

<https://doi.org/10.25208/vdv1317>



Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра

© Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Обобщен опыт реализации российской программы по изучению устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам (RU-GASP). Изложена хронология научно обоснованной актуализации федеральных клинических рекомендаций по ведению гонококковой инфекции. Представлены обоснования для исключения пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов из схем терапии гонококковой инфекции, а также описана динамика последующего изменения чувствительности *N. gonorrhoeae* к данным группам антимикробных препаратов. Приведены современные схемы монотерапии гонококковой инфекции с использованием цефалоспоринов III поколения и хронология повышения их рекомендуемых дозировок. Охарактеризованы возможности и ограничения использования спектиномицина как альтернативного препарата для терапии гонококковой инфекции. Обсуждены причины отсутствия азитромицина в российских схемах терапии гонококковой инфекции, контрастирующего с международным опытом использования данного антибиотика. На основе современных данных о продолжающемся распространении генетических детерминант антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* сформированы предложения по совершенствованию протоколов программы RU-GASP и выбору средств для этиотропной терапии гонококковой инфекции.

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*, лекарственная устойчивость, антимикробные препараты.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована при финансовом обеспечении Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 056-00102-22-00 от 11.01.2022.

Для цитирования: Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г. Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):15–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1317>



Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow

© Alexey A. Kubanov, Victoria S. Solomka, Margarita R. Rakhmatulina, Dmitry G. Deryabin*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

Implementation of the Russian version of Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (RU-GASP) in XXI century is summarized. The chronology of evidence-based updating of national clinical guidelines for the gonococcal infection management is outlined. The reasons for penicillins, tetracyclines, and fluoroquinolones excluding from gonococcal infection treatment regimens is presented, and the dynamics of subsequent changes in the sensitivity of *N. gonorrhoeae* to these antimicrobials is described. The modern schemes of monotherapy of gonococcal infection with third generation cephalosporins and the chronology of increasing their recommended doses are presented. The spectinomycin indications and restrictions for alternative treatment of the gonococcal infection are characterized. The absence of azithromycin in Russian gonococcal infection guideline versus international experience of this antibiotic usage is discussed. Based on current data on the ongoing spread of antimicrobial resistance genetic determinants in *N. gonorrhoeae*, proposals have been made to improve the RU-GASP protocols and to select drugs for the modern gonococcal infection etiotropic therapy.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*, drug resistance, antimicrobials.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the research was carried out with the financial support of the Russian Ministry of Health under state assignment № 056-00102-22-00 dated 11.01.2022

For citation: Kubanov AA, Solomka VS, Rakhmatulina MR, Deryabin DG. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):15–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1317>



Введение

Гонококковая инфекция является одним из наиболее древних венерических заболеваний, описанным римским медиком и философом греческого происхождения Клавдием Галеном еще за 200 лет до нашей эры. В свою очередь, инфекционная природа данного заболевания впервые была установлена в 1878 г. немецким врачом Альбертом Людвигом Сигизмундом Нейссером, признанием заслуг которого стало обозначение этиологического агента гонококковой инфекции как *Neisseriae gonorrhoeae*.

Вводимая в действие с 1 января 2022 г. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) сохраняет за гонореей статус инфекции, передаваемой половым путем (ИППП), с выделением внутри нее вариантов «Гонококковая инфекция мочеполовой системы» (1B00), «Гонококковый пельвиоперитонит» (1B01), «Гонококковая инфекция других локализаций» (1B02), «Диссеминированная гонококковая инфекция» (1B03) и «Гонококковая инфекция, неуточненная» (1B0Z).

Актуальность гонококковой инфекции для современной глобальной системы общественного здравоохранения определяется сразу несколькими важными аспектами, среди которых следует назвать сохранение высокого уровня заболеваемости, преимущественное распространение среди лиц репродуктивного возраста с выраженным негативным воздействием на фертильность, повышение риска ко-инфицирования другими ИППП, отсутствие средств специфической профилактики, а также прогрессирующая устойчивость *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. Отражением этого явился тот факт, что в принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) «Глобальной стратегии сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, 2016–2021» [1] гонорея указывается в качестве одного из трех наиболее важных ИППП, борьба с которыми требует неотложных и согласованных действий на межгосударственном уровне.

Особую обеспокоенность вызывает быстрое развитие устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, применяемым для этиотропного лечения гонококковой инфекции, в результате чего каждый из них через 10–20 лет интенсивного использования утрачивает свою терапевтическую эффективность [2]. В отсутствие признанных препаратов резерва мир вплотную подошел к «красной линии», за которой известные средства терапии гонококковой инфекции могут оказаться бесполезными, а само данное заболевание может перейти в статус потенциально неизлечимого ИППП, что в англоязычной литературе характеризуется термином “untreatable gonorrhoea” [3].

