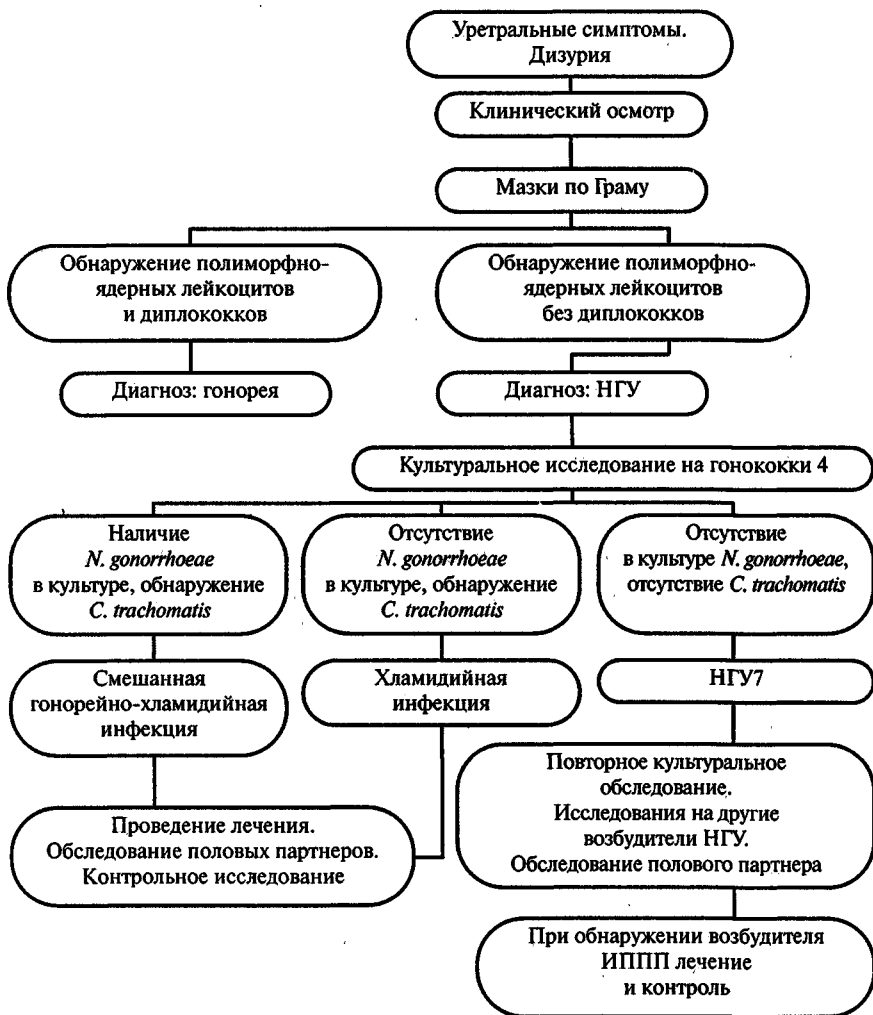


Рис. 9. Алгоритм обследования больных с уретральными симптомами и дизурией.

Сложность лечения **гонорейно-хламидийной** инфекции обусловлена не только особенностями *C. trachomatis* (в частности, чувствительностью к антибактериальным препаратам лишь внутриклеточно расположенных РТ хламидий), преобладанием в структуре урогенитального хламидиоза торпидных, хронических, осложненных форм инфекции, часто протекающих с выраженными иммунными (в основном со стороны Т-хелперного звена иммунитета) нарушениями и формированием персистирующих и L-форм возбудителя, а также нередким вовлечением в патологический процесс труднодоступных для антибиотиков органов и тканей: предстательной железы, маточных труб, суставов и т.д.

Поэтому, исходя из общих принципов лечения инфекционных больных, лечение торпидного свежего и хронического урогенитального хламидиоза обычно проводится комплексно с использованием методов этиотропной и патогенетической терапии, включая иммуно-, ферменто-, физиотерапию, а также адекватное местное лечение.

При наличии у больного смешанной гонорейно-хламидийной инфекции следует учитывать, что противогонорейные препараты могут вызвать нарушение стадийности развития хламидий. Именно в этом многие авторы видят причину персистенции и рецидивирования хламидийной инфекции (Beatty W.L. et al., 1993).

При лечении больных с наличием гонорейно-хламидийной мочеполовой инфекции следует проводить антибактериальную терапию азитромицином или фторхинолонами, обладающими высокой клинической и микробиологической эффективностью как при урогенитальном хламидиозе, так и при гонорее (Жигулин В.А. и др., 1997; Gruber F. et al., 1997). По мнению S. Das и соавт. (2002), с целью предотвращения формирования у хламидий антибиотикорезистентности лечение смешанной гонорейно-хламидийной инфекции должно проводиться отдельно. Сочетать противохламидийные препараты с препаратами, применяемыми при гонорее, особенно целесообразно, если есть сомнения в явке больного на контрольное обследование.

Только у больных с урогенитальным хламидиозом при *не осложненном свежем остром* и подостром поражении уретры, слизистой оболочки канала шейки матки или прямой кишки можно ограничиться *этиотропными препаратами*.

Основные лекарственные средства для эрадикации *C.trachomatis*:

- азитромицин назначают внутрь 1,0 г однократно или
- доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Альтернативные лекарственные средства:

- кларитромицин внутрь по 250 мг 2 раза в сутки 7 дней, или
- левофлоксацин внутрь по 500 мг 1 раз в сутки 7 дней, или
- офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки 7 дней, или
- рокситромицин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки 7 дней, или
- эритромицин (в виде основания) внутрь по 500 мг 4 раза в сутки 7 дней.

Патогенетическую и местную терапию при этом применяют лишь в случае безуспешной антибиотикотерапии.

При свежем торpidном и хроническом урогенитальном хламидиозе противохламидийную антибиотикотерапию следует проводить в течение 3 нед (с целью «перекрытия» 6–8 циклов развития *C.trachomatis*) или в качестве альтернативы применять пульс-терапию азитромицином (внутри по 1,0 г в 1–7–14-й дни, на курс — 3,0 г) (Чеботарев В.В., 1999).

Азитромицин — современный полусинтетический антибиотик из группы макролидов, подкласса азалидов, обладающий широким спектром антимикробной активности (активный в отношении грамположительных кокков: *Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes*, *Str.agalactiae*, стрептококков группы CF и G, *Staph.aureus*, *Staph.viridans*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Hemophilus influenzae*, *Viraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B.parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H.ducrei*, *Compilodacter jejuni*; анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, внутриклеточных возбудителей, в том числе *Chlamydia trachomatis*, *Micoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, а также *Trepanema pallidum*, *Borellia burdorferi*). Азитромицин обладает целым рядом уникальных свойств, обеспечивающих ему преимущества по сравнению с антибиотиками других групп: лучшим всасыванием и большей биодоступностью (около 37%), обусловленными более высокой, чем эритромицин, стабильностью в кислой среде желудка; большим объемом распределения за счет высокой способности после всасывания быстро проникать из плазмы в ткани; способностью длительно (в течение 5–7 дней) сохра-

нять высокую концентрацию в тканях; широким спектром антимикробной активности, в том числе направленной против внутриклеточных возбудителей, включая *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

В связи с тем, что введение антибиотика в лимфатическую систему обеспечивает более длительную (до 12 дней) и в 2–3 раза большую концентрацию в мочеполовых органах и тканях по сравнению с внутримышечным введением (Чилингилов Р.Х., 1992), были разработаны: метод антибиотикотерапии осложненного урогенитального хламидиоза вибромицином в дозе 100 мг *эндолимфатически* через катетеризованный лимфатический сосуд на стопе 1 раз в сут в течение 7 дней с последующим приемом этого антибиотика внутрь по 100 мг 2 раза в следующие 7 дней (Баткаев Э.А., Липова Е.В., 1999), а также метод *лимфотропной антибиотикотерапии* хронических, осложненных форм урогенитального хламидиоза препаратами **ровамицин, абактал, рифогал** (Молочков В.А. и др., 1998).

