

Вопросы диагностики гонококковой инфекции уrogenитального тракта при малосимптомном течении. Клинико-лабораторное наблюдение

А. П. Горбунов, Д. В. Орехов, Н. А. Герасимова, Н. В. Зильберберг, Н. И. Скидан, Н. П. Евстигнеева, Ю. А. Медведева, Ю. Н. Грекова

Статистический учет заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации охватывает в основном случаи с манифестными клиническими проявлениями, регистрируемые при обращении за медицинской помощью в профильные государственные медицинские учреждения [1]. При этом достоверных данных о распространенности мало- и бессимптомных форм гонококковой инфекции недостаточно. Как правило, это случайные находки ДНК *Neisseria gonorrhoeae* при молекулярно-биологическом обследовании различных категорий больных, социальных групп населения без симптомов уrogenитальной инфекции [2–5]. Неадекватная лекарственная терапия, неконтролируемое использование антибактериальных препаратов при самолечении приводят к формированию мало- и бессимптомных форм гонококковой инфекции, как следствие, несвоевременной обращаемости пациентов, сложностям диагностики, длительному течению, инфицированию половых партнеров, развитию осложнений. Мало- и бессимптомные формы гонококковой инфекции характеризуются, как правило, более низкой бактериальной нагрузкой *N. gonorrhoeae* в соскобном отделяемом уретры у мужчин, чем при манифестных проявлениях инфекции [5]. В связи с этим верификация диагноза методами бактериоскопии и культурального исследования при бессимптомной гонококковой инфекции затруднена, хотя эти методы диагностики законодательно регламентированы и востребованы в практическом здравоохранении. Согласно клиническим рекомендациям, верификация диагноза гонококковой инфекции основывается также на результатах молекулярно-биологических методов обнаружения генетического материала *N. gonorrhoeae* — ДНК методом полимеразно-цепной реакции в режиме «реального времени» (ПЦР РВ) и/или РНК методом *Nasba RT* [6]. Прямой метод *Nasba RT* (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification Real Time) позволяет на основе реакции транскрипционной амплификации, с высокой чувствительностью и специфичностью, выявлять рибосомальную РНК (рРНК) живых бактерий *N. gonorrhoeae* в клиническом материале в режиме «реального времени», что важно при выявлении низких концентраций возбудителя гонококковой инфекции при малосимптомных формах заболевания, при подтверждении диагноза в сомнительных случаях, при контроле лечения инфекции.

Материалом для лабораторных исследований молекулярно-биологическими методами у мужчин является не только соскобное отделяемое дистального отдела уретры, но также первая порция утренней мочи; при наличии показаний — секрет предстательной железы [6, 7].

Социально-юридические аспекты гонококковой инфекции диктуют необходимость законодательного статуса новых современных высокотехнологичных методов диагностики, клинического материала, применяемых препаратов и схем лечения с учетом региональных данных о резистентности возбудителя. Пересмотр стандартов и порядка оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций, нашел отражение в редакции статьи 37 от 27.12.2018 г. Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» 21.11.2011 № 323-ФЗ.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование двух пациентов, на протяжении длительного времени имеющих жалобы на постоянные или периодические умеренные слизистые выделения из уретры, зуд или болезненные ощущения при мочеиспускании, чувство дискомфорта, у которых в соскобном отделяемом уретры была выявлена низкокопийная ДНК *N. gonorrhoeae*.

Препараты соскобного отделяемого уретры окрашивали 1% водным раствором метиленовой сини. Дифференциально-диагностическую окраску препаратов проводили набором реагентов (Gram Stain Kit, Stabilized), Becton Dickinson (BD), США; РУ № ФСЗ 2012/11487. Бактериоскопию проводили с применением светового микроскопа Leica DM 2500, оснащенного цветной цифровой видеокамерой DFC310 FX, функциональным базовым пакетом LAS v. 4,2; Германия. Для достоверных результатов микроскопического исследования окрашенных препаратов соскобного отделяемого уретры просматривали все поля зрения, при увеличении $\times 1000$, с иммерсией. Нативные препараты секрета предстательной железы микроскопировали при увеличении $\times 400$.

