

<https://doi.org/10.25208/vdv1410>



Анализ динамики устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ за период 2005–2021 гг.

© Шагабиева Ю. З.^{1*}, Носов Н. Ю.¹, Шпилевая М. В.¹, Дерябин Д. Г.¹, Образцова О. А.¹, Никонорова Е. Р.², Соломка В. С.¹, Кубанов А. А.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

Обоснование. *Neisseria gonorrhoeae* может быстро развить резистентность к противомикробным агентам благодаря врожденным механизмам приобретения генов устойчивости к антибиотикам. Вследствие быстрого формирования механизмов резистентности *N. gonorrhoeae* к используемым в схемах терапии гонококковой инфекции антимикробным препаратам высок риск возникновения неизлечимых форм заболевания.

Цель исследования. Обобщить результаты RU-GASP за 16-летний период и оценить тенденции устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, используемым в схемах антибиотикотерапии гонококковой инфекции в России.

Методы. Объект исследования. В исследование включены 5356 изолятов *N. gonorrhoeae*, поступивших с января 2005 г. по декабрь 2021 г. в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (далее — ГНЦДК) в рамках программы RU-GASP из специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля 37 субъектов Российской Федерации. Первичную идентификацию *N. gonorrhoeae* проводили бактериоскопическим и бактериологическим методами. Идентифицированные как *N. gonorrhoeae* культуры замораживали в криосреде и транспортировали в ГНЦДК. Поступившие культуры верифицировали по биохимическим критериям на анализаторе VITEK 2 Compact. Для культур, определенных как *N. gonorrhoeae* с менее чем 99% вероятностью, проводили масс-спектрометрическое исследование на времяпролетном масс-спектрометре с ионизацией MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

Тестирование чувствительности к исследуемым антимикробным препаратам. Тестирование чувствительности *N. gonorrhoeae* к шести антимикробным препаратам — пенициллину, спектиномицину, цефтриаксону, тетрациклину, азитромицину и ципрофлоксацину осуществляли методом серийных разведений в агаре с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК, мг/л). Оценку чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам проводили в соответствии с критериями EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022, <http://www.eucast.org>).

Результаты. Проведенное исследование показало отсутствие значимых изменений в соотношении чувствительных и устойчивых к действию антимикробных препаратов штаммов *N. gonorrhoeae*, что является следствием эффективности реализации программы RU-GASP, позволившей своевременно исключить из терапевтического применения препараты, в отношении которых наблюдалась высокая доля выявленных устойчивых штаммов.

Заключение. Анализ результатов RU-GASP за 16-летний период подтверждает использование в качестве препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефиксим), а в качестве альтернативного препарата — аминоциклитольный антибиотик спектиномицин. Продолжающаяся эволюция молекулярных механизмов антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* диктует необходимость продолжения программы RU-GASP.

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*; антимикробная резистентность; антимикробные препараты; мониторинг

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

Источник финансирования: исследование выполнено за счет средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00002-23-00.

Для цитирования: Шагабиева Ю. З., Носов Н. Ю., Шпилевая М. В., Дерябин Д. Г., Образцова О. А., Никонорова Е. Р., Соломка В. С., Кубанов А. А. Анализ динамики устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ за период 2005–2021 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1410>



Analysis of the dynamics of *Neisseria gonorrhoeae* resistance to antimicrobial drugs in the Russian Federation for the period 2005–2021

© Julia Z. Shagabieva^{1*}, Nikita Y. Nosov¹, Marina V. Shpilevaya¹, Dmitry G. Deryabin¹, Olga A. Obratsova¹, Evgenia R. Nikonorova², Victoria S. Solomka¹, Alexey A. Kubanov¹

¹ Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

Background. *Neisseria gonorrhoeae* can rapidly develop resistance to antimicrobial agents due to innate mechanisms for the acquisition of antimicrobial resistance genes. Because of the rapid formation of resistance mechanisms of *N. gonorrhoeae* to the antimicrobial agents used in gonococcal therapy, the risk of incurable forms of the disease is high. The purpose of the study is to summarize the results of RU-GASP over a 16-year period and assess the trends of *N. gonorrhoeae* resistance to antimicrobials used in the regimens of antibiotic therapy of gonococcal infection in Russia.

Materials and methods. Study Objective. The study included 5356 isolates of *N. gonorrhoeae* received from January 2005 to December 2021 in State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow of the Ministry of Health of Russia under the RU-GASP program from specialized medical organizations of dermatovenerological profile of 37 subjects of the Russian Federation. Primary identification of *N. gonorrhoeae* was performed using bacterioscopic and bacteriological methods. The cultures identified as *N. gonorrhoeae* were frozen in a cryogenic medium and transported to SSCDC. Received cultures were verified by biochemical criteria on a VITEK 2 Compact analyzer. For cultures identified as *N. gonorrhoeae* with less than 99% probability, a time-of-flight ionization mass spectrometer MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Germany) was used for mass spectrometric analysis.

Antimicrobial susceptibility testing. Sensitivity testing of *N. gonorrhoeae* to six antimicrobials — penicillin, spectinomycin, ceftriaxone, tetracycline, azithromycin and ciprofloxacin was performed by serial dilution in agar with determination of minimum suppressive concentrations (MSC, mg/L). *N. gonorrhoeae* sensitivity to antibacterial agents was evaluated according to EUCAST criteria (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022, <http://www.eucast.org>).

Results. The study showed the absence of significant changes in the ratio of sensitive and resistant to the action of antimicrobial drugs strains of *N. gonorrhoeae* that is a consequence of the effectiveness of the RU-GASP program, which allowed to exclude in time from therapeutic use the drugs for which a high proportion of the identified resistant strains was observed.

Conclusion. Analysis of RU-GASP results over a 16-year period confirms the use of third-generation cephalosporins (Ceftriaxone, Cefixime) as the drugs of choice for therapy of gonococcal infection, and the aminocyclic antibiotic spectinomycin as an alternative drug. The continued evolution of the molecular mechanisms of antibiotic resistance of *N. gonorrhoeae* dictates the need to continue the RU-GASP program.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*; antibiotic resistance; antimicrobial agents; monitoring

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to disclose.