Методика лимфотропного введения: на границе нижней и средней трети голени больному подкожно вводится раствор лидазы в дозе 32 ЕД. Для разведения используется 0,25% раствор прокаина из расчета 3–4 мл на инъекцию. Через 3–4 мин, не вынимая иглы, вводят 1,5 г ровамицина, разведенного 7 мл 0,25% раствора прокаина. Вместо лидазы могут применяться трипсин или химотрипсин в дозе 5,0 г. Лимфотропную антибиотикотерапию ровамицином (по 1,5 г/сут), абакталом (по 400 мг/сут), рифогалом (по 250 мг/сут) проводят ежедневно в течение 5 дней, а начиная с 7-го дня лечения — через день. Курс лечения — 12 инъекций.

В комплексе с антибактериальными препаратами при гонорейно-хламидийной инфекции рекомендуется использование всего комплекса патогенетической терапии, применяемой при хронической гонорее (см. выше). В.А. Жигулин и соавт. (1997) особо отмечают высокую эффективность применения в таких случаях в качестве противовоспалительного и иммунокорректирующего средства протеолитического фермента тирредеказы (в/м по 20 ПЕ в 2 мл прокаина с 1-го дня антибиотикотерапии ежедневно в течение 4–10 дней в сочетании с инстилляциями и вагинальными тампонами с раствором катаферма (в течение 4–7 дней).

Этиотропная терапия **беременных**, больных урогенитальным хламидиозом, проводится:

- *эритромицином* внутрь по 500 мг 4 раза в сутки или
- *эритромицином* (в виде основания) внутрь по 250 мг 4 раза в сутки 14 дней;
- *азитромицином* внутрь 1,0 однократно или
- *джозамицином* внутрь по 750 мг 2 раза в сутки 7 дней.

У **детей** с массой тела < 45 кг применяют

- *эритромицин* внутрь из расчета 50 мг/кг/сут в 4 приема, 10–14 дней.

При гонорейно-трихомонадной инфекции наряду с применением препаратов, активных в отношении *N.gonorrhoeae*, назначаются препараты из группы нитроимидазолов:

- *метронидазол* (трихопол, флагил, клион) — внутрь 2,0 г однократно, или по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, или
- *тинидазол* (фазижин) внутрь 2,0 г однократно, или
- *орнидазол* (тиберал) внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 5 дней.

При **осложненном или рецидивирующем урогенитальном трихомониозе**:

- *метронидазол* внутрь 2,0 г 1 раз в сутки 3–5 сутки или по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней;
- *орнидазол* внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней;
- *тинидазол* внутрь 2,0 г 1 раз в сутки 3–5 дней.

Одновременно с протистоцидными препаратами общего действия **женщинам, страдающим осложненными формами хронического трихомониоза**, применяют местнодействующие препараты:

- *метронидазол* — вагинальные шпириты (таблетки) по 500 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней.

При длительном рецидивирующем течении трихомониоза целесообразно применять вакцину «*солкотриховак*» (основную вакцинацию производят тремя внутримышечными инъекциями с интервалом 2 нед; ревакцинацию проводят через 1 год, что обеспечивает микробиологическую защиту слизистой оболочки уретры в течение 2–3 лет).

А.И. Якубович и А.Е. Чуприн (2005) при хроническом рецидивирующем трихомониозе противостоидные препараты назначают одновременно с левофлоксацином.

Важное место в лечении урогенитального трихомониаза занимает *местное* лечение: промывания уретры растворами фурацилина 1:5000, фуразолидона 1:5000, 3% раствором борной кислоты, окисицианида ртути 1:1000, нитрата серебра 1:1000—1:6000; инстилляций уретры 5% эмульсией препарата АСД в растворе фурацилина 1:5000 или 1—2% растворе борной кислоты; осарсол-акрихиновой взвесью (осарсола — 20 г, акрихина — 0,1 г, борной кислоты 5,5 г, тетрациклина 200 тыс. ЕД, 3% раствора левомицетина — 200 мл); 5—10% взвесью осарсола (осарсола 5 г, борной кислоты 3 г, дистиллированной воды 1000 мл); 1—2% раствором протаргола; для лечения вагинита, в том числе кандидозно-трихомонадной природы, применяют клион-Д 100 (содержит 0,5 г метронидазола и 0,15 г нитрата миконазола), применяемый в виде влагалищных таблеток 1 раз в сутки в течение 10 дней; при смешанной (трихомонадной, бактериальной и кандидозной) инфекции применяется «тержинан» (содержит 200 мг тернидазола, 100 мг неомицина сульфата, 100 тыс. ЕД инстатина, 3 мг преднизолона, масла герани и гвоздики в составе эксципиента).

При лечении *беременных*:

- *клотримазол* интравагинально 100 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней (в I триместре беременности при клинически выраженных формах) плюс
- *метронидазол* внутрь 2,0 г однократно (со II триместра беременности) или по 500 мг 2 раза в сутки 7 дней;
- *орнидазол* по 500 мг внутрь 2 раза в день 5 дней.

Лечение детей:

- *метронидазол* внутрь по 1/3 табл. (80 мг) 2—3 раза в сутки (в возрасте 1—6 лет), по 125 мг 2 раза в сутки (в возрасте 6—11 лет), по 250 мг 2 раза в сутки (в возрасте 11—15 лет), 7 дней;
- *орнидазол* — 25 мг/кг массы тела — суточная доза назначается в один прием на ночь.

При ассоциации гонококков с генитальными микоплазмами применяют препараты тетрациклинового ряда, макролиды и фторхинолоны.

Следует иметь в виду, что *U.urealyticum* устойчивы к аминогликозидам и линкозаминам, а *M.hominis* — к некоторым макролидам. Оба вида проявляют чувствительность к тетрациклинам и фторхинолонам. Одна-

ко до 10% штаммов генитальных микоплазм обладают резистентностью к препаратам из группы тетрациклинов и макролидов (Kenny G.E., 1992; Evans R.T. et al., 1978; Taylor-Robinson D., 1998; Kundsин R.B., 1985).

Для лечения рекомендуются (Hogner P.J., 2001; Stary A., 2001):

Основные лекарственные средства:

- азитромицин внутрь 1,0 г однократно или
- доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в день, 7 дней.

Альтернативные лекарственные средства:

- эритромицин-основание внутрь по 500 мг 4 раза в день — 7 дней, или
- эритромицин-этилсукцинат внутрь по 800 мг 4 раза в день — 7 дней, или
- офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в день — 7 дней, или
- левофлоксацин внутрь по 500 мг — 7 дней.

Беременным:

- эритромицин-основание внутрь по 500 мг 4 раза в день — 7 дней.

Альтернативные лекарственные средства:

- эритромицин-основание внутрь по 250 мг 4 раза в день — 14 дней, или
- эритромицин-этилсукцинат внутрь по 400 мг 4 раза в день — 14 дней, или
- азитромицин внутрь 1 г однократно.

Лечение детей < 45 кг

- эритромицин-основание 50 мг/кг веса (в 4 приема в день) — 14 дней.

Ряд авторов считает, что при воспалительных процессах, обусловленных *M.genitalium* целесообразно назначать пролонгированное лечение (> 1 мес) препаратами из группы тетрациклинов или макролидов (Taylor-Robinson D. et al., 1997).

Хотя длительность антибактериальной терапии может варьировать от 7 до 14 дней (Hogner P.J., 2001), она существенно увеличивается при ассоциации генитальных микоплазм с возбудителями других уретрогенных ИППП, в том числе с гонококками.

Лечение больных гонореей и бактериальным вагинозом проводится:

Основные лекарственные средства:

- *клиндамицин-фосфат* (далацин), 2% крем, интравагинально 5,0 г (в аппликаторе) или влагалищные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки на ночь, 7 дней, или
- *метронидазол* — гель 0,75% 1 раз в сутки в течение 5 суток.

Альтернативные лекарственные средства:

- *клиндамицин* внутрь по 300 мг 2 раза в сутки 7 дней, или
- *метронидазол* внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, или внутрь по 2,0 г однократно
- *орнидазол* внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 7 дней, или
- *тинидазол* внутрь 2,0 г однократно.