Целью настоящего обзора явился анализ основных тенденций изменения антибиотикорезистентности российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* в XXI в., обсуждение определяемого этим выбора средств этиотропной терапии гонококковой инфекции, а также сравнение российского и международного опыта решения данной проблемы.

Разнообразие средств терапии гонококковой инфекции в начале XXI в.

В 2001–2003 гг. рекомендуемые в Российской Федерации средства лечения гонококковой инфекции

характеризовались существенным разнообразием, включая большинство antimикробных препаратов, на протяжении нескольких десятков лет уже используемых для этиотропной терапии данного заболевания. Так, утвержденный в 2003 г. протокол ведения больных с гонококковой инфекцией [4] допускал использование пенициллинов (Бензилпенициллин натриевая и калиевая соли — начальная доза 60 000 ЕД внутримышечно, последующие по 40 000 ЕД каждые 3 часа, на курс лечения 3 400 000 ЕД), фторхинолонов (Ципрофлоксацин — 500 мг перорально однократно или Офлоксацин — 400 мг перорально однократно), а также цефалоспорины III поколения Цефтриаксона (250 мг внутримышечно однократно) и аминоциклического антибиотика Спектиномицина (2,0 г внутримышечно однократно). В свою очередь, для лечения гонококкового конъюнктивита, наряду с Цефтриаксоном (внутримышечно однократно в дозе 1,0 г), допускалось использование 1% тетрациклиновой или 0,5% эритромициновой глазных мазей. И хотя указываемый для Бензилпенициллина, Тетрациклина и Эритромицина уровень убедительности доказательства в цитируемом документе обозначался как «С» (ретроспективные сравнительные исследования; исследования на ограниченном числе больных или отдельных больных без контрольной группы; личный неформализованный опыт экспертов), формальная возможность их клинического применения продолжала сохраняться.

В то же время использование подобных схем терапии отнюдь не всегда приводило к этиологическому и клиническому излечению гонококковой инфекции, причинами чего назывались изменчивость возбудителя, сопутствующая иммунопатология или микст-инфекция, недооценка методов местного воздействия [5], а предлагаемым решением — повторное лечение антибиотиком другой группы, предпочтительно — после определения чувствительности конкретного клинического изолята *N. gonorrhoeae* к нескольким antimикробным препаратам.

Критический анализ сложившейся ситуации был представлен в обзоре одного из соавторов настоящей статьи [6], обобщающем российский и международный опыт лечения гонококковой инфекции, отраженный в действующих на тот момент международных (ВОЗ), европейских и американских гайдлайнах. При этом одним из важных выводов проведенного анализа явилась констатация необходимости создания в Российской Федерации национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, призванной с учетом актуальных региональных данных определять адекватные режимы основной и альтернативной терапии гонококковой инфекции.

Программа слежения за чувствительностью *N. gonorrhoeae* к antimикробным препаратам

Известным инструментом мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* является иницированная ВОЗ международная программа GASP (от англ. — Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) [7], реализация которой предусматривает сбор и стандартизованное тестирование уровня чувствительности возбудителя к определенному кругу antimикробных препаратов. На данном основании в каждой из стран-участниц проводится обоснованное

определение препарата выбора для эмпирической терапии гонококковой инфекции, критерием которого является его активность *in vitro* в отношении не менее чем 95% клинических изолятов *N. gonorrhoeae*.

По инициативе академика РАН А. А. Кубановой российская версия подобной программы, упоминаемая в научной литературе под названием RU-GASP, инициирована с 2004 г. Для ее практической реализации был разработан пакет «Стандартных операционных процедур» (СОП), детально описывающих методы первичного выделения, идентификации и транспортировки клинических изолятов *N. gonorrhoeae* из регионов-участников, а также релевантные методы определения их чувствительности к антимикробным препаратам (таблица). При решении ряда вопросов, связанных с проведением молекулярного типирования *N. gonorrhoeae* и интерпретацией полученных данных, использовались международно признаваемые протоколы, что обеспечило полную согласуемость результатов российской и глобальной программ мониторинга [8].

С 2005 г. Российская Федерация стабильно входит в число 67 государств мира, предоставляющих информацию об уровне устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, используемую при подготовке соответствующих аналитических отчетов ВОЗ [9], оставаясь единственным государством СНГ, где эта работа ведется на непрерывной основе. За этот период было собрано и проанализировано 5847 клинических изолятов, поступивших из медицинских организаций дерматовенерологического профиля 40 субъектов Российской Федерации, а полученные результаты использованы для регулярной (не реже одного раза в 2 года) актуализации клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией, разрабатываемых Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК).

Пенициллины, тетрациклины и фторхинолоны: не рекомендованы для терапии гонококковой инфекции с 2006 г.