Source of funding: this research was funded by Ministry of health of Russian Federation, government assignment No. 056-00002-23-00.

For citation: Shagabieva JZ, Nosov NY, Shpilevaya MV, Deryabin DG, Obratsova OA, Nikonorova ER, Solomka VS, Kubanov AA. Analysis of the dynamics of the IPC of antimicrobials against *N. gonorrhoeae* in the Russian Federation for the period 2005–2021. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1410>



Введение

Во всем мире гонорея остается одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем [1], возбудителем которой являются грамотрицательные бактерии *Neisseria gonorrhoeae*. В настоящее время гонорея представляет собой значительную угрозу общественному здравоохранению из-за быстрого роста заболеваемости и устойчивости микроорганизма к антибиотикам [2]. Растущий риск возникновения неизлечимых форм гонореи вследствие быстрого формирования резистентности к используемым антимикробным препаратам явился основанием для включения ВОЗ данного заболевания в проект Глобальной стратегии сектора здравоохранения на 2016–2021 гг. с приданием статуса стратегического приоритета [3]. В Российской Федерации данное направление реализуется по программе RU-GASP (Российская программа антимикробного надзора за гонококками), которая была создана в 2004 г. после создания Euro-GASP (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) [4]. Следует отметить, что RU-GASP является частью всемирной сети лабораторий, координируемой Европейским сотрудничающим центром ВОЗ по гонорее и другим инфекциям, передаваемым половым путем [5]. Основными задачами RU-GASP являются как ежегодный контроль возникновения и распространения устойчивости к противомикробным препаратам (AMR) у *N. gonorrhoeae*, т. е. анализ тенденций AMR, так и выявление генетических детерминант AMR у *N. gonorrhoeae* с целью улучшения данных эпиднадзора за возбудителем гонореи в РФ, а также представление данных об AMR для пересмотра национальных руководств по лечению гонореи [6].

Таким образом, целью данной работы было обобщить результаты RU-GASP за 16-летний период и оценить тенденции устойчивости *N. gonorrhoeae* к используемым в схемах терапии гонококковой инфекции антимикробным препаратам в России.

Методы

Объект исследования:

В исследование включены 5356 изолятов *N. gonorrhoeae*, поступивших в ГНЦДК в рамках программы RU-GASP из специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля 37 субъектов Российской Федерации с января 2005 по декабрь 2021 г. Первичную идентификацию *N. gonorrhoeae* проводили бактериоскопическими и бактериологическими методами в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) «Проведение видовой идентификации возбудителя гонореи» (СОП № 003/04 ГОН, СОП № 004/04 ГОН, СОП № 005/04 ГОН https://snikvi.ru/upload/files/369_SOP_ident_gonorei.pdf). Выделенные культуры *N. gonorrhoeae* замораживали в среде, содержащей 20% глицерина, и транспортировали в ГНЦДК в соответствии с СОП «Транспортировка и доставка биологического материала и выделенных культур возбудителя гонореи» (СОП № 001/03 ГОН, https://snikvi.ru/upload/files/369_SOP_transp_dostavka.pdf). Поступившие культуры рассеивали на шоколадный агар с добавлением 1% ростовой добавки ISOvitalex и 1% селективной добавки VCAT (Becton Dickinson, США) и далее верифицировали по биохимическим показателям с использованием NH-карт на анализаторе VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). Для культур, определенных как *N. gonorrhoeae* с менее чем 99% вероятностью,

проводили масс-спектрометрическое исследование на времяпролетном масс-спектрометре с ионизацией MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

Тестирование чувствительности к исследуемым антимикробным препаратам

После установления принадлежности микроорганизмов к виду *N. gonorrhoeae* определяли чувствительность культур к шести антимикробным препаратам: пенициллину, спектиномицину, цефтриаксону, тетрациклину, азитромицину и ципрофлоксацину. Определение чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводилось методом серийных разведений в агаре в соответствии с СОП «Методы определения чувствительности гонококка к антибактериальным препаратам» (СОП № 006/03 ГОН, 2008, https://cnikvi.ru/files/369_SOP_chustv_gonokok_antibakt.pdf). Принцип метода основан на определении минимальной концентрации антибиотика, подавляющей рост микроорганизмов (МПК). Определение чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводили с использованием контрольного штамма из коллекции типовых культур микроорганизмов *N. gonorrhoeae* ATCC 49226. Оценка чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам проводилась в соответствии с критериями EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2022, <http://www.eucast.org>) (табл. 1).

Статистический анализ

Анализ данных выполнялся с помощью языка программирования R и программы RStudio (версия 4.2.2). Анализ распределения данных выполнялся при помощи теста Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде графиков относительных частот (в %) встречаемости чувствительных, чувствительных при увеличенной экспозиции и резистентных штаммов по годам с построением линии тренда методом локальной полиномиальной регрессии и значений 95% доверительного интервала. На основе анализа полиномиальных трендов штаммов с различной чувствительностью к антибиотикам были сделаны выводы о динамике антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* за исследуемый период времени. В связи с негауссовым распределением данных сравнение показателей МПК по годам проводилось при помощи критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна и поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика устойчивости N. gonorrhoeae к пенициллину

На рис. 1 показаны относительные частоты встречаемости штаммов гонококка, относимых к категориям S, I, R по чувствительности/устойчивости к пенициллину, по годам. При анализе данных, представленных на этом рисунке, видно, что, несмотря на прирост % частоты чувствительных к пенициллину штаммов до 61% в 2016 г., к 2021 г. произошел спад до 41% (до уровня 2009, 2014 и 2015 гг.). При сравнении между собой показателей МПК пенициллина в отношении *N. gonorrhoeae* по годам были выявлены достоверные различия: так, МПК в 2008 г. были наиболее низкими и достоверно отличались от таковых в 2005 ($p < 0,0001$), 2006 ($p = 0,0012$), 2007 ($p < 0,0001$), 2016 ($p = 0,0045$)