Лечение **беременных** (проводится не ранее II триместра с участием акушеров-гинекологов):

- *клиндамицин*, 2% крем, интравагинально 5,0 г 1 раз в сутки на ночь, 3 дня, или
- *метронидазол*, 0,75% гель, интравагинально 5,0 г 2 раза в сутки 5 дней, или
- *метронидазол* внутрь по 250 мг 3 раза в сутки, 5 дней.

При наличии у больных гонореей **урогенитального кандидоза** применяют:

- *изоконазол* интравагинально 600 мг (вагинальный шарик) однократно на ночь, или
- *клотримазол* интравагинально 200 мг (вагинальная таблетка) на ночь, 3 сутки или 1% крем, интравагинально 5 г в течение 6 суток.

Альтернативные лекарственные средства:

- *натамицин* интравагинально 150 мг (вагинальная таблетка) 1 раз в сутки в течение 3–6 дней, или
- *флуконазол* внутрь 150 мг однократно, или
- *эконазол* интавагинально 150 мг (вагинальная свеча) 1 раз в сутки 3 дня.

При кандидозе гениталий у **мужчин**:

- *клотримазол*, 1% крем, на очаги поражения (тонким слоем) 2 раза в сутки 14 дней, или
- *флуконазол* внутрь 150 мг однократно.

При *рецидивирующей кандидозе вульвы и влагалища*:

- *итраконазол* внутрь 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При кандидозе вульвы и влагалища у *беременных*:

- *изоконазол* интравагинально 600 мг (вагинальный шарик) однократно на ночь, или
- *клотримазол* (интравагинальная таблетка) на ночь или 1% крем интравагинально 5 г в течение 7 дней, или
- *натамицин* интравагинально 150 мг (вагинальная таблетка) 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При урогенитальном кандидозе у *детей*:

- *флуконазол* внутрь 1–2 мг/кг однократно, или
- *пимафуцин*-крем на очаговое поражение 2 раза в сутки в течение 14 дней.

При сочетании гонореи с **генитальной инфекцией вируса простого герпеса (ВПГ)**. Лечение проводится с целью подавления репродукции вируса простого герпеса в период обострения, формирования адекватного иммунного ответа и его длительного сохранения для профилактики реактивации вируса в очагах, а также подавления самой возможности активации вируса путем блокирования его репликации.

Лечение первого эпизода первичной герпетической инфекции, первого рецидива первичной герпетической инфекции и первого эпизода вторичной герпетической инфекции:

- *ацикловир* внутрь 200 мг 5 раз в сутки, или 400 мг 3 раза в сутки, или 400 мг 5 раз в сутки (при герпетическом проктите), или
- *валацикловир* внутрь 1000 мг 2 раза в сутки 7–10 дней, или
- *фамцикловир* внутрь 250 мг 3 раза в сутки 7–10 дней.

Длительность терапии первичных эпизодов и рецидива составляет 5 дней.

Лечение **рецидива герпетической инфекции**:

- *ацикловир* внутрь 200 мг 5 раз в сутки, или 400 мг 3 раза в сутки или 800 мг 2 раза в сутки 5 дней, или
- *валацикловир* внутрь 500 мг 2 раза в сутки 5 дней, или
- *фамцикловир* внутрь 125 мг 3 раза в сутки 5 дней.

Плюс:

- *ацикловир*, 5% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 5 раз в сутки с интервалом 4 часа и перерывом на ночь, 5 дней, или
- *бромнафтохинон*, 1% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 2–3 раза в сутки, 5 дней, или
- *нитроксолин*, 2–3% мазь нанести тонким слоем на пораженные участки 2–3 раза в сутки, 5 суток, или
- *трмантадин*, 1% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 3 раза в сутки, 5 дней, или
- *глицирризиновая кислота*, спрей, на пораженные участки 3 раза в сутки 5 дней.

Лечение новорожденных:

- *ацикловир* внутривенно капельно 10 мг/кг с интервалом 8 ч, в течение 10–21 дня.

Лечение детей в возрасте младше 2 лет:

- *ацикловир* используют в дозе, составляющей 1/2 от дозы взрослых, лечение детей старше 2 лет проводят по схемам для взрослых.

При профилактике рецидивов супрессивную терапию проводят при высокой частоте рецидивирования (> 6 в год), при этом терапия ацикловиром, валацикловиром и фамцикловиром продолжается не менее 6 мес, после чего принимают решение о ее продлении. Максимальная продолжительность супрессивной терапии не ограничена.

- *ацикловир* внутрь 400 мг 2 раза в сутки, или
- *валацикловир* внутрь по 500 мг 1 раз в сутки (если частота рецидивов > 10 в год) или 1000 мг/сут 1 раз в день (если частота рецидивирования более 10 в год);
- *фамцикловир* внутрь 250 мг 1 раз в сутки.

Критерий эффективности терапии — снижение титра специфических антител, уменьшение степени тяжести рецидивов, повышение качества жизни пациента.

Препараты хорошо переносятся больными. Иногда возникают нарушения функции пищеварительного тракта или ЦНС (головная боль, головокружения, неврологические расстройства), а также аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, токсидермия).

К осложнениям терапии относят тромбоцитопению, гранулоцитопению, нарушение функции почек.

Сочетание гонореи и папилломавирусной (ВПЧ) инфекции

Гонорея может сочетаться с ВПЧ-инфекцией, которая также передается половым путем, у мужчин она чаще проявляется остроконечными кондиломами (ВПЧ 6–11 типов), в том числе эндоуретральными, а у женщин — остроконечными кондиломами и интраэпителиальной неоплазией (шейки матки, влагалища, ануса) (в первую очередь ВПЧ 16, 18, 33 типа).

ВПЧ, проникая в слизистую оболочку шейки матки в районе зоны трансформации, индуцирует развитие трех типов цервикальных поражений: клинической, субклинической и латентной инфекции (Sytjanep K.J., 1996). При этом спектр клинических проявлений ВПЧ-инфекции варьирует от субклинических генитальных бородавок до рака шейки матки. Чаще это 4 типа бородавок: остроконечные кондиломы, а также кератотические, папулезные и плоские бородавки; реже — бовеноидный папулез, болезнь Боуэна, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN I, CIN II, CIN III) и рак шейки матки, диагностика которых осуществляется на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Субклиническая форма, в отличие от клинической, диагностируется с помощью обработки 3% раствором уксусной кислоты, после чего проявления ВПЧ-инфекции становятся серебристо-белыми. Диагностика субклинической формы проводится также путем обнаружения характерного цитогистологического признака — койлоцитоза или койлоцитарной атипии (койлоциты или баллонные клетки — клетки многослойного плоского эпителия влагалищного типа, преимущественно поверхностного и промежуточного слоев, характеризующиеся признаками ядерной и/или клеточной атипии (Ferenczy A., 1995), и с использованием методов молекулярной биологии (ПЦР и др.).

Латентная форма (вирусоносительство), при которой шейка матки представляется клинически и морфологически здоровой, выявляется путем обнаружения ВПЧ методом ПЦР.

Именно субклиническая и латентная ВПЧ-инфекция (в первую очередь 16 и 18 типов) при урогенитальном хламидиозе может рассматриваться как основной фактор риска развития рака шейки матки. Особенно это актуально в постклимактерическом возрасте, когда снижение синтеза внутриклеточного АТФ коррелирует с накоплением мутаций и торможением реализации программы апоптоза (Kagawa Y. et al., 1997). Предполагается, что конкуренция за использование АТФ между хламидиями и инфицированной клеткой также способствует нарушению механизма апоптотической гибели последней. При хроническом цервиците хламидийной и вирусной этиологии нарушение межклеточных контактов эпителиоцитов эндо- и экзоцервикального типа будет снижать рецепцию ростовых факторов, что индуцирует пассивный апоптоз эпителиоцитов (Маянский А.Н. и др., 1997).

В настоящее время лечение заболеваний, обусловленных ВПЧ, проводят методами *лазеродеструкции* и *фотодинамической терапии*, а также применением антипролиферативных и иммуномодулирующих препаратов, в частности *интерферонов*, *ретиноидов*, *производных витамина D₃*.