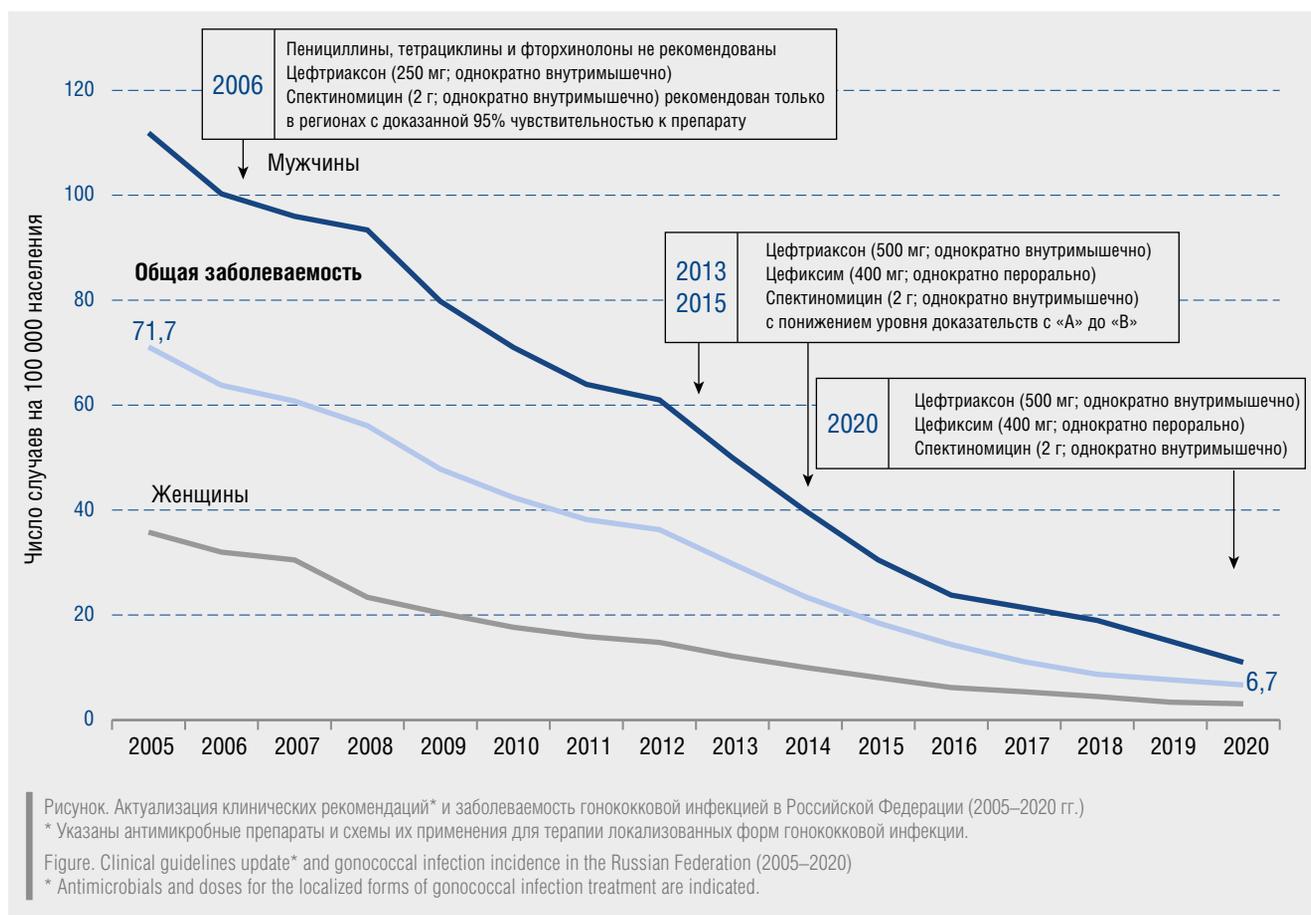
Первые результаты мониторинга (2005–2006 гг.) [10] оказались шокирующими: 50%, 70% и 77% проанализированных клинических изолятов *N. gonorrhoeae* характеризовались сниженной чувствительностью или полной устойчивостью к Пенициллину G, Тетрациклину и Ципрофлоксацину, включенным в исследование в качестве типичных представителей соответствующих групп антимикробных препаратов. При этом материальной основой столь низкой чувствительности являлось широкое распространение генетических детерминант антибиотикорезистентности, в первую очередь — мутаций в генах-мишенях для антимикробных препаратов: *penA* и *ponA* (пенициллины), *rpsJ* (тетрациклины), *gyrA* и *parC* (фторхинолоны), дополняемых присутствием плазмидных генов *bla(TEM-1)* и *tet(M)* [11].

Полученные данные явились основанием для коренного пересмотра арсенала средств терапии гонококковой инфекции. В клинических рекомендациях 2006 г. [12] констатирована однонаправленная тенденция роста устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, вследствие чего эти группы антимикробных препаратов более не рекомендованы для эмпирической терапии гонококковой инфекции (рисунок).