Таблица 1. Критерии чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМР (EUCAST 2022 г.)
Table 1. EUCAST 2022 AMR sensitivity criteria of *N. gonorrhoeae*

Антимикробный препарат (мг/л)	S	I	R	Референсный штамм <i>N. gonorrhoeae</i> ATCC 49226
Пенициллин	≤0,06	0,12–1	>1	0,25–1
Цефтриаксон	≤0,125	–	>0,125	0,004–0,015
Тетрациклин	≤0,5	1	>1	0,25–1
Спектиномицин	≤64	–	>64	8–32
Азитромицин*	–	–	–	–
Ципрофлоксацин	≤0,03	0,06	>0,06	0,001–0,008

Примечание: S — чувствительный при стандартном режиме дозирования; I — чувствительный при увеличенной экспозиции; R — резистентный.
*Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством. В целях тестирования с целью выявления механизмов приобретенной резистентности с 2019 г. ECOFF составляет 1 мг/л.
Note: S — susceptible, standard dosing regimen; I — susceptible, increase dexpozure; R — resistant.
*Azithromycin is always used in combination with another effective agent. For testing purposes to identify mechanisms of acquired resistance, the ECOFF is 1 mg/L from 2019.

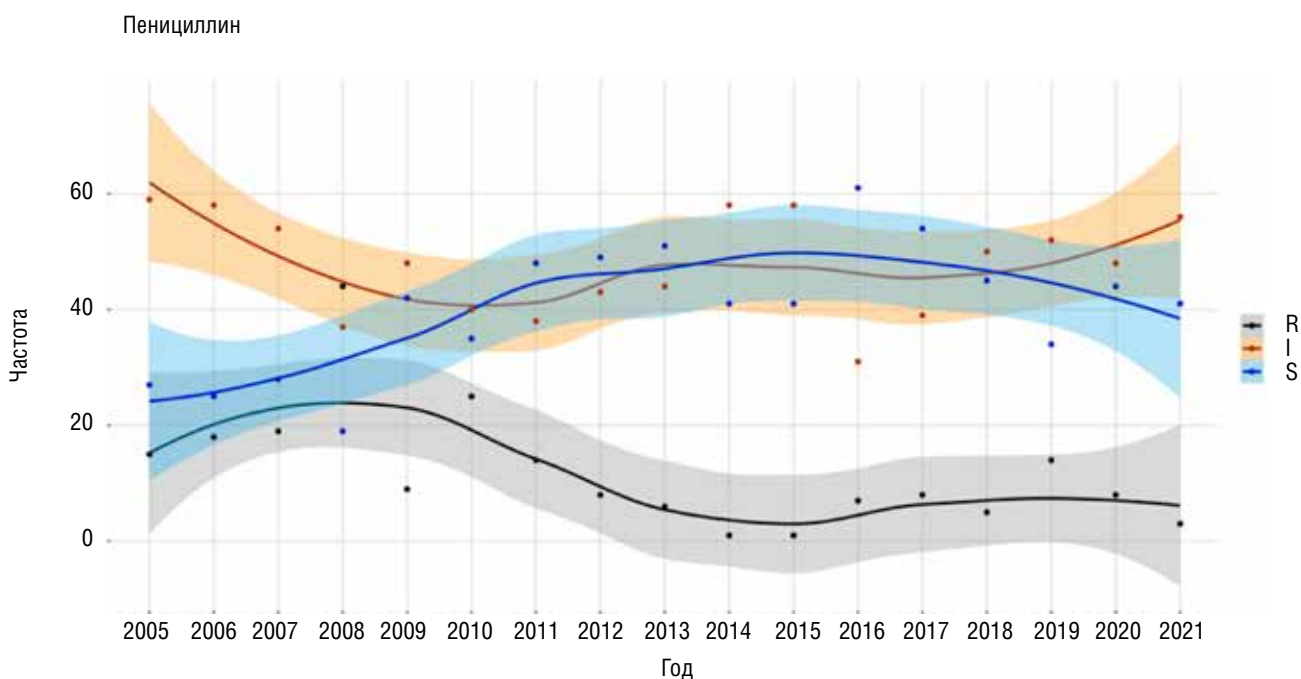


Рис. 1. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

Fig. 1. Relative frequency (in %) of different strains between 2005 and 2021. R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

и 2017 гг. ($p = 0,0011$). Несмотря на некоторые изменения между абсолютными показателями МПК в течение исследуемого промежутка времени, достоверных различий между 2005 и 2021 гг. выявлено не было.

При анализе показателей МПК резистентных к пенициллину штаммов обнаружено, что наибольшие значения МПК были зафиксированы в 2016 г. и достоверно отличались от показателей в 2005, 2006, 2007, 2009, 2010, 2011, 2013 и 2019 гг. ($p < 0,001$). При этом так же, как и в случае чувствительных штаммов, достоверных различий между 2005 и 2021 гг. выявлено не было.

Анализ % частот резистентных штаммов показал тенденцию к их снижению начиная с 2012 по 2021 г. (хоть и с небольшим скачком до 14% в 2019 г.). Максимум резистентных к пенициллину штаммов наблюдался в 2008 г. — 44%.

Динамика устойчивости *N. gonorrhoeae* к спектиномицину

При анализе абсолютных значений МПК было показано, что более высокие показатели МПК наблюдались в 2006, 2008, 2013–2015 гг. На рис. 2 представлены частоты встречаемости чувствительных и резистентных

к спектиномицину штаммов *N. gonorrhoeae*. При анализе тренда относительных частот чувствительных штаммов за данный период времени не было выявлено существенных колебаний за исключением 2008 г. Так, частота резистентных штаммов в 2008 г. составила 45%, при этом в 2011 г. — 10%. Следует отметить, что в период 2013–2020 гг. не было зафиксировано резистентных штаммов (0%). Также при анализе абсолютных показателей МПК между 2005 и 2021 гг. достоверных различий выявлено не было.