В частности, эффективность ретиноидов и производных витамина D₃ при папилломавирусной инфекции, обусловленной ВПЧ 16 типа, основано на их антиангиогенном и антиадгезивном действии за счет подавления продукции ряда металлопротеиназ (Majewski S., Jablonska S., 2001).

Имиквимод, 5% крем — новый индуктор иммунного ответа для местного применения, способствующий продукции провоспалительных цитокинов (α -интерферона, ИЛ-1, 6, 8, 12 и др.), эффективен как при лечении остроконечных кондилом, так и предрака и рака шейки матки. Препарат наносится на очаги поражения 3 раза в неделю перед сном, утром смывается водой с мылом, курс — 12 нед у мужчин или 8 нед у женщин.

С целью *профилактики предрака и рака шейки матки* эффективен прием внутрь *индинола* (препарата, повышающего восприимчивость опухолевых клеток к интерферону за счет избирательного подавления синтеза онкобелка E7 и активирующего апоптоз инфицированных ВПЧ клеток (Киселев В.И., Киселев О.И., 2003).

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ)

ВЗОМТ — полиэтиологический синдром, в развитии которого могут принимать участие *N.gonorrhoeae*. Важность ранней диагностики и лечения ВЗОМТ обусловлена тяжестью последствий этого заболевания. Лечение ВЗОМТ должно начинаться незамедлительно, поскольку наиболее тяжкие последствия заболевания (трубное бесплодие, хронические тазовые боли) развиваются даже при адекватном лечении. Необходимо одновременно проводить лечение половых партнеров, так как, по меньшей мере, в 60% наблюдений ВЗОМТ обусловлены ИППП.

Так, по рекомендациям Центра по контролю и предотвращению заболеваемости (США), при наличии минимальных критериев (болезненность при пальпации внизу живота, болезненность в области придатков и болезненность тракции шейки матки) у молодых сексуально активных женщин и у других, подверженных риску ИППП, следует начинать эмпирическое лечение ВЗОМТ антибактериальными препаратами широкого спектра действия, наблюдая за пациентками в течение 3 дней, а при отсутствии положительной динамики в течении заболевания следует уточнить диагноз или проводить хирургическое вмешательство (CDC, 2002).

Для повышения специфичности диагностики ВЗОМТ могут использоваться дополнительные критерии: повышение температуры тела выше 38,3 °С; патологические выделения из шейки матки или влагалища; повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка; лабораторная идентификация *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *C.trachomatis* в клиническом материале цервикального канала.

Современный подход к лечению ВЗОМТ: схемы лечения ВЗОМТ должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы и стрептококки, даже если в клиническом материале нижних отделов мочеполовой системы такие инфекции, как хламидийная, гонококковая, трихомонадная, не обнаружены, то их наличие не исключается в верхних отделах репродуктивной системы. Для профилактики развития осложнений необходимо назначение фармакотерапии, эффективной при анаэробных инфекциях. Лечение должно быть начато

немедленно после установления предварительного диагноза ВЗОМТ, так как развитие отдаленных последствий, цитокинового каскада и последующей аутоиммунной патологии коррелирует со сроками назначения лечения, которое может быть амбулаторным, пероральным с переходом на парентеральное лечение в стационарных условиях (при наличии определенных показаний).

В настоящее время убедительные данные относительно преимуществ перорального или парентерального лечения отсутствуют. Показаниями для стационарного лечения являются:

- невозможность исключить состояния, требующие хирургического лечения (аппендицит, внематочная беременность);
- безуспешность пероральной антибиотикотерапии;
- неспособность соблюдать амбулаторный режим;
- тяжело протекающее ВЗОМТ с симптомами общей интоксикации;
- тубоовариальный абсцесс;
- наличие иммунодефицита разного генеза и др.

Ввиду полиэтиологичности заболевания терапевтическая тактика должна быть направлена в отношении гонококков, хламидий, стрептококков, грамотрицательных бактерий и анаэробов. Некоторые из таких антимикробных схем лечения показали очень высокую клиническую и микробиологическую эффективность. Однако не установлено, насколько эффективны они в плане предотвращения отдаленных осложнений. Поэтому последующее наблюдение за больными очень важно, а обследование половых партнеров позволяет предупредить реинфекцию. Развивать новые диагностические и лечебные тактики необходимо именно с точки зрения предотвращения отдаленных последствий.

Европейское руководство по ведению больных ИППП (2002) содержит следующие рекомендуемые схемы лечения женщин с ВЗОМТ.

Схемы для амбулаторного лечения:

- *Офлоксацин* 400 мг перорально 2 раза в день плюс *метронидазол* 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней.
- *Цефтриаксон* 250 мг в/м однократно или *цефокситин* 2 г в/м с пероральным *пробеницидом* 1 г однократно, а затем *доксциклин*

100 мг перорально 2 раза в день плюс *метронидазол* 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Схемы для лечения в стационаре:

- *Цефокситин* 2 г в/в 4 раза в день (или *цефотетан* 2 г в/в 2 раза в день) плюс *доксциклин* 100 мг в/в 2 раза в день (можно использовать *доксциклин* перорально, если он хорошо переносится), затем *доксциклин* 100 мг перорально 2 раза в день плюс *метронидазол* 400 мг перорально 2 раза в день, всего 14 дней.
- *Клиндамицин* 900 мг в/в 3 раза в день плюс *гентамицин* в/в (сначала ударная доза 2 мг/кг, затем 1,5 мг/кг 3 раза в день — можно в одной дозе), затем либо *клиндамицин* 450 мг перорально 4 раза в день либо *доксциклин* 100 мг перорально 2 раза в день (продолжительность всего курса 14 дней) плюс *метронидазол* 400 мг перорально 2 раза в день (продолжительность всего курса 14 дней).

Альтернативные схемы:

- *Офлоксацин* 400 мг в/в 2 раза в день плюс *метронидазол* 500 мг в/в 3 раза в день в течение 14 дней.
- *Ципрофлоксацин* 200 мг в/в 2 раза в день плюс *доксциклин* 100 мг в/в (или перорально) 2 раза в день плюс *метронидазол* 500 мг в/в 3 раза в день.

Если вышеуказанное лечение невозможно осуществить, то антибиотики назначаются в течение 14 дней, при этом необходимо использовать препараты, эффективные в отношении следующих микроорганизмов:

- *N.gonorrhoeae* — цефалоспорины, фторхинолоны (при условии, что местные штаммы к ним чувствительны).
- *S.trachomatis* — тетрациклины, макролиды, фторхинолоны.
- Анаэробные бактерии — метронидазол.

Профилактика ВЗОМТ

Просветительская работа медиков среди населения призвана значительно уменьшить заболеваемость ВЗОМТ. Опрос 103 женщин — жительниц большого города в США, находящихся на стационарном лече-

нии, с признаками или симптомами заболеваний, передаваемых половым путем, а также относящихся к группе риска по возрасту и уровню половой активности, показал, что уровень их просвещенности в отношении ВЗОМТ и их последствий очень низок. Так, 33% женщин никогда не слышали о ВЗОМТ, а 80% не знакомы с их осложнениями, 65% не знали о том, что ВЗОМТ вызывают развитие внематочной беременности. Лишь 18% назвали презерватив в качестве средства профилактики ИППП (Hook E.W., Handsfeld H.H., 1999). Таким образом, необходимо повышать информированность населения, и прежде всего лиц, относящихся к группам риска, о последствиях ИППП. Будучи более осведомленными, индивидуумы и пары могли бы практиковать более протективный тип поведения, не подвергая себя риску заболеть ИППП, применять защитные средства, в частности барьерные контрацептивы.

Некоторые аспекты реабилитационных мероприятий

После окончания лечения по поводу гонореи пациенты нередко нуждаются в реабилитационных мероприятиях. Особенно часто такая необходимость возникает при значительной давности заболевания и наличии осложнений (хронический простатит, эпидидимит, хроническая восходящая гонорея: сальпингоофорит и т.д.) и неблагоприятных последствий (нарушение половой и репродуктивной функций).

Целесообразность реабилитационных мероприятий после лечения гонорее обусловлена тем, что исчезновение гонококков и клинических признаков гонореи после лечения еще не означает, что мочеполовые органы восстановили свою секреторную и барьерную функции. Это касается как мужчин, так и женщин.