Продолжение анализа антибиотикорезистентности российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* в 2007–2008 гг. [13] и 2009–2012 гг. [14] подтверждало высокий уровень их устойчивости к названным группам антимикробных препаратов. В то же время их исключение из схем терапии гонококковой инфекции предотвратило дальнейшую селекцию резистентных клонов, а после, с 2010 г., сформировался устойчивый тренд на постепенное восстановление чувствительности *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам

Таблица. Методологическое обеспечение программы RU-GASP
Table. RU-GASP stages and methodology

Этапы	Исполнители	Содержание этапов	Нормативные документы и источники информации
1	Учреждения дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации	Получение клинического материала у пациентов с подозрением на гонококковую инфекцию	СОП № 002/04 ГОН
2		Выделение и первичная идентификация <i>N. gonorrhoeae</i>	СОП № 003/04 ГОН СОП № 004/04 ГОН
3		Хранение и транспортировка <i>N. gonorrhoeae</i> в условиях «холодовой цепи»	СОП № 001/03 ГОН
4	ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России	Верификация <i>N. gonorrhoeae</i> , поступивших из субъектов Российской Федерации	СОП № 003/04 ГОН СОП № 004/04 ГОН СОП № 005/04 ГОН
5		Определение чувствительности <i>N. gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам	СОП № 006/03 ГОН
6		Определение генетических детерминант резистентности <i>N. gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам	СОП № 007/01 ГОН СОП № 008/01 ГОН
7		Молекулярное типирование <i>N. gonorrhoeae</i>	www.ng-mast.net
8		Анализ результатов с использованием многомерных статистических методов	www.who.int
9		Актуализация клинических рекомендаций; представление данных для профессионального сообщества	www.cnikvi.ru; AMR.map



и фторхинолонам. В нашем сравнительном исследовании 2005 и 2016 гг. [15] эта тенденция получила еще одно подтверждение, причиной чего была названа постепенная элиминация генетических детерминант резистентности D345a в гене *penA*, L421P в гене *ponA*, V57M в гене *gpsJ*, S91Y и D95G в гене *gyrA*. В результате этого доля клинических изолятов с «диким» генотипом возросла с 11,7% в 2005 г. до 30,3% в 2016 г.

Указанные обстоятельства формируют перспективу возможного возвращения пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов в арсенал средств борьбы с гонококковой инфекцией, так как при сохранении существующих тенденций достижение 95% чувствительности *N. gonorrhoeae* к данным antimicrobials препаратам может произойти уже в диапазоне 2036–2038 гг. В то же время существенным ограничением для этого является сохранение в российской популяции около 5% возбудителей гонококковой инфекции с плазмидными детерминантами резистентности *bla(TEM-1)* [16] и *tet(M)* [17], при «горизонтальном» механизме распространения способных вновь быстро сдвинуть уровень устойчивости к пенициллинам и тетрациклинам в сторону очень высоких значений.

Цефалоспорины, аминоциклитолы и макролиды как современные средства терапии гонококковой инфекции: реализованный и нереализованный потенциал

Исследование российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* в 2005–2006 гг. [10] и последующий период 2007–2008 гг. [13] показало их 100% чувствитель-

ность к цефалоспорино III поколения — Цефтриаксону. Полученный результат явился основанием для позиционирования Цефтриаксона в качестве препарата выбора для терапии гонококковой инфекции [12]: при лечении ее локализованных форм и гонококкового фарингита — в дозе 250 мг однократно внутримышечно; при лечении гонококкового конъюнктивита — 1,0 г однократно внутримышечно; при лечении гонококковой инфекции с системными проявлениями — 1,0 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 часа в течение 14 дней (рисунок). Еще одним цефалоспорином III поколения, упоминаемым в клинических рекомендациях 2006 г., был Цефотаксим — для терапии гонококковой инфекции с системными проявлениями в дозе 1,0 г внутривенно каждые 8 часов в течение 14 дней.

Продолжение мониторинга в 2009–2012 гг. [14] с оценкой полученных данных в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution, США) сохраняло характеристику всех российских клинических изолятов как чувствительных к Цефтриаксону ($S \leq 0,25$ мг/л). В то же время использование более «мягких» критериев EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) оценивало 2,7% от всех проанализированных изолятов как резистентные ($R > 0,125$ мг/л). На данном основании в актуализированной версии клинических рекомендаций 2015 г. доза Цефтриаксона для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта, гонококкового фарингита и гонококковой инфекции аноректальной области была удвоена — до 500 мг внутримышечно

однократно [18]. Тогда же в соответствии с действующими на тот момент международными рекомендациями [19] в схемы этиотропной терапии неосложненной гонококковой инфекции введен пероральный цефалоспориин III поколения — Цефиксим (400 мг однократно).