Динамика устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону

На рис. 3 представлены относительные частоты чувствительных и устойчивых к цефтриаксону штаммов за весь период исследования. Анализ полиномиального тренда относительных частот чувствительных штаммов показал отсутствие существенных колебаний динамики. Тренд относительных частот резистентных штаммов также не выявил выраженных колебаний, максимальный процент при этом наблюдался в 2009 г. — 9%.

Динамика устойчивости *N. gonorrhoeae* к тетрациклину

График относительных частот чувствительных к тетрациклину штаммов гонореи (рис. 4) показывает, что наибольшие частоты встречаемости выявлены в период 2014–2019 гг. (более 70%, с падением в 2021 г. (34%) даже ниже исходного уровня в 2005 г. (47%). При этом анализ относительных частот резистентных штаммов показал, что в 2018 и 2019 гг. наблюдалась наименьшая (7 и 16% соответственно), а в 2008 г. — наибольшая (66%) частота их встречаемости, в 2021 г. — 46% соответственно. В случае штаммов, относимых к категории I, выявлено отсутствие

существенной динамики: в 2005 г. их относительная частота составила 15%, а в 2021 г. — 20%, с небольшим падением в 2014–2015 гг. (до 8%).

Динамика устойчивости *N. gonorrhoeae* к азитромицину

Анализ МПК азитромицина в отношении *N. gonorrhoeae* показал, что наибольшие абсолютные значения этого показателя наблюдались в 2008, 2009, 2016, 2018, 2020 и 2021 гг., а наименьшие — в 2014 и 2015 гг. При анализе тренда относительных частот чувствительных к азитромицину штаммов (рис. 5) было выявлено, что, несмотря на колебания частот в исследуемый период времени, в период между 2007 и 2021 гг. частоты существенно не различались — 89 и 83% соответственно. Наибольшая частота чувствительных к азитромицину штаммов (более 90%) наблюдалась в период 2013–2019 гг. В случае резистентных к азитромицину штаммов было выявлено, что наибольшая их частота наблюдалась в 2008–2009 гг. (57 и 51% соответственно), а наименьшая — в 2017 и 2018 гг. (8%). Однако, несмотря на указанные флуктуации, в целом в 2021 г. наблюдались значения частот, сходные с 2007 г.

Динамика устойчивости *N. gonorrhoeae* к ципрофлоксацину

При анализе полиномиального тренда относительных частот чувствительных к ципрофлоксацину штаммов (рис. 6) было выявлено, что наибольшие частоты (>60%) наблюдались в период 2011–2020 гг. с пиками в 2013 (75%) и 2019 (72%) гг., а в 2021 г. наблюдался выраженный спад (до 29%). При этом в отношении штаммов, относимых по чувствительности к ципрофлоксацину к категории I, не было выявлено выраженных флуктуаций, частота в 2021 г. достигла 7%. Изучение

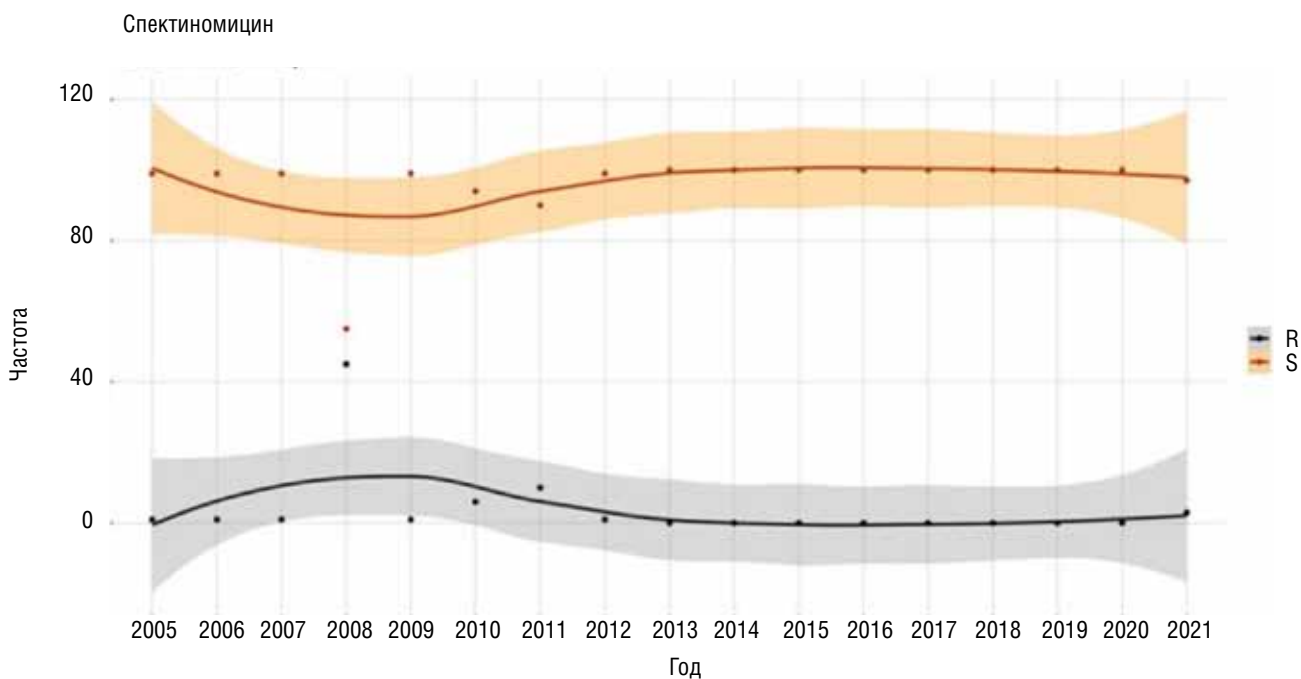


Рис. 2. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

Fig. 2. Relative frequency (in %) of different strains between 2005 and 2021. R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