Для бактериологического исследования *N. gonorrhoeae* использовали питательную среду GC Medium Base с 1% гемоглобином и ростовой добавкой IsoVitalex (BD, США). Идентификацию микроорганизмов, с точностью 99,9%, проводили на суточных культурах методом времяпролетной масс-спектрометрии экстрагированных белков на анализаторе VITEK MS MALDI-TOF (BioMerieux, Франция).

Для молекулярно-биологического исследования *N. gonorrhoeae*, других возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), использовали амплификатор «Rotor-Gene Q» Qiagen GmbH, Германия; применяли наборы реагентов для определения ДНК в клиническом материале (соскобное отделяемое слизистой уретры, моча)

методом ПЦР РВ с гибридационно-флуоресцентной детекцией: «*N. gonorrhoeae*-скрин-FL» РУ № ФСР 2011/10158 (граничное значение параметров порогового цикла для канала детектирующего специфику FAM/Green, Ct = 33), «*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium*-мультипрайм-FL» РУ ФСР 2009/06061, «*Trichomonas vaginalis*-FL» РУ № ФСР 2009/0655; набор реагентов для определения рРНК с помощью реакции транскрипционной амплификации (Nasba РВ) «*Neisseria gonorrhoeae*-Риботест» РУ № ФСР 2009/06301, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстракцию нуклеиновых кислот из биологического материала и амплификацию проводили в соответствии с инструкцией производителя. Оценку результатов анализа проводили с помощью программного обеспечения FRT-Manager с визуальным контролем экспоненциального подъема кривых накопления флуоресцентного сигнала.

Описание наблюдения 1

Пациент С., 32 года, образование высшее, обратился самостоятельно в ноябре 2018 г. в консультативно-диагностическое отделение ГБУ СО УрНИИДВиИ с жалобами на постоянные умеренные выделения из уретры, зуд при мочеиспускании, чувство дискомфорта, ослабление либидо, общую слабость.

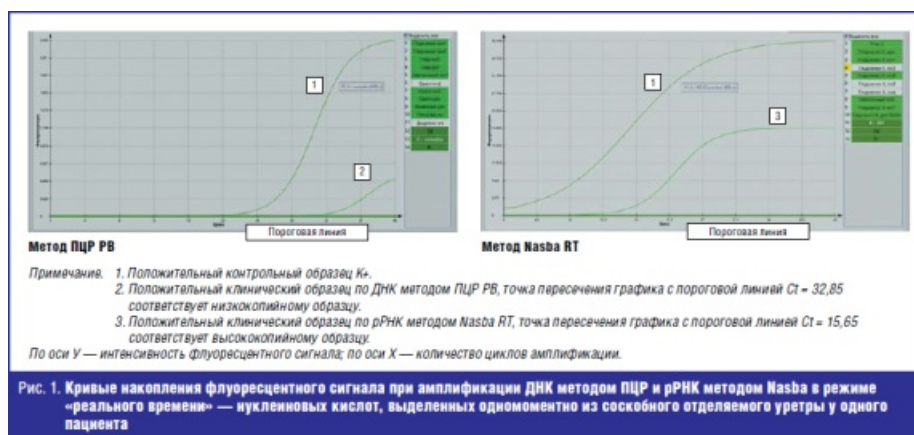
Из анамнеза: начало половой жизни с 18 лет, всего половых партнеров было более 20. Не женат, постоянного полового партнера нет, случайные незащищенные половые контакты не отрицает, средства барьерной профилактики использует нерегулярно. Неоднократно обследовался на ИППП в государственных и частных медицинских учреждениях, в 2015 и 2017 г. выявлены и пролечены хламидийная, уреоплазменная инфекции. Считает себя больным с августа 2018 г., когда после незащищенного полового контакта (через три дня) появились боль, жжение при мочеиспускании, обильные мутные выделения из уретры. Инфекционный статус полового партнера не известен. После заболевания половых контактов не имел. Из результатов обследования, представленных пациентом, — ВИЧ, сифилис, гепатит В и С не обнаружены. В мазке были обнаружены диплококки, выявлены лейкоциты более 100 в поле зрения. Гонококковый уретрит был пролечен доксициклином по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. При проведении контроля излеченности симптомы дискомфорта, жжения в уретре при мочеиспускании сохранялись. Бактериоскопически диплококки не были обнаружены, лейкоциты 10–50 в поле зрения; флора кокковая умеренная, в культуре — скудный рост *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus anginosus*. Пациенту был поставлен диагноз «бактериальный уретрит». Назначено лечение левофлоксацином по 250 мг 1 раз в день 7 дней.