Вплоть до 2016–2017 гг. доля российских клинических изолятов, демонстрирующих чувствительность к Цефтриаксону, находилась на очень высоком уровне (99–100%) [15], а случаи неэффективности его использования в Российской Федерации не описывались, что сохраняло оценку цефалоспоринов III поколения как препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции.

Другой важной задачей стал поиск альтернативного препарата для терапии гонококковой инфекции, предназначенного для использования у пациентов с аллергией на цефалоспорины. При его определении российские клинические изоляты *N. gonorrhoeae* были проанализированы на чувствительность к Спектиномицину, в исследовании 2005–2006 гг. [10] показавшему активность в отношении более чем 95% тестированных культур. Однако в ряде субъектов Российской Федерации этот показатель оказывался существенно ниже, что явилось основанием для дифференцированных рекомендаций по использованию данного антибиотика с учетом регионального профиля резистентности [12]. В большинстве федеральных округов для лечения локализованной гонококковой инфекции Спектиномицин был рекомендован в дозе 2,0 г однократно внутримышечно; для лечения гонококковой инфекции с системными проявлениями — в дозе 2,0 г внутримышечно каждые 12 ч в течение 14 дней.

Исследования 2007–2012 гг. [13, 14] свидетельствовали о дальнейшем росте устойчивости к Спектиномицину с максимумом 11,6% резистентных культур. При этом у ряда российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* природа подобной устойчивости была объяснена мутацией в гене *rpsE*, ведущей к аминокислотной замене Thr-24→Pro в кодируемом им рибосомальном белке S5 [21], а у большинства определялась неспецифическими механизмами: точечными мутациями в гене *porB*, нарушающими поступление антибиотика через соответствующий белок-порин, и делецией в промоторе гена *mtrR*, активизирующей эффлюкс антибиотика из бактериальной клетки.

В отсутствие иного кандидатного препарата для альтернативной терапии гонококковой инфекции рекомендации по использованию Спектиномицина были сохранены с понижением их силы с «А» до «В» [18], что сопровождалось обсуждением данного вопроса в профессиональном сообществе. Принятые меры по ограничению оборота Спектиномицина в совокупности с его временной недоступностью в аптечных сетях дали свои результаты: в течение нескольких лет чувствительность к данному антибиотику полностью восстановилась [15], на основании чего Спектиномицин продолжает упоминаться в действующей версии клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией, разработанной РОДВК совместно с Российским обществом акушеров-гинекологов [20].

Еще одним антимикробным препаратом, включенным в программу RU-GASP с 2007 г., являлся макролидный антибиотик Азитромицин. При этом интерес к данному препарату определялся международным опытом его использования в схемах терапии гонокок-

ковой инфекции [19], предусматривающих комбинированное назначение Цефтриаксона и Азитромицина в дозах 1,0–2,0 г. Согласно экспертным оценкам, целесообразность совместного использования этих антибиотиков определяется повышением эффективности терапии гонококковой инфекции, снижением вероятности дальнейшего развития устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, а также эрадикацией другого наиболее часто выявляемого возбудителя ИППП — *Chlamydia trachomatis*, типично встречающегося в составе микст-инфекции.

Первые результаты проведенного анализа показали достаточно низкую долю российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae*, проявляющих устойчивость к Азитромицину: 2,3% в 2007 г. и 0,4% в 2008 г. [13]. Однако в последующие годы этот показатель начал резко расти с достижением максимума в 2011 г., когда устойчивость к данному антибиотику была детектирована у 17,0% исследованных клинических изолятов [14]. И хотя в дальнейшем при исследовании чувствительности *N. gonorrhoeae* к Азитромицину наметилась обратная тенденция [15], достигнутые значения все еще оказывались существенно ниже рекомендуемого ВОЗ порогового значения 95%. В результате ни в одной из версий клинических рекомендаций Азитромицин не был рекомендован в качестве возможного средства эмпирической терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации.

Новый вызов: развитие устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефалоспорином III поколения

В 2003 г. в Японии был описан необычный клон *N. gonorrhoeae* [22], особенностью которого являлась существенная перестройка гена *penA*, в результате гомологичной рекомбинации с одним из комменсальных видов рода *Neisseria* приобретшего «мозаичную» структуру с более чем 70 аминокислотными заменами в кодируемом белке PBP2, что заметно снижало его аффинность к цефалоспорином III поколения. В соответствии с системами молекулярного типирования NG-MAST (от англ. — *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing) и MLST (от англ. — multilocus sequence typing) данный клон был обозначен как NG-MAST 1407 / MLST1901.

В последующие годы *N. gonorrhoeae* NG-MAST 1407 / MLST1901 получил глобальное распространение, явившись причиной целого ряда случаев неэффективного лечения гонококковой инфекции с использованием цефалоспоринов [3]. При этом большинство подобных случаев при урогенитальной гонорее было связано с отсутствием терапевтического эффекта перорального препарата Цефиксима [23, 24], в то время как неэффективность инъекционных препаратов Цефтриаксона и Цефотаксима (каждый в дозе 500 мг однократно внутримышечно) описана при лечении гонококкового фарингита [25].