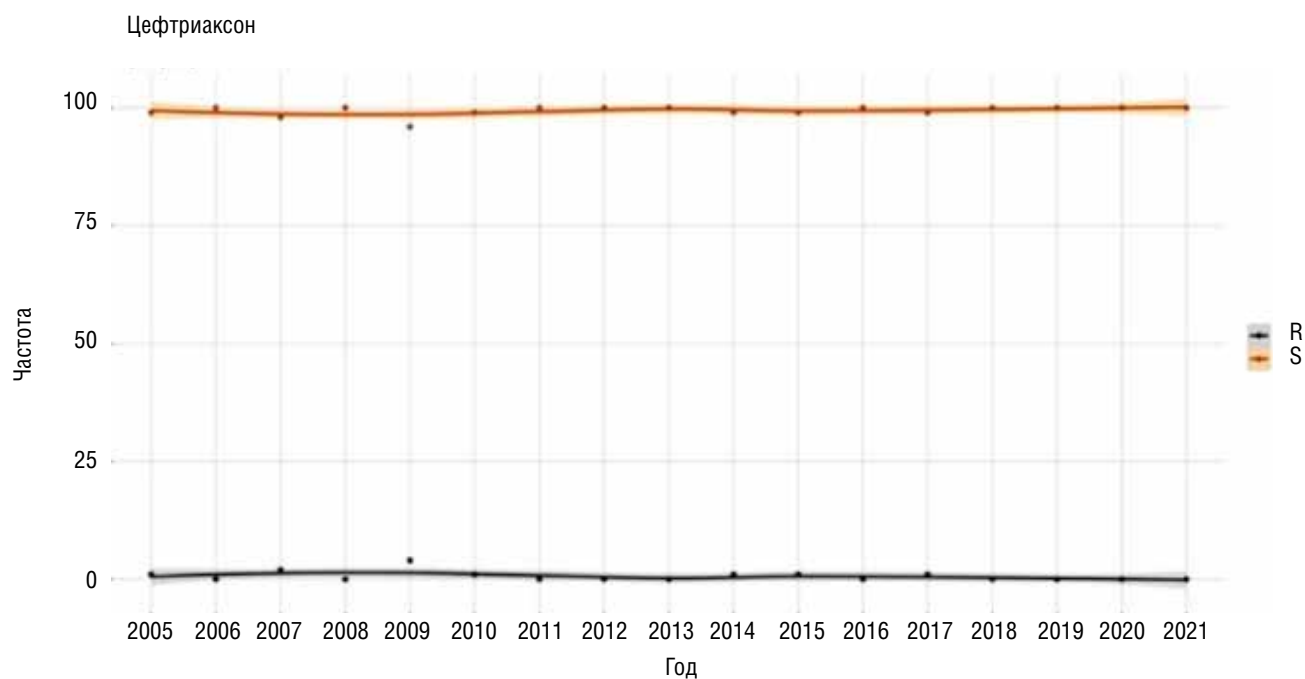


Рис. 3. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

Fig. 3. Relative frequency (in %) of different strains between 2005 and 2021. R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

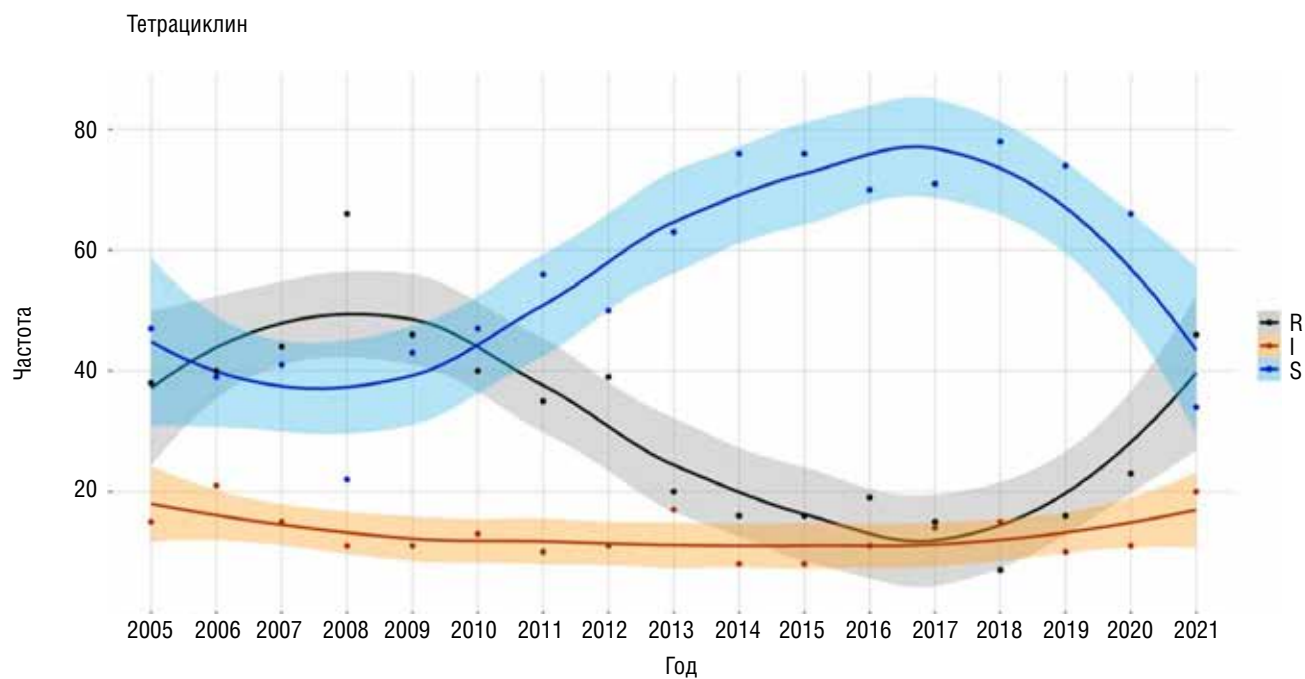


Рис. 4. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

Fig. 4. Relative frequency (in %) of different strains between 2005 and 2021. R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