В частности, в предстательной железе к концу лечения не успевает нормализоваться содержание лейкоцитов, лецитиновых зерен, цинка, простатического β -глобулина, кислой фосфатазы в секрете железы (Николаев А.А. и др., 1991; Горюнов В.Г. и др., 1994). Обычно после лечения гонорейного простатита или сальпингоофорита остаются признаки местного иммунного дефицита, проявляющиеся, в частности, недостаточной функциональной активностью уретральных нейтрофильных гранулоцитов (Возианов А.Ф. и др., 1991), низким уровнем антибактериальных антител, защищающих эпителий от бактерий и обладающих способностью к адгезии с эпителием мочевых путей (Фаулер Дж. Е., 1988). Как правило, после лечения антибиотиками осложненной гонореи требуется длительный период для восстановления естественной защитной флоры влагалища и уретры. В частности, у здоровых мужчин нормальная флора уретры в 90% случаев представлена грамположительными бактериями, стрептококками, стафилококками,

дифтероидами (Stamey T.A., 1980); защитная микрофлора уретры наряду с другими факторами местной резистентности препятствует развитию поверхностной или инвазивной инфекции мочеиспускательного канала и предстательной железы. Доказано, что «бактериальный антагонизм» играет ключевую роль в защите мужской уретры от возбудителей ИППП. Антибиотики (особенно широкого спектра действия) подавляют не только патогенную, но и защитную микрофлору уретры. В этих условиях патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, попавшие на ее поверхность при половом контакте, вызывают воспаление не только уретры, но и не восстановившей свою барьерную функцию предстательной железы. При этом, если инфекционный агент попадает в железу из уретры лимфогенным путем, первичные симптомы хронического простатита (боль, дизурия и др.) могут возникать уже через несколько часов после заражения. В этой связи показательно, что длительно сохраняющиеся аллергические и аутоиммунные последствия перенесенного хронического простатита, в том числе гонорейного, проявляются, в частности, специфическими IgA (выявляющимися в секрете железы в течение 2 лет после лечения) и IgG, снижение их в секрете железы наступает только через 6 мес после окончания лечения (Meares E.M., 1986). По данным L.V. Shortliffe и соавт. (1981), антибактериальные секреторные IgA в секрете железы определяются даже через год после окончания лечения. По мнению Дж. Е. Фаулера (1988), подобные «субклинические инфекции» мужских половых органов, при которых выявляются антибактериальные IgA в секрете железы и семенной плазме, могут явиться одной из главных причин бесплодия. Например, IgA-антитела к кишечной палочке никогда не обнаруживались в семенной жидкости у мужчин, страдавших бесплодием, но не имевших инфекции мочевыводящих путей (Fowler J., 1982). Имеющаяся после лечения тестикулярная недостаточность, эстрагенизация гормонального фона, нарушение биосинтеза тестостерона в семенниках и его метаболитов в печени и предстательной железе (Имшинецкая А.П., 1983; Чернышев В.П., 1983), а также связанные с этими нарушениями высокий уровень прогестерона крови, изменение гипофизарной регуляции гонад (Барабанов Л.Г., 1989) могут обусловить сохраняющиеся после лечения хронического простатита нарушения сперматогенеза и расстройство фертильности.

У женщин после стандартных методов лечения (в первую очередь хронической восходящей гонореи и гонорейно-трихомонадного процесса) сохраняется дисбаланс основных гормонов (снижение в крови эстрадиола, снижение в крови прогестерона в лютеиновую и повышение в фолликулярную фазу менструального цикла, «тестостеронизация» гормонального фона), что приводит к нарушению менструальной и генеративной функции (Ситарская Л.В., 1972; Яговдик Н.З., Евсеенко И.А., 1990). При этом состояние гипоэстрогении сопровождается снижением местного слизистого иммунитета и резистентности слизистой оболочки гениталий к инфекции, подавлением функциональной активности маточных труб, что в свою очередь препятствует имплантации и развитию плодного яйца. Сформировавшийся патологический процесс в половой сфере женщины по принципу обратной связи может воздействовать на функциональное состояние эндокринного аппарата. Для реабилитации репродуктивной функции женского организма необходима коррекция эндокринных нарушений путем включения в комплекс лечебных мероприятий как гормональных, так и негормональных средств (Яговдик Н.З., Евсеенко И.А., 1990).

Для предотвращения нарушений фертильности больным хроническим гонорейным простатитом с наличием олигозооспермии² II степени в сочетании с высоким уровнем пролактина крови (более 300 МЕ/мл) в комплекс лечебных мероприятий включают *парлодел* — алкалоид спорыньи, дающий целенаправленный пролактинингибирующий эффект (Машковский М.Д., 1993). Препарат назначают по 1 таблетке 3 раза в день ежедневно в течение 3 нед. По данным Л.Г. Барабанова (1989), его применение при хроническом гонорейном простатите с эстрагенизацией гормонального фона, наличием тестикулярной недостаточности, снижением андроген-эстрогенного коэффициента и высоким уровнем пролактина крови приводило к коррекции функции гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем (восстановление уровня фолликулостимулирующего, активация лютеинизирующего и лактотропного гормонов гипофиза, андрогенеза в семенниках, умень-

² Транзиторная олигозооспермия I степени может отмечаться после использования в комплексной терапии хронического простатита локальной гипертермии предстательной железы.

шение эстрагенизации гормонального фона, восстановление уровня альдостерона крови). В реабилитационных мероприятиях также нуждаются лица, у которых хронический гонорейный простатит был ассоциирован с хроническим спастическим колитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (Боржиевский Ц.К., Фельдман М.Ю., 1986), геморроем (Ikeuchi T., et al., 1991) и другими заболеваниями, при которых инфекционный агент может проникать в предстательную железу лимфо- или гематогенным путем в условиях, когда железа еще не восстановила утраченные функции, в первую очередь барьерную. Таким больным следует своевременно проводить лечение сопутствующих заболеваний, в том числе хирургическое. Например, по данным Е.Б. Мазо и соавт. (1993), наличие у больных хроническим простатитом, резистентным к общепринятой комплексной терапии, выраженного варикоцеле без патоспермии может служить показанием к хирургическому лечению последнего.

Довольно высокий процент пациентов, закончивших лечение по поводу хронического гонорейного простатита, нуждаются в психотерапевтическом реабилитирующем воздействии. Это обусловлено сохранением у них *патопсихологического интрапунктивного типа реагирования* на болезнь (которая их «психологически волнует больше, чем что-либо другое в жизни»). Такие лица, по данным А.Е. Федоренко и В.Г. Коляденко (1991), в общей структуре больных, закончивших лечение по поводу хронического простатита, составляют 24%. Другая, более многочисленная, группа больных (около 40%), также нуждающаяся в лечении, — это изначально «низкотревожные» пациенты, которых соматические проявления, оставшиеся после курса лечения, «лишь несколько волнуют». По данным К.Л. Egan, J.N. Krieger (1994), у больных хроническим простатитом с наличием болевого синдрома (многие из которых ранее получали антибактериальную терапию по этому поводу) при обследовании с помощью теста ММРІ и собеседования с психологом в 50% случаев было установлено наличие депрессии. Авторы отмечают, что проблема взаимоотношений с окружающими, нарушения половой функции и проявления депрессии не устраняются стандартной терапией хронического простатита. В таких случаях с целью реабилитации мужчин, закончивших курс лечения по

поводу хронического простатита, рекомендуется консультация психотерапевта, который может поставить вопрос о целесообразности применения антидепрессантов, или консультация у психотерапевта супружеских пар.

В период реабилитации больной должен вести ритмичную половую жизнь (частота зависит от половой конституции, соматического состояния и в меньшей мере от возраста), предохраняясь от реинфекции с помощью презерватива. С целью повышения устойчивости организма к уретрогенной инфекции можно применять инстилляцию уретры 0,001–0,005% водным раствором *мирамистина* (на курс 15 процедур). По данным А.Ф. Возианова (1991), назначение таких инстилляций в комплексной терапии хронического простатита способствовало ликвидации не только болевых ощущений в области промежности и в низу живота, но и дизурии, приводило к нормализации состава секрета предстательной железы и восстановлению показателей состояния местного иммунитета, в частности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов железы.