В 2012–2015 гг. данный клон начал спорадически регистрироваться в Российской Федерации [26], где был углубленно проанализирован с использованием методов секвенирования нового поколения [27]. Полученные данные подтвердили «мозаичную» структуру гена *penA*, дополняемую точечными мутациями в генах *porB* и *mtrR*, что в совокупности существенно снижало чувствительность гонококков к цефалоспорином III поколения. Кроме того, в их геномах был обнаружен

значительный спектр мутаций в генах *ponB*, *rpsJ*, *gyrA* и *parC*, определяющих устойчивость к пенициллину, тетрациклину и фторхинолонам.

Ответом на глобальное распространение подобных вариантов *N. gonorrhoeae*, в соответствии с принятой терминологией обозначаемых как «мультирезистентные» (устойчивые к трем антибиотикам) и «экстрарезистентные» (устойчивые к четырем и более лекарственным препаратам), стал принятый ВОЗ план действий по борьбе с устойчивостью гонококков к антимикробным препаратам [28]. 27 февраля 2017 г. ВОЗ опубликовала перечень из 12 бактериальных патогенов, представляющих наибольшую угрозу для мировой системы здравоохранения, где приоритет *N. gonorrhoeae* указан как «высокий», а в качестве ключевой причины этого названа растущая устойчивость данного возбудителя к цефалоспорином III поколения [29].

Неотложные меры по борьбе с устойчивостью *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам

Наряду с совершенствованием профилактики, диагностики и эпидемиологического надзора за гонококковой инфекцией важнейшими элементами плана ВОЗ являются динамическая актуализация схем терапии данного заболевания с использованием известных антибиотиков, а также поиск новых средств лечения данного заболевания [28].

В данном контексте при следующей актуализации клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией с учетом продолжающегося распространения *N. gonorrhoeae* с «мозаичным» аллелем гена *penA* (в Российской Федерации в 2018–2020 гг. доля подобных культур составила 2% от общего количества проанализированных клинических изолятов) представляется возможным повышение однократной дозы Цефтриаксона для лечения гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез, гонококкового фарингита и гонококковой инфекции аноректальной области с 500 мг до 1,0 г. Одновременно, с учетом многочисленных международных сообщений о неудачах лечения гонококковой инфекции с использованием Цефиксима, а также невозможности увеличения его дозировки из-за частых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, данный препарат целесообразно исключить из перечня средств эмпирической терапии данного заболевания.

Нуждается в обсуждении и практика альтернативной терапии гонококковой инфекции с использованием Спектиномицина, а также возможность введения в клинические рекомендации близкого с ним по механизму действия аминогликозидного антибиотика Гентамицина. При этом последний уже упоминается в обновленной версии Европейского гайдлайна по диагностике и терапии гонореи у взрослых [30], где у пациентов с выраженной аллергической реакцией на цефалоспорины его рекомендуемая доза составляет 240 мг однократно внутримышечно в сочетании с пероральным приемом 2,0 г Азитромицина.

Все большую актуальность приобретает поиск препарата резерва в случаях устойчивости возбудителя го-

нококковой инфекции к цефалоспорином III поколения. Цитируемый выше Европейский гайдлайн рекомендует для этих целей антибиотик из группы карбапенемов — Эртапенем (1,0 г однократно внутримышечно в течение трех дней), что базируется на немногочисленных положительных примерах его использования по соответствующим показаниям [31].

В то же время простое копирование международного опыта по обсуждаемой проблеме представляется преждевременным. Ключевым условием для решения данного вопроса является анализ уровня чувствительности российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* к Гентамицину и Эртапенему, для чего названные антимикробные препараты рекомендуются к включению в протоколы программы RU-GASP с 2022 г.

Заключение

Возбудитель гонококковой инфекции — *Neisseriae gonorrhoeae* — является одним из бактериальных патогенов, сформировавшим множественную устойчивость к большинству известных антимикробных препаратов. С целью обоснованного выбора средств и схем этиотропной терапии данного заболевания в Российской Федерации реализуется программа RU-GASP, результаты которой используются для последовательной актуализации клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией с использованием препаратов, еще сохраняющих свою активность против российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae*.