Азитромицин

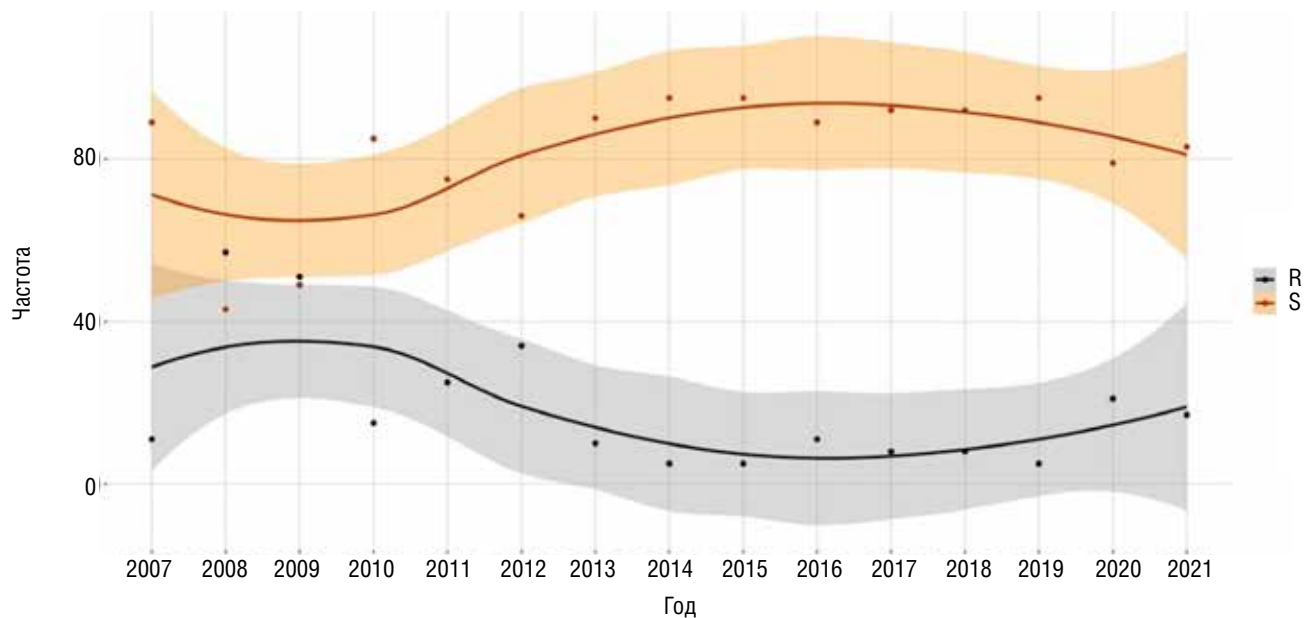


Рис. 5. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2007–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

Fig. 5. Relative frequency (in %) of different strains between 2007 and 2021. R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

Ципрофлоксацин

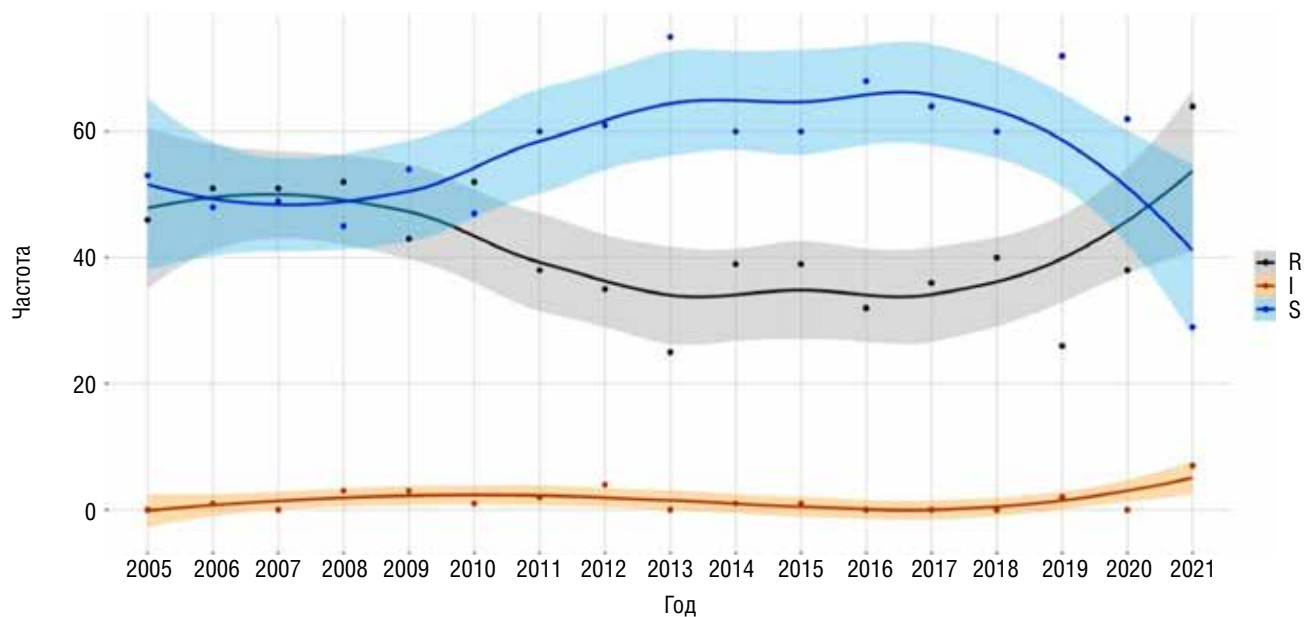


Рис. 6. Относительная частота (в %) различных штаммов в период 2005–2021 гг. R — резистентные штаммы, I — чувствительные при увеличенной экспозиции, S — чувствительные при стандартном режиме дозирования

Fig. 6. Relative frequency (in %) of different strains between 2005 and 2021. R — resistant, I — susceptible, increased exposure, S — susceptible, standard dosing regimen

тренда относительных частот ципрофлоксацин-резистентных штаммов показало наименьшие значения частот в период 2011–2020 гг. (40% и менее) с подъемом в 2021 г. (до 64%).