Результаты обследования

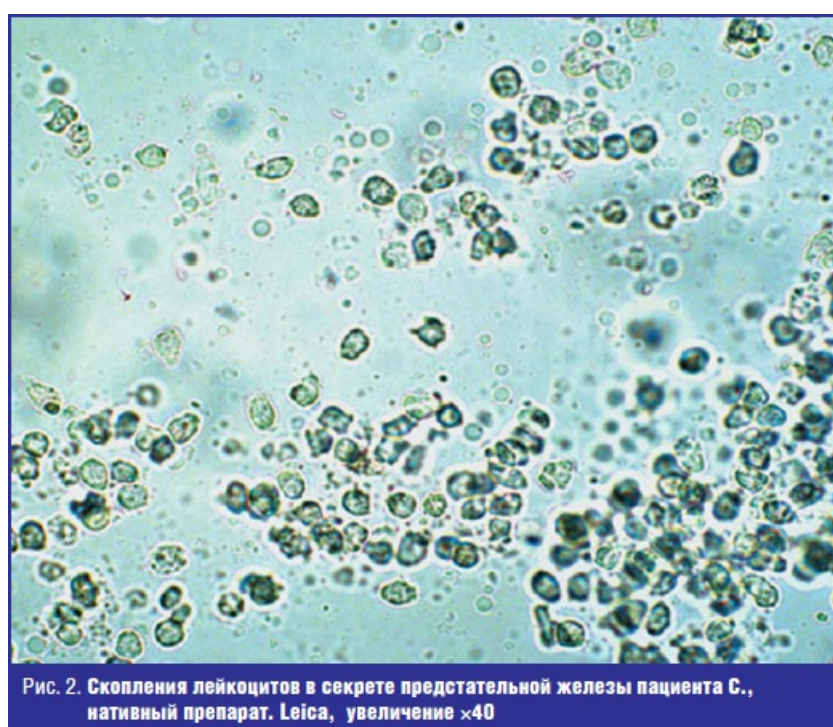
Локальный статус. Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по мужскому типу, головка свободно выходит из-под препуция. Кожа головки полового члена физиологической окраски, высыпаний нет. Губки уретры бледно-розового цвета, не гиперемированы, не отечны. Видимых выделений из уретры нет. Паховые лимфоузлы безболезненны, подвижные, эластичные. Кожа мошонки не изменена. Периаанальная область не изменена.

При ультразвуковом исследовании предстательной железы патологических изменений не выявлено. При пальцевом обследовании — предстательная железа не увеличена, поверхность ровная, гладкая, центральная борозда четко выражена, болезненность отсутствует. Бульбоуретральные железы не пальпируются.

При исследовании иммуноферментным методом на сифилис, иммуноглобулины IgM и IgG — не выявлены; антитела к вирусам иммунодефицита 1-го и 2-го типа (Anti-HIV 1-го, 2-го типа), суммарные антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (Anti-HBc), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусному гепатиту С (Anti-HCV) — не обнаружены. При бактериоскопии отделяемого уретры — клетки плоского эпителия 1–3 в поле зрения, полиморфноядерные лейкоциты 0–1 в поле зрения, флора кокковая скудная. При бактериологическом исследовании отделяемого уретры выделена культура *Staphylococcus hominis*, скудный рост. При молекулярно-биологическом исследовании методом ПЦР РВ соскобного отделяемого уретры выявлена низкокопийная ДНК *N. gonorrhoeae*; сомнительный результат подтвержден методом Nasba положительным высококопийным результатом рРНК *N. gonorrhoeae* (рис. 1). Кроме того, в осадке первой порции мочи выявлена ДНК *N. gonorrhoeae*, что является дополнительным доказательством наличия инфекции в уретре. ДНК *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *T. vaginalis*, ЦМВ, ВГЧ 1-го, 2-го типа в отделяемом уретры не обнаружены.