Для профилактики реинфекции после комплексной терапии хронического простатита может быть назначена поливалентная вакцина «*Солкоуровак*», стимулирующая формирование IgA и, таким образом, нормализующая специфические и неспецифические защитные механизмы организма против инфекций, предотвращая образование колоний микроорганизмов на эпителии мочевых путей. Защиту против повторных инфекций мочевых путей обеспечивают входящие в ее состав пять типов бактерий: *E.coli* (6 различных штаммов), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus morganii*, *Str.foecalis*. Вакцину вводят глубоко внутримышечно в ягодицу по 0,5 мл с интервалом 1–2 нед, на курс 3 инъекции, что обеспечивает ее активность в течение года. Ревакцинацию (0,5 мл) проводят по истечении еще одного года.

В реабилитационном периоде перспективным является *санаторно-курортное лечение*: грязелечение, озокеритотерапия, сульфидная бальнеотерапия на курортах Кавказских Минеральных Вод (Ессентуки, Кисловодск и др.), Украины (Моршин, Бердянск и др.). Впрочем, как указывают О.Л. Тиктинский и С.Н. Калинина (1994), климатического санаторно-курортного лечения простатита не существует. Можно ле-

читься и по месту жительства, используя привозную грязь для грязевых ректальных тампонов и аппликаций в виде «трусиков».

Лечебное действие ректальных грязевых тампонов состоит из 2 фаз: 1 фаза — **рефлекторная** — представляет собой ответную реакцию на воздействие теплового фактора и проявляется значительным увеличением кровенаполнения артериол, прекапилляров и капилляров, что приводит к улучшению трофики тканей прямой кишки и предстательной железы. 2 фаза — **нейрогуморальная** — основана на повышении содержания биологически активных веществ (гистамина и др.) в слизистой оболочке прямой кишки, что повышает проницаемость тканевых структур для ионизированных неорганических и органических биологически активных компонентов грязи (Боржиевский Ц.К., Фельдман М.Ю., 1986). Комплекс воздействий грязи через стенку прямой кишки на предстательную железу способствует улучшению обменных процессов и восстановлению функции железы (Двояковский Л.Д., 1974; Вейсфельд Д.Н., Голуб Т.Д., 1980). Лечение грязевыми ректальными тампонами (подготовленную грязь вводят ректальным шприцем в прямую кишку до ощущения наполнения в количестве 150–200 мл, экспозиция 30 мин) проводят через день, на курс 8–10 процедур.

Наряду с грязевыми ректальными тампонами применяют аппликации озокерита по типу «трусиков». Озокерит имеет большую теплоемкость и наименьшую теплопроводность по сравнению с такими пилоидами, как грязь и парафин. Механизм лечебного действия озокерита заключается в улучшении гемодинамики и процессов репарации в предстательной железе, противовоспалительном и болеутоляющем эффектах. Озокеритовые «трусички» назначают через день, температура озокерита 40–42 °С, экспозиция 30 мин, на курс 8–10 процедур.

В период лечения грязевыми ректальными тампонами и озокеритовыми «трусичками», усиливающими секрецию предстательной железы, рекомендуется массаж железы 2–3 раза в неделю, на курс 8–10 сеансов (Боржиевский Ц.К., Фельдман М.Ю., 1986). Проведение такого комплекса санаторно-курортного лечения с включением в него ЛФК приводило к уменьшению уровня лейкоцитов в секрете предстательной железы и нормализации феномена его кристаллизации у подавляющего большинства пациентов.

Продолжительность периода реабилитации в каждом случае определяется индивидуально в зависимости от сохраняющихся после лечения хронического простатита отклонений от нормы.

Следует подчеркнуть, что при проведении комплекса реабилитационных мероприятий и решении вопроса о его продолжительности необходимо динамическое обследование больного, включающее исследование секрета предстательной железы, спермограммы, уровня пролактина крови и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аковбян В.А.* Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ // Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других уrogenитальных инфекций». — М. — 1999–2000 гг. — С. 8–10.
2. *Барабанов Л.Г.* Функциональное состояние гипофиза, половых желез и коры надпочечников при лечении больных гонореей осложненной простатитом // Вестн. дерматол. — 1989. — № 7. — С. 69–72.
3. *Батыршина С.В., Тихонова Л.И., Аковбян В.А., Щербинов А.Е., Батыршин Р.Ф.* Медицинская реабилитация женщин, больных уrogenитальным хламидиозом. — Методич. рекомендации. МЗ РФ № 98/52, г. Екатеринбург, 1998.
4. *Батыршина С.В., Юнусова Е.И. Беталейкин.* В комплексной терапии женщин, больных инфекциями, передаваемыми половым путем // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматоонкологии. Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога». — М. — 2002. — С. 11–12.
5. *Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черенькая Т.В.* Алгоритмы антибиотикотерапии. — Руководство для врачей, — М., 2000.
6. *Делекторский В.В., Осмоналиев М.К., Яшкова Г.Н.* и др. Гонорейно-микоплазменная инфекция у мужчин (клинико-лабораторное исследование) // Вестн. дерматол. — № 7. — С. 11–15.
7. *Дмитриев Г.А.* Лабораторная диагностика бактериальных уrogenитальных инфекций. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003.
8. *Дмитриев Г.А.* Лабораторная диагностика бактериальных уrogenитальных инфекций. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород, НГМА-2003.
9. *Дмитриев Г.А.* Качество лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем // Consilium Medicum-2005. — № 3 — С. 197–2005.

10. *Дмитриев Г.А., Васильев М.М., Липова ЕВ.* Морфологическая оценка действия цефалоспоринов при гонококковой инфекции женщин // Вестн. дерматол. венерол. — 1991. — № 11. — С. 24–30.
11. *Васильев А.И.* Уретроскопия и эндоуретральные операции. — Л., 1955.
12. *Васильев М.М., Мелькумов А.В., Масюкова С.А., Боровик В.З.* Клинические особенности и лечение хронической гонорейно-хламидийно-уреаплазменной инфекции мужчин // Вестн. дерматол., 1988. — № 9. — С. 34–37.
13. *Джабраилов А.М.* Лечение больных гонококковой инфекцией цефалоспорином третьего поколения — цефтазидимом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
14. *Зиганшин О.Р.* Клинико-иммунологические критерии диагностики и эффективности лечения хронических уретропростатитов, осложненных инфертильностью // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 1997.
15. *Ляховицкий Н.С.* Уретроскопия и внутриуретральные вмешательства. — М., 1969.
16. *Ильин И.И.* Негонококковые уретриты у мужчин. — М., — 1991.
17. *Ильин И.И.* Общая патология гонококковой инфекции // Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1996. — Т. 4, гл. 2. — С. 142–171.
18. *Кисина В.И.* Стандартизация алгоритмов ведения больных с урогенитальными инфекциями // Consilium Medicum-2005. — № 3, С. 200–205.
19. *Кисина В.И., Забиров К.И.* Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005.
20. *Кисина В.И., Колиева Г.Л.* Применение цефтриаксона в лечении гонококковой инфекции // Consilium Medicum-дерматоловеноерология. — 2004. — С. 9–12.
21. *Кисина В.И., Кубанова А.А.* Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. — М., Литтерра, 2005.