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что, несмотря на наблюдаемые колебания частот встречаемости чувствительных к исследуемым антибиотикам штаммов, за 16-летний период наблюдений, соотношение устойчивых и чувствительных к антимикробным препаратам штаммов не претерпело значимых изменений с 2005 г. Интересным фактом данного исследования является сохранение высокого уровня устойчивости к пенициллинам, тетрациклинам и фторхинолонам несмотря на их длительное отсутствие в рекомендуемых схемах терапии гонококковой инфекции. Следует отметить формирование устойчивого тренда на постепенное восстановление чувствительности *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам и фторхинолонам с 2010 г. Как было показано ранее [6], в основе этого лежит постепенная элиминация генетических детерминант резистентности к данным антимикробным препаратам: D345a в гене *penA*, L421P в гене *ponA*, V57M в гене *rpsJ*, S91Y и D95G в гене *gyrA*. Однако начиная с 2017 г. наблюдается тренд снижения чувствительности к значениям на начало программы мониторинга — 2005 г. По-видимому, объяснением этого факта может служить накопление *N. gonorrhoeae* в данный период времени плазмидных детерминант *bla(TEM-1)* и *tet(M)*, которые довольно быстро распространяются «горизонтальным» переносом и существенно сдвигают уровень устойчивости к данным трем группам антибактериальных препаратов [7].

Проведенный анализ динамики устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам показал, что лишь цефтриаксон (цефалоспорины III поколения) и спектиномицин (группа аминоциклитолов) отвечают критерию ВОЗ, согласно которому общая доля чувствительных штаммов гонококка в отношении противомикробного препарата не должна быть ниже 95% (WHO, 2012). Следует отметить, что цефтриаксон, относящийся к цефалоспорины III поколения, в настоящее время является препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции на территории России. Настоящее исследование обосновывает это положение, поскольку в 2021 г. не было выявлено ни одного штамма, резистентного к данному препарату. Более того, по результатам наших прошлых исследований уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* как в целом по России, так и в отдельных субъектах Российской Федерации составил 100% [8]. При этом нельзя не учитывать, что в зарубежной научной литературе все чаще встречаются упоминания о выявлении штаммов *N. gonorrhoeae* с резистентностью к этому антимикробному препарату, например, в Китае (Wang и соавт., 2020), Бразилии [9] и т.д. Так, по данным 2012–2017 гг. в Южной Корее выявлен рост устойчивости к цефалоспорины с 1,1 до 23,9% у изолятов, содержащих мозаичную аллель *penA* (Lee и соавт., 2019). Также возможными причинами резистентности могут быть однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) генов *penA* и *porB1b*, мутации гена *mtrR* [10].

Таким образом, в связи с риском распространения штаммов с резистентностью к цефтриаксону, а также

возможного развития у пациентов гиперчувствительности к цефалоспорины вплоть до анафилактического шока [11] в настоящее время сохраняется актуальность задачи по поиску кандидатных препаратов для альтернативной терапии гонореи.

Анализ тренда чувствительности *N. gonorrhoeae* к спектиномицину подтвердил показанную ранее его высокую эффективность в отношении лечения данной инфекции [8]. Более того, в 2021 г. было выявлено только 3% резистентных штаммов *N. gonorrhoeae*, что укладывается в допустимые границы согласно требованиям ВОЗ к эффективности терапии антибактериальными препаратами (не более 5%) (WHO, 2012). Однако данный порог в настоящее время обсуждается — как в сторону увеличения верхнего предела резистентных штаммов [12], так и снижения порога до 1–3%, как правило, «из ключевых групп населения с потенциалом более частой передачи инфекции или многим половым партнерам, таким как работники секс-бизнеса и мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами» [13]. Таким образом, несмотря на то, что назначение спектиномицина как альтернативного препарата лечения происходит исключительно под контролем чувствительности конкретного клинического изолята, на текущий момент он остается наиболее перспективным альтернативным препаратом для лечения гонококковой инфекции.

Азитромицин был включен в программу мониторинга антибиотикорезистентности штаммов *N. gonorrhoeae* в 2007 г. как потенциальный препарат резерва для терапии гонококковой инфекции. Известно о его использовании для терапии гонореи за рубежом, однако он не включался в схемы лечения гонореи в России, т. к. отсутствовали данные о чувствительности отечественных штаммов гонококка к нему и об оптимальной дозировке данного препарата для пациентов [14]. При этом результаты данного исследования демонстрируют, что в 2021 г. 16% от общего количества проанализированных штаммов *N. gonorrhoeae* оказались устойчивыми к азитромицину, что, соответственно, снимает вопрос о возможном его применении при лечении гонореи. Следует отметить, что использование азитромицина широко распространено за рубежом в комбинационной терапии гонококковой инфекции с цефтриаксоном. Это способствует повышению эффективности лечения и снижает вероятность роста устойчивости гонококка к каждому из этих препаратов в отдельности. Однако появление в 2018 г. первого штамма, устойчивого к этой комбинации, ставит вопрос о необходимости пересмотра данной схемы лечения [15].

Ципрофлоксацин используется в качестве индикаторного препарата при изучении устойчивости *N. gonorrhoeae* ко всем препаратам группы фторхинолонов. Это связано с явлением перекрестной устойчивости — устойчивые к действию ципрофлоксацина штаммы являются устойчивыми и к остальным фторхинолонам. Данный препарат не рекомендован к терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации. Полученные данные показали наименьшие значения % частот резистентности в период 2011–2020 гг. (40% и менее) с подъемом в 2021 г. (до 64%), что в целом согласуется с литературными данными о резистентности к ципрофлоксацину. Так, по данным Унето и соавт., в 2017–2018 гг. резистентность более 90% штаммов была обнаружена в 100% стран Юго-Восточной Азии и 50% стран Африки, участвующих в ис-

следовании, что в целом показывает экстремальный уровень устойчивости к данному препарату [16].