На основании полученных данных о выраженной устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину и фторхинолонам они не рекомендованы для эмпирической терапии гонококковой инфекции. При этом ограничение их оборота позволило избежать дальнейшего роста антибиотикорезистентности и даже добиться частичного восстановления чувствительности российской популяции гонококков к названным группам антимикробных препаратов. Одновременно результаты программы RU-GASP в качестве препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции определили цефалоспорины III поколения (Цефтриаксон, Цефотаксим, Цефиксим), а в качестве альтернативного препарата — аминоциклитольный антибиотик Спектиномицин. Последовательная актуализация тактики их применения в Российской Федерации позволила избежать случаев неэффективной терапии гонококковой инфекции, что сопровождалось устойчивым, более чем десятикратным снижением заболеваемости: с 71,7 случая на 100 тыс. населения в 2005 г. до 6,7 случая на 100 тыс. населения в 2020 г. (рисунок).

Продолжающаяся эволюция молекулярных механизмов антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* диктует необходимость продолжения программы RU-GASP с модификацией (расширением) перечня тестируемых антимикробных препаратов. В свою очередь, совокупность новых данных, полученных при реализации программы RU-GASP в 2018–2020 гг., формирует основу для очередной актуализации клинических рекомендаций, уточняющих средства и схемы терапии гонококковой инфекции с учетом развивающейся устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефалоспорином III поколения. ■

Литература/References

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, 2016–2021 гг. ВОЗ; 2016. [Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021] (Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru/>)
2. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):587–613. doi:10.1128/CMR.00010-14
3. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol.* 2012;7(12):1401–1422. doi: 10.2217/fmb.12.117
4. Приказ Минздрава РФ от 20.08.2003 № 415 «Об утверждении протокола ведения больных “Гонококковая инфекция”». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 415 dated 08/20/2003 “On approval of the protocol for the management of patients with Gonococcal infection” (In Russ.)]
5. Меликянц И.Г., Волков В.М. Гонорея у женщин. *Русский медицинский журнал.* 1999;3:4. [Melikyants IG, Volkov VM. Gonorrhoea in women. *Russian Medical Journal.*1999;3:4 (In Russ.)] (https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Gonoreya_u_gzhenshin/)
6. Кубанова А.А., Сехин С.В., Якушин С.Б., Кубанов А.А. Антибактериальная терапия гонореи в свете последних международных рекомендаций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2002;4(4):364–378. [Kubanov AA, Sekhin SV, Yakushin SB, Kubanov AA. Antimicrobial therapy of gonococcal infections according to recent international guidelines. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapiya.* 2002;4(4):364–378 (In Russ.)]
7. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon J-AR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med.* 2017;14(7): e1002344. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002344>
8. Unemo M, Ison CA, Cole M, Spiteri G, van de Laar M, Khotenashvili L. Gonorrhoea and gonococcal antimicrobial resistance surveillance networks in the WHO European region, including the independent countries of the former Soviet Union. *Sex Transm Infect.* 2013;89(Suppl 4):42–46.
9. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 61 p. (available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277258/9789241565691-eng.pdf?ua=1>)
10. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Pripitnevich T, Vachnina T, Al-Khafaji N, Polevshikova S, Solomka V, Domeika M, Unemo M. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005–2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect.* 2008;84(4):285–289. doi: 10.1136/sti.2007.029033
11. Iliina EN, Vereshchagin VA, Borovskaya AD, Malakhova MV, Sidorenko SV, Al-Khafaji NC, Kubanova AA, Govorun VM. Relation between genetic markers of drug resistance and susceptibility profile of clinical *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):2175–2182. doi: 10.1128/AAC.01420-07
12. Современные методы терапии гонококковой инфекции с учетом регионального профиля резистентности гонококка к антибактериальным препаратам. *Клинические рекомендации.* Москва, 2006. [Modern methods of gonococcal infection therapy taking into account the regional profile of gonococcal resistance to antibacterial drugs. *Clinical recommendations.* Moscow. 2006 (In Russ.)] (доступно на <https://pandia.ru/text/77/373/33127.php>)
13. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Lesnaya I, Polevshikova S, Solomka V, Bukanov N, Domeika M, Unemo M. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Euro Surveill.* 2010;15(14):19533.
14. Kubanova A, Kubanov A, Frigo N, Solomka V, Semina V, Vorobyev D, Khairullin R, Unemo M. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009–2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012. *BMC Infect Dis.* 2014;14:342. doi: 10.1186/1471-2334-14-342
15. Kubanov A, Solomka V, Plakhova X, Chestkov A, Petrova N, Shaskolskiy B, Dementieva E, Leinsoo A, Gryadunov D, Deryabin D. Summary and Trends of the Russian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, 2005 to 2016. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6):e02024-18. doi: 10.1128/JCM.02024-18
16. Shaskolskiy B, Dementieva E, Kandinov I, Filippova M, Petrova N, Plakhova X, Chestkov A, Kubanov A, Deryabin D, Gryadunov D. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to beta-lactam antibiotics (benzylpenicillin and ceftriaxone) in Russia, 2015–2017. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220339. doi: 10.1371/journal.pone.0220339
17. Shaskolskiy B, Dementieva E, Leinsoo A, Petrova N, Chestkov A, Kubanov A, Deryabin D, Gryadunov D. Tetracycline resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Russia, 2015–2017. *Infect Genet Evol.* 2018;63:236-242. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.003
18. Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Соломка В.С. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гонококковой инфекцией. М., РОДВК, 2015. [Rakhmatulina MR, Sokolovskiy EV, Solomka VS. Federal clinical guidelines for the management of patients with gonococcal infection. Moscow, RODVK, 2015 (In Russ.)] (доступно на https://www.ismos.ru/guidelines/doc/gonokokkovaja_infektsija.pdf)
19. Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;91(2):41–48. [Rakhmatulina MR. Gonococcal infection: diagnostics and therapy tactics according to russian and foreign clinical recommendations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;91(2):41–48 (In Russ.)]
20. Гонококковая инфекция. Клинические рекомендации. Одобрены на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации. (Протокол № 43/2-3-4 от 10.12.2020) [Gonococcal infection. Clinical recommendations. Approved at the meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol № 43/2-3-4 dated 10.12.2020) (In Russ.)] (доступно на https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/218_1)
21. Iliina EN, Malakhova MV, Bodoev IN, Oparina NY, Filimonova AV, Govorun VM. Mutation in ribosomal protein S5 leads to spectinomycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol.* 2013;4:186. doi: 10.3389/fmicb.2013.00186
22. Shimuta K, Watanabe Y, Nakayama Si, et al. Emergence and evolution of internationally disseminated cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clones from 1995 to 2005 in Japan. *BMC Infect Dis* 15, 378 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1110-x>
23. Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* Treatment Failure and Susceptibility to Cefixime in Toronto, Canada. *JAMA.* 2013;309(2):163–170. doi:10.1001/jama.2012.176575
24. Lewis DA, Srruttan C, Müller EE, Golparian D, Gumedde L, Fick D, de Wet J, Maseko V, Coetzee J, Unemo M. Phenotypic and genetic characterization of the first two cases of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in South Africa and association with cefixime treatment failure. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(6):1267–1270. doi: 10.1093/jac/dkt034
25. Golparian D, Ohlsson A, Janson H, Lidbrink P, Richtner T, Ekelund O, Fredlund H, Unemo M. Four treatment failures of pharyngeal gonorrhoea with ceftriaxone (500 mg) or cefotaxime (500 mg), Sweden, 2013 and 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(30):20862. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.30.20862