В секрете предстательной железы обнаружены лейкоциты 40–100 в поле зрения, сниженное количество лецитиновых зерен (рис. 2). При бактериологическом исследовании секрета предстательной железы роста бактерий не выявлено. При молекулярно-биологическом исследовании секрета предстательной железы ДНК *S. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *T. vaginalis*, ЦМВ, ВГЧ 1-го, 2-го типа не обнаружено. ДНК *N. gonorrhoeae* не выявлена, что может быть связано с малой бактериальной нагрузкой и малым количеством анализируемого секрета простаты.



Таким образом, неоднократная терапия гонококковой инфекции с манифестными клиническими проявлениями неэффективными антибактериальными препаратами привела к уменьшению симптомов, снижению бактериальной нагрузки *N. gonorrhoeae*, формированию малосимптомной гонококковой инфекции. Продолжительное инфицирование урогенитального тракта привело к воспалительному процессу в тканях предстательной железы, которое инструментально и мануально еще не определяется.

Описание наблюдения 2

Пациент К., 34 года, образование высшее, работает. В ноябре 2018 г. самостоятельно обратился в консультативно-диагностическое отделение ГБУ СО УрНИИДВИИ с жалобами на эпизодические боли при мочеиспускании, дискомфорт в уредре, появившиеся через 5 дней после случайного незащищенного полового контакта в октябре 2018 г. Обследовался на ИППП методом ПЦР в двух частных медицинских центрах — хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная инфекции не обнаружены. В отношении гонококковой инфекции получены дискордантные результаты: в первом медицинском центре в отделяемом уретры обнаружена ДНК *N. gonorrhoeae*, во втором — отрицательный результат.

Из анамнеза: начало половой жизни с 16 лет, вне брака; общее количество половых партнеров семь, наличие незащищенных случайных половых связей не отрицает. Клинические проявления урогенитальной инфекции, прием антибактериальных препаратов за последние 3 месяца отрицает.

В настоящее время женат, имеет 2 детей. Постоянный половой партнер — супруга 36 лет, образование высшее,

работает. Используемый метод контрацепции — внутриматочная спираль. На ИППП, ВИЧ, сифилис, гепатиты обследована, облигатных и условных патогенов не выявлено. Жалоб со стороны урогенитального тракта не предъявляет.

Результаты обследования

Локальный статус. Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по мужскому типу, головка свободно выходит из-под препуция. Кожа головки полового члена не гиперемирована, высыпаний нет. Губки уретры бледно-розового цвета, не гиперемированы, не отечны. Выделения из уретры слизистые скудные. Паховые лимфоузлы безболезненны, подвижные, эластичные. Кожа мошонки не изменена. Периаанальная область не изменена.

При ультразвуковом исследовании предстательной железы патологических изменений не выявлено. При пальцевом обследовании предстательной железы патологических изменений не выявлено: размеры не увеличены, центральная борозда четко выражена, левая и правая доли симметричны, болезненность отсутствует. Бульбоуретральные железы не пальпируются.

Антитела к вирусам иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов (Anti-HIV 1-го, 2-го типа), суммарные антитела к ядерному антигену гепатита В (Anti-HBc), антитела к вирусному гепатиту С (Anti-HCV), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) — не обнаружены. При обследовании на сифилис — антитела IgM и IgG не выявлены.

При бактериоскопии отделяемого уретры — клетки плоского эпителия 0–1 в поле зрения, полиморфноядерные лейкоциты 0–1 в препарате, слизь в умеренном количестве, флора смешанная умеренная. При микроскопии секрета предстательной железы — единичные эпителиальные клетки, лейкоциты, лецитиновые зерна единичные в поле зрения. При бактериологическом исследовании отделяемого уретры — скудный рост *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium glucuronolyticum*. При бактериологическом исследовании секрета предстательной железы роста бактерий не выявлено. Методом ПЦР отделяемого из уретры — выявлена низкокопийная ДНК *N. gonorrhoeae*, положительный результат ПЦР РВ подтвержден методом Nasba, положительным результатом рРНК *N. gonorrhoeae*. Дополнительно методом ПЦР исследована первая порция утренней мочи, в которой выявлена низкокопийная ДНК *N. gonorrhoeae*.