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют отсутствие значимых фенотипических изменений в устойчивости к антимикробным препаратам у штаммов *N. gonorrhoeae* на территории Российской Федерации. Безусловно, это является следствием эффективной реализации программы RU-GASP за данный период времени, что позволило существенно снизить заболеваемость гонореей в России с 71,7 случая на 100 тыс. населения в 2005 г. до 6,7 случая на 100 тыс. населения в 2020 г. [17], при этом нельзя не отметить заметную и постепенную увеличивающуюся заболеваемость гонореей в Европе [18]. Данный факт, безусловно, существенно повышает вероятность попадания на тер-

риторию России с миграционными и туристическими потоками резистентных штаммов, что диктует необходимость продолжения программы RU-GASP с расширением перечня тестируемых антимикробных препаратов.

Заключение

Анализ результатов RU-GASP за 16-летний период подтверждает использование в качестве препаратов выбора для терапии гонококковой инфекции цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефиксим), а в качестве альтернативного препарата — аминоциклитольный антибиотик спектиномицин. Продолжающаяся эволюция молекулярных механизмов антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* диктует необходимость продолжения программы RU-GASP. ■

Литература/References

- Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. PLoS One. 2015;10(12):e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304
- Ma KC, Mortimer TD, Hicks AL, Wheeler NE, Sánchez-Busó L, Golparian D, et al. Adaptation to the cervical environment is associated with increased antibiotic susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae*. Nat Commun. 2020;11(1):4126. doi: 10.1038/s41467-020-17980-1
- Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021. World Health Organization; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09> (4 April 2023)
- Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011;16(42):19995.
- 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):iv42–iv46. doi: 10.1136/sextrans-2012-050909
- Kubanov A, Solomka V, Plakhova X, Chestkov A, Petrova N, Shaskolskiy B, et al. 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
- Warner PF, Zubrzycki LJ, Chila M. Polygenes and modifier genes for tetracycline and penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. J Gen Microbiol. 1980;117(1):103–110. doi: 10.1099/00221287-117-1-103
- Лесная И.Н., Соломка В.С., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Полевщикова С.А., Сидоренко С.В. Выбор препаратов для лечения гонококковой инфекции на основании результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;(5):65–73 [Lesnaja IN, Solomka VS, Frigo NV, Kubanov AA, Polevshhikova SA, Sidorenko SV. Selection of drugs for treatment of gonococcal infection based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;(5):65–73. (In Russ.)]
- Golparian D, Bazzo ML, Golfetto L, Gaspar PC, Schörner MA, Schwartz Benzaken A, et al. Genomic epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* elucidating the gonococcal antimicrobial resistance and lineages/sublineages across Brazil, 2015–16. J Antimicrob Chemother. 2020;75(11):3163–3172. doi: 10.1093/jac/dkaa318
- Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment of Gonorrhoea. Methods Mol Biol. 2019;1997:37–58. doi: 10.1007/978-1-4939-9496-0_3
- Азизова Р.А., Юнусова Ш.Э., Дадамухамедова Х.Э., Бобоев Х.Н., Раимкулов Р.С. Анафилактический шок — последствия цефалоспоринов. Science and innovation. 2022;1(8):373–378 [Azizova RA, Yunusova ShJe, Dadamuhamedova HJe, Boboev HN, Raimkulov RS. Anaphilactic shock — consequences of cephalosporins. Science and innovation. 2022;1(8):373–378. (In Russ.)] doi: 10.5281/zenodo.739213
- Yaesoubi R, Cohen T, Hsu K, Gift TL, St Cyr SB, Salomon JA, et al. Evaluating spatially adaptive guidelines for the treatment of gonorrhoea to reduce the incidence of gonococcal infection and increase the effective lifespan of antibiotics. PLoS Comput Biol. 2022;18(2):e1009842. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009842
- Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. World Health Organization; 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503501> (4 April 2023)
- Shaskolskiy B, Dementieva E, Kandinov I, Filippova M, Petrova N, Plakhova X, et al. 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
- Unemo M, Ross J, Serwin A, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2020; 956462420949126. doi: 10.1177/0956462420949126
- Unemo M, Lahra MM, Escher M, Eremin S, Cole MJ, Galarza P, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–2018: a retrospective observational study. Lancet Microbe. 2021;2(11):e627–e636. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3
- 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 [Kubanov AA, Solomka VS, Rahmatulina MR, Derjabin DG. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: yesterday, today, tomorrow. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(3):15–23. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1317
- Gonorrhoea: Annual Epidemiological Report for 2018. European Centre for Disease Prevention and Control; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2018.pdf> (4 June 2023).

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Ю.З. Шагабиева, Н.Ю. Носов, Д.Г. Дерябин; сбор и обработка материала — Ю.З. Шагабиева, М.В. Шпилевая, О.А. Образцова, Е.Р. Никонорова; написание текста статьи — Ю.З. Шагабиева; редактирование рукописи — В.С. Соломка, А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Julia Z. Shagabieva, Nikita Y. Nosov, Dmitry G. Deryabin; collection and processing of material — Julia Z. Shagabieva, Marina V. Shpilevaya, Olga A. Obraztsova, Evgenia R. Nikonorova; text writing — Julia Z. Shagabieva; editing — Victoria S. Solomka, Aleksey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Шагабиева Юлия Зинуровна** — к.х.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-0276>; eLibrary SPIN: 7270-5113; e-mail: shagabieva1412@mail.ru

Носов Никита Юрьевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nosovnj@mail.ru

Шпилевая Марина Валентиновна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Дерябин Дмитрий Геннадьевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderyabin@yandex.ru

Образцова Ольга Анатольевна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: valeeva19@gmail.com

Никонорова Евгения Рамильевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

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

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

Information about the authors

***Julia Z. Shagabieva** — Cand. Sci. (Chem.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-0276>; eLibrary SPIN: 7270-5113; e-mail: shagabieva1412@mail.ru

Nikita Y. Nosov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nosovnj@mail.ru

Marina V. Shpilevaya — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Dmitry G. Deryabin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderyabin@yandex.ru

Olga A. Obraztsova — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: valeeva19@gmail.com

Evgenia R. Nikonorova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

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

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

Статья поступила в редакцию: 29.12.2022

Принята к публикации: 22.05.2023

Дата публикации онлайн: 06.06.2023

Submitted: 29.12.2022

Accepted: 22.05.2023

Published online: 06.06.2023