26. Kubanov A, Vorobyev D, Chestkov A, Leinsoo A, Shaskolskiy B, Dementieva E, Solomka V, Plakhova X, Gryadunov D, Deryabin D. Molecular epidemiology of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Russia (Current Status, 2015). *BMC Infect Dis*. 2016;16:389. doi: 10.1186/s12879-016-1688-7

27. Кубанов А.А., Рунина А.В., Честков А.В., Кудрявцева А.В., Пеков Ю.А., Корвиго И.О., Дерябин Д.Г. Полногеномное секвенирование российских штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, отнесенных к генотипу ST 1407. *Acta Naturae*. 2018;10(3):68-76. [Kubanov AA, Runina AV, Chestkov AV, Kudryavtseva AV, Pekov YA, Korvigo IO, Deryabin DG. Whole-genome sequencing of russian *Neisseria gonorrhoeae* isolates related to ST 1407 genogroup. *Acta Naturae*. 2018;10(3):68-76 (In Russ.)] doi: 10.32607/20758251-2018-10-3-68-76

28. WHO, Department of Reproductive Health and Research Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501

29. WHO, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

30. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020 Oct 29:956462420949126. doi: 10.1177/0956462420949126

31. Eyre DW, Town K, Street T, Barker L, Sanderson N, Cole MJ, Mohammed H, Pitt R, Gobin M, Irish C, Gardiner D, Sedgwick J, Beck C, Saunders J, Turbitt D, Cook C, Phin N, Nathan B, Horner P, Fifer H. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill*. 2019;24(10):1900147. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1900147

Участие авторов: концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов, подготовка текста рукописи, редактирование рукописи — В.С. Соломка, редактирование рукописи — М.Р. Рахматулина, анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Д.Г. Дерябин.

Authors' participation: concept and design development, approval of the article — Alexey A. Kubanov; manuscript text drafting and finishing, editing — Victoria S. Solomka; editing — Margarita R. Rakhmatulina; literature analysis, data collection, analysis, and interpretation, text writing — Dmitry G. Deryabin

Информация об авторах

***Дерябин Дмитрий Геннадьевич** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderiyabin@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Соломка Виктория Сергеевна — д.б.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Information about the authors

***Dmitry G. Deryabin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: Korolenko street, 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderiyabin@yandex.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Victoria S. Solomka — Dr. Sci. (Biol.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 25.03.2022

Принята к публикации: 11.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 25.03.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 15.06.2022