При молекулярно-биологическом исследовании отделяемого уретры и секрета предстательной железы ДНК *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp., ДНК ЦМВ, ВГЧ 1-го, 2-го типа — не обнаружены.

Таким образом, у пациента без манифестных проявлений уретрита в анамнезе была диагностирована малосимптомная гонококковая инфекция, которая могла быть передана при незащищенном случайном контакте от партнерши без клинических проявлений заболевания.

Заключение

В клинко-лабораторном наблюдении представлены случаи малосимптомной гонококковой инфекции у мужчин, диагностика которой затруднена бактериоскопическим и культуральными методами. При исследовании методом ПЦР РВ была выявлена низкокопийная ДНК *N. gonorrhoeae*, результат был подтвержден методом с альтернативной мишенью Nasba RT, высококопийной рРНК, а также исследованием другого клинического материала (осадка первой порции мочи).

Выявление этиологического агента позволило установить диагноз и рекомендовать адекватную терапию гонококковой инфекции цефтриаксоном по схеме — 1 грамм внутримышечно каждые 24 часа в течение 14 дней. При контроле излеченности через месяц наблюдалось стойкое исчезновение субъективных симптомов уретрита, нормализация клеточного состава секрета предстательной железы, эрадикация ДНК и рРНК *N. gonorrhoeae* в соскобном отделяемом уретры, моче.

Литература

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи. Статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2008–2017.
2. Farley T. A., Cohen D. A., Elkins W. Asymptomatic sexually transmitted diseases: the case for screening // *Prev. Med.* 2003. Apr; 36 (4): 502–509.
3. Da Silva G. A. R., de Sá Neves Motta H. L., de Souza E. F. A., Cardoso P. A. N. M., Pilotto J. H., Eyer-Silva W. A., Ribeiro L. C. P., dos Santos M. S., de Azevedo M. C. V. M., da Cunha Pinto J. F., Motta R. N., de Almeida Ferry F. R. Prevalence of asymptomatic urethritis by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* and associated risk factors among males living with HIV-1 // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018; 60: e11. Published online 2018 Mar 8. <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201860011>.
4. Budkaew J., Chumworathayi B., Pientong C., Ekalaksananan T. Conventional culture versus nucleic acid amplification tests for screening of urethral *Neisseria gonorrhoea* infection among asymptomatic men who have sex with men.

Pragmatic and Observational Research. 2017; 8: P. 167–173. Published online 2017 Sep 1. doi: 10.2147/POR.S137377.

5. Priest D., Ong J. J., Chow E. P. F., Tabrizi S., Phillips S., Bissessor M., Fairley C. K., Bradshaw C. S., Read T. R. H., Garland S., Chen M. Neisseria gonorrhoeae DNA bacterial load in men with symptomatic and asymptomatic gonococcal urethritis. Sex // Transm. Infect. 2017, Nov; 93 (7): 478–481. DOI: 10.1136/sextrans-2016–052950. Epub 2017 Feb 1.
6. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
7. Справочно-информационное издание «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики». ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, М., 2018.

Н. А. Герасимова¹, кандидат биологических наук

Н. П. Евстигнеева, доктор медицинских наук

Ю. Н. Грекова, доктор медицинских наук

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Скидан, кандидат медицинских наук

А. П. Горбунов, кандидат медицинских наук

Ю. А. Медведева

Д. В. Орехов

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

¹ Контактная информация: ngerasimova2010@gmail.com

Вопросы диагностики гонококковой инфекции урогенитального тракта при малосимптомном течении. Клинико-лабораторное наблюдение/ Н. А. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, Ю. Н. Грекова, Н. В. Зильберберг, Н. И. Скидан, А. П. Горбунов, Ю. А. Медведева, Д. В. Орехов

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 56-59

Теги: мужчины, уретрит, зуд, выделения