22. *Колиева Г.Л.* Клинико-микробиологический и фармакоэкономический анализ эффективности лечения неосложненной гонореи // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
23. *Козлов В.Г.* Цефодизим (модивид) в лечении гонококковой инфекции у мужчин // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
24. *Кубанова А.А., Васильев М.М., Говорун В.М.* и др. Современные подходы к типированию штаммов *N. gonorrhoeae* // Вестн. дерматол. — 2004. — № 1. — С. 4–9.
25. *Кубанова А.А., Васильев М.М., Припутневич Т.В.* и др. Антибиотикорезистентность *in vitro* штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от больных с неосложненной гонококковой инфекцией // Вестн. дерматол. — 2005. — № 2 — С. 40–44.
26. *Кубанова А.А., Кисина В.И., Колиева Г.Л.* и др. Разработка Протокола ведения больных «Гонококковая инфекция» // Вестн. дерматол. — 2004. — № 6. — С. 26–32.
27. *Мавров И.И.* Половые болезни. — М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 2002.
28. *Мелькумов А.В.* Клиника, лечение и ультраструктурный хронической гонорейно-хламидийно-уреаплазменной инфекции у мужчин (клинико-лабораторное и электронно-микроскопическое исследование) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
29. *Милтиньш А.П., Анчупане И.С., Глодман В.Н.* и др. Выявление и результаты лечения смешанной гонорейно-хламидийной инфекции мочеполовых органов // Хламидийные инфекции / Под ред. А.А. Шаткина. — М. — 1986. — С. 85–89.
30. *Мишанов В.Р.* Применение малой аутогеомозонотерапии в комплексном лечении гонококковой инфекции у женщин с учетом состояния фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
31. *Молочков В.А., Ильин И.И.* Хронический уретрогенный простатит, изд. 2-е. — М.: Медицина, 2004.
32. *Молочков В.А., Трапезникова М.Ф.* // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 1998. — № 4. — С. 50–55.
33. *Отанесян М.Г.* Комплексный метод лечения бесплодных супружеских пар с гонореей и болезнями, передающимися половым путем // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.

34. *Порудоминский И.М.* Гонорея. — М., 1952.
35. *Симбирцев А.С.* Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. — 1998. — № 3. — С. 6–17.
36. *Ситарская Л.В.* Некоторые данные о функции яичников у женщин, больных гонореей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1972.
37. *Страчунский Л.С., Кречиков В.А.* Моксифлоксацин — фторхинолон нового поколения с широким спектром активности // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2001. — № 5. — С. 1–25.
38. *Страчунский Л.С., Сехин С.В., Васильев М.М., Кубанов А.А.* Определение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — № 2. — С. 175–182.
39. Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.И. Кисиной, К.И. Забирова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005.
40. Федеральное государственное статистическое наблюдение. Статистическая форма. — № 34. — 1999–2004.
41. *Филатова Е.И., Аковбян В.А., Дмитриев Г.А.* и др. Диагностика гонореи: есть ли необходимость в биологической провокации? // Consilium Medicum-дерматовенерология. — 2004. — № 3. — С. 197–199.
42. *Чеботарев В.В.* Методы лечения гонореи, некоторых заболеваний у мужчин, профилактика постгонорейных осложнений (клинико-экспериментальные, иммунологические и цитохимические исследования // Автореф. дис. ... докт. мед наук — М., 1991.
43. *Чеботарев В.В., Громов В.В., Земцов М.В.* Современное течение гонореи у мужчин и эффективность лечения // Вестн. дерматол. — 1994. — № 5. — С. 33–35.
44. *Чеботарев В.В., Земцов М.А.* Новые схемы иммунотерапии больных гонореей, постгонорейными и негонорейными уретритами // Методические рекомендации. — Ставрополь, 1994.
45. *Шмидт У., Хартманн М., Пфютцнер Х.* Спектр возбудителей при не-гонококковых уретритах // Вестн. дерматол. — 1986. — № 10. — С. 32–34.

46. Яговдик Н.З., Евсеенко И.А. Содержание половых гормонов в периферической крови женщин с гонорейной и гонорейно-трихомонадной инфекцией // Вестн. дерматол. — 1990. — № 8. — С. 38.
47. Яговдик Н.З., Хилькевич Н.Д. Ассоциированная уреаплазменная и трихомонадная инфекция у мужчин, больных гонореей // Вестн. дерматол. — 1992. — № 11. — С. 47–51.
48. Якубович А.И., Чуприн А.Е. Хронический урогенитальный трихомоноз. — Рязань, Иркутск, 2005.
49. Яцуха М.В., Мудренко О.С. Презерватив в профилактике урогенитальных инфекций у женщин, занимающихся коммерческим сексом // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2002. — № 2. — С. 63–64.
50. Barlow D., Phillips I. Gonorrhoeae in women. Diagnostic, clinical and therapeutic aspects // Lancet. — 1978. — Vol. 1. — P. 761–764.
51. Beattie T., Moyes A., Patrizio C. et al. Subtyping of high-level plasmid-mediated tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Scotland between 1992 and 1998 // Int. J. STD AIDS-1999. — Vol. 10. — P. 646–651.
52. Berger R.E. et al. Case-control study of men with suspected chronic idiopathic prostatitis // J.Urol. — 1989. — Vol. 141. — P. 328.
53. Berlund T., Unemo M., Oclen P. et al. One year of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sweden: the prevalence study of antibiotic susceptibility shows relation to the geographic area of exposure // Int. J. STD AIDS-2002. — Vol. 13. — P. 109–114.
54. Branch G., Paxton R.A. A study of gonococcal infections among infants and children // Publ. Health.Rep. — 1965. — Vol. 809. — P. 347–352.
55. Bromberg K., Hammerschlag M., Rawstron S.A. et al. Sexually Transmitted Diseases in Children and Adolescents; In.; Textbook of Pediatric Dermatology / Ed. J. Harper et al. — Vol. 2 — Blackwell Science. — Oxford. — 1999. — P. 1510–1529.
56. Burstein G.R., Berman S.M., Blumer J.L., Moran J.S. Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea infection in adolescents: does the benefit outweigh the risk? // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35, № 2. — P. 191–199.

57. *Cavenee M.R., Farris J.R., Spalding T.R.* et al. Treatment of gonorrhoeae in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 81. — P. 33–38.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 1998; 47 (RR-1). — P. 1–116.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* — 2002. — Vol. 42 (RR-14). — P. 4–5.
60. *Cohen M.S.* Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis // *Lancet* — 1998. — Vol. 351 (Suppl. III). — P. 5–7.
61. *Cohen M.S., Hoffman I.F., Royce R.A.* et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of transmission of HIV-1 // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1868–1873.
62. *Colleen S., Mardh P.A.* Effect of metacyne treatment on non-acute prostatitis // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 1975. — Vol. 9. — P. 198.
63. *Das S., Allan P.S., Wade A.A.* A retrospective study of clinical effectiveness of genital co-infections with *N.gonorrhoeae* and *C.trachomatis* in Coventry // *Int. J. STD AIDS-2002.* — Vol. 13. — P. 178–180.
64. *De Schrijver K., Fenton K., Kiehl W.* et al. European trends in gonorrhoea // *Eurosurveillance Weeekley.* — 2000. — P. 4.
65. *Desenclos J.-C., Carrity D., Scaggs M.* et al. Gonococcal infection of the newborn in Florida, 1984-89 // *Sex. Transm. Dis. J.* — 1992. — P. 105–110.
66. *Donovan B., Bodsworth N.J., Rohrsheim R., McNulty A., Tapsall J.W.* Increasing gonorrhoea reports — not only in London // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1908.
67. *Edwards J.L., Apicella M.A.* The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiation differer between men and women // *Clin.Microbiol.Rev.* — 2004. — Vol. 17. — P. 965–981.
68. *Ehret J.M., Knapp J.S.* Gonorrhoea. *Clin. Lab. Med.* — 1989. — Vol. 9. — № 3. — P. 445–480.
69. *Gerbase A.C., Rowley J.T., Heymann D.H.L., Berkley S.F.B., Piot P.* Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs // *Sex. Transm. Infect.* — 1998. — Vol. 74. (Suppl. 1). — P. 1–26.

70. *Green M.S., Anis E., Gandacu D. et al.* The fall and rise of gonorrhoeae incidence in Israel: an international phenomen // *Sex. Transm. Infect.* — 2003. — Vol. 79. — P. 116–118.
71. *Guerra-Infante F.M., Flores-Medina C., Lopez-Hurtado M. et al.* Tumor necrosis factor in peritoneal fluid from asymptomatic infertile women // *Arch. Med.Res.* — 1999. — Vol. 30. — P. 138–143.
72. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // CDS, MMUR-1998; 47 (RR-1).
73. *Hasegawa M., Sato S., Ihn H., Takehara K.* Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis // *Rheumatology.* — 1999. — Vol. 38. — P. 612–617.
74. *Hicks C.B., Boslego J.W., Brandt B.* Evidence of serum antibodies to *Neisseria gonorrhoeae* before gonococcal infection // *J. Infect. Dis.* — 1987. — V. 155. — P. 1276.
75. *Hoffmann S.* The laboratory surveillance system of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in Denmark // *Euro Surveill.* — 2001. — Vol. 6. — P. 86–90.
76. *Hook E.W., Handsfeld H.H.* *Gonococcal infections in the adult. Sexually Transmitted Diseases 3-rd ed.* New York: McGray-Hill, 1999.
77. *Hutt D.V., Judson F.N.* Epidemiology and treatment of oropharyngeal gonorrhoeae // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — Vol. 104. — P. 655–658.
78. *Jephcon A.E.* Microbiological diagnosis of gonorrhoeae // *Genitourin. Med.* — 1997. — Vol. 73. — P. 245–252.
79. *Ingram D.L., Everett V.D., Lyna P.R. et al.* Epidemiology of adult sexually transmitted diseases agents in children being evaluated for sexual abuse // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1992. — Vol. 11. — P. 945–950.
80. *Ingram D.L., White S.T., Durfee M.F., Pearson A.W.* Sexual contact in children with gonorrhoeae // *Am. J. Dis. Child.* — 1982. — Vol. 136. — P. 994–996.
81. *Ison C.A., Martin I.M.C.* London Gonococcal Working Group Susceptibility of gonococci: establishment of a London surveillance programme // *Sex. Trans. Inf.* — 1999. — Vol. 75. — P. 107–111.
82. *Ison C.A., Martin I.M.C.* Gonorrhoeae in London: usefulness of first line therapies // *Sex. Transm. Infect.* — 2002. — Vol. 78. — P. 106–109.

83. *Kaufman R.H., Faro S.* Traumatic lesions of the vulva and vagina / In : Kaufman R.H. and Faro S. (eds) / *Benign Diseases of the Vulva and Vagina?* 4th end, Mosby , St.Luis, 1994. — P. 371–396.
84. *Kono Y., Beagley K.W., Fudjihachi K.* et al. Cytocine regulation of localised inflammation — induction of activated B-cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva / *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 1812–1821.
85. *Krieger J., Mc Gonalgle L.* Diagnostic considerations and interpretation of microbiological findings for evaluation of chronic prostatitis // *J. Clin. Microbiol.* — 1980. — Vol. 27. — P. 240.
86. *Kupsch E.M., Knepper B., Kuroki T.* et al. Variable opacity (Opa) outer membrane proteins account for the cell tropisms displayed by *Neisseria gonorrhoeae* for human leucocytes and epithelial cells // *IMBO J.* — 1993. — Vol. 12. — P. 641–650.
87. *Lambden P.R., Heckels J.E., James L.T., Watt P.J.* Variations in surface protein composition associated with virulence properties in opacity types of *Neisseria gonorrhoeae* // *J.Gen. Microbiol.* — 1979. — Vol. 114. — P. 305–312.
88. *Lipski B.A.* Urinary tract infections in men // *Ann. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 110. — P. 138.
89. *McCormack W.M.* Clinical spectrum of infection with *Neisseria gonorrhoeae* // *Sex. Transm. Dis.* — 1981. — Vol. 8, № 4. — P. 305–307.
90. *Mac Gee Z.A., Clemens S.M., Jensen R.L.* et al. Local induction of tumor necrosis factor as a molecular mechanism of mucosal damage by gonococci // *Microb. Patog.* — 1992. — Vol. 12. — P. 333–341.
91. *Moran J.S.* Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? // *Sex. Transm. Dis.* — 1995. — Vol. 22. — P. 39–47.
92. *Morse S.A., Chen C.Y., LeFaou A.* et al. A potential role for the major iron-regulated protein expressed by pathogenic *Neisseria* species. // *Rev. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 10 (Suppl. 2). — P. 306.
93. *Novotny P., Caronley K.* Immunological anatomy of *Neisseria gonorrhoeae* // Brooks G.E., Gotschlich E.C., Holmes K.K., Sawyer W.D., Young F.E. (eds): *Immunobiology of Neisseria gonorrhoeae.* Washington, DC, American Society for Microbiology, 1978.

94. *Rahman M., Alam A., Nessa K.* Etiology of sexually transmitted infections among street-based female sex workers in Dhaka, Bangladesh // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38, № 3. — P. 1244–1246.
95. *Ramsey K.H., Schneider H., Cross A.S.* et al. Inflammatory cytokines produced in response to experimental human gonorrhoeae // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 172. — P. 186–191.
96. *Schiefer H.G.* Prostatic infection by unconventional, fastidious pathogens // *Prostatitis. Etiopathology, Diagnosis and Therapy* / Ed. W. Weidner, P.O. Madsen, H.G. Schiefer. Springer-Verlag-Berlin. — 1994. — P. 229–244.
97. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. Gonococcal infections. — P. 36–37.
98. *Sherard J., Barlow D.* Gonorrhoeae in men: clinical and diagnostic aspects // *Genitourin. Med.* — 1995. — Vol. 72. — P. 422–426.
99. *Swansson J., Robbins K., Barrera O.* et al. Gonococcal pilin variants in experimental gonorrhoeae // *J. Exp. Med.* — 1987. — Vol. 165. — P. 1344–1357.
100. *Tramont E.C., Sadoff J.C., Boslego J.W.* et al. Gonococcal pilus vaccine. Studies of antigenicity and inhibition of attachment // *J. Clin. Invest.* — 1981. — Vol. 68. — P. 881–888.
101. *Taylor-Robinson D., Jensen J.S., Fehler G.* et al. Observation on the microbiology of urethritis in black South African men // *Int. J. AIDS*—2002. — Vol. 13. — P. 323–325.
102. *Taha M., Marchal C.* Conservation of *Neisseria* gonorrhoeae pilus expression regulatory genes pil A and Pil B in the genus *Neisseria* // *Infect. Immun.* — 1990 — Vol. 58 — P. 4145.
103. *Tapsall J.W.* Antimicrobial resistance in *Neisseria* gonorrhoeae. Document no. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.3. Geneva: World Health Organization, 2001.
104. *Vermund S.H., Alexander-Rodriguez T., Macleod S.* History of sexual abuse in incarcerated adolescents with gonorrhoeae and syphilis // *Adolesc. Health Care* — 1990. — Vol. 11. — P. 449–452.
105. *Westrom L., Mardh P.-A.* Acute pelvic inflammatory disease (PID). In : K.K.Holmes et al.(ed) *Sexually Transmitted Diseases*-McGraw-Hill-New-York. — 1990. — P. 593–613.

106. World Health Organization (WHO) Global Programme on AIDS. An overview of selected curable sexually transmitted diseases. Geneva: WHO, 1995:3.
107. *Zenilman J.M.* Gonorrhoea: clinical and public health issues // *Hosp. Pract.* — 1993. — Vol. 28, № 28. — P. 29–35, 39–40, 43–45.
108. *Zenilman J.M.* Ethnicity and sexually transmitted infections // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 11. — P. 47–52.

Практическое руководство

Молочков Владимир Алексеевич
Гущин Александр Евгеньевич

ГОНОРЕЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Подписано в печать 26.09.06. Формат 60x90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 13 п.л.

Тираж 3000 экз. Заказ 1394.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел./факс: (495) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ГУП МО «Орехово-Зуевская типография».
г. Орехово-Зуево, Московская область, ул. Дзержинского, 1.
E-mail: tipografiya-oz@rambler.ru

ISBN 5-9704-0199-4



9 785970 401996

Гонорея – классическое венерическое заболевание, которое в настоящее время очень часто ассоциируется с другими инфекциями, передающимися половым путем, а ее возбудитель *Neisseriae gonorrhoeae* все чаще оказывается устойчивым к стандартной антимикробной терапии.

В книге обсуждаются проблемы эпидемиологии, патогенеза, классификации, клиники, диагностики и лечения гонореи. Большой раздел посвящен смешанной гонококковой инфекции и тактике врача при ее диагностике и лечении.

Книга рассчитана на врачей дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов, семейных врачей, андрологов.

