

## ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *N. GONORRHOEAЕ*

И.Н. ЛЕСНАЯ, В.С. СОЛОМКА, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ, С.А. ПОЛЕВЩИКОВА, С.В. СИДОРЕНКО

### Selection of drugs for treatment of gonococcal infection based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance

I.N. LESNAYA, V.S. SOLOMKA, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOV, S.A. POLEVSHCHIKOVA, S.V. SIDORENKO

Об авторах:

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В.С. Соломка — старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.б.н.

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

С.А. Полевщикова — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

С.В. Сидоренко — главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

Представлены рекомендации по выбору препаратов для лечения гонококковой инфекции на основании результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* за 2009 г. и 2005—2009 гг. Установлено, что на территории Российской Федерации не рекомендуется применение пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина ввиду высокого уровня резистентности *N. gonorrhoeae* к данным препаратам. Препаратом выбора для лечения гонореи в Российской Федерации является цефтриаксон, к которому сохраняется высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* (100%). Спектиномицин рекомендовано применять для лечения гонореи только в Уральском и Дальневосточном округах; азитромицин — только в Уральском и Центральном, где сохраняется высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к этим antimicrobial препаратам, в остальных федеральных округах России спектиномицин и азитромицин необходимо применять только под контролем определения чувствительности *N. gonorrhoeae*.

**Ключевые слова:** *N. gonorrhoeae*, антибиотикорезистентность.

The article presents recommendations for selecting drugs for treatment of gonococcal infection based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance in 2009 and 2005—2009. It was shown that it is not recommended to use penicillin, tetracycline and ciprofloxacin in the territory of the Russian Federation because of the high level of *N. gonorrhoeae* resistance to these drugs. The drug of choice for gonorrhea treatment in the Russian Federation is Ceftriaxon because of the high level of *N. gonorrhoeae* sensitivity (100%). It is recommended to use spectinomycin for gonorrhoea treatment only in the Ural and Far Eastern Districts; azithromycin — only in the Ural and Central Districts characterized by the high level of *N. gonorrhoeae* sensitivity to these antimicrobial drugs, and it is necessary to use spectinomycin and azithromycin in other federal districts of Russia only under control of determination of *N. gonorrhoeae* sensitivity.

**Key words:** *N. gonorrhoeae*, antibiotic resistance.

Гонорея является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Ежегодно в мире регистрируется более 60 млн новых случаев гонореи, но если в странах Европы и США заболеваемость является невысокой, то в Российской Федерации, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, применение новых антибактериальных препаратов (фторхино-

лонов и цефалоспоринов 3-го, 4-го поколения), продолжает регистрироваться высокая заболеваемость гонококковой инфекцией, уровень которой в 2008 г. составил 56,4 на 100 000 населения [1].

Серьезной проблемой в борьбе с гонококковой инфекцией является возрастание и быстрое распространение резистентности *N. gonorrhoeae* к традиционно применявшимся и новейшим antimicrobial препаратам (АМП). Проведенные во многих странах мира исследования выявили повышение уровня резистентности *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, макролидам

[2—10]. В ряде стран отмечено появление штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином 3-го поколения [11—13], что является тревожной тенденцией, свидетельствующей о существенном сужении спектра АМП, способных воздействовать на возбудитель гонореи.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, АМП не может рутинно применяться для эмпирической терапии гонореи, если уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к нему превышает 3—5% [14]. Нерациональная антибиотикотерапия гонококковой инфекции, вызываемой резистентными к АМП штаммами *N. gonorrhoeae*, является причиной неудач лечения, приводит к хронизации процесса, возникновению осложнений и рецидивов заболевания. В связи с этим наиболее рациональным является выбор антибиотика для лечения гонококковой инфекции, основанный на современных сведениях о чувствительности возбудителя гонореи к АМП [15].

Одной из действенных мер контроля над распространением заболеваемости гонококковой инфекцией на территории Российской Федерации является мониторинг распространения антибиотикорезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*. К настоящему времени для проведения мониторинга изменчивости возбудителей ИППП и их резистентности к применяемым антимикробным препаратам под руководством ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (далее — ГНЦД) создана Система мониторинга изменчивости возбудителей ИППП в Российской Федерации, которая включает центральное учреждение — ГНЦД, выполняющее организующие, научно-методические, координирующие и исследовательские функции, и сеть специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор и выделение штаммов возбудителей ИППП и их доставку в центральное учреждение для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований. Исследования антибиотикорезистентности возбудителей ИППП проводятся в ГНЦД с 2002 г. в рамках подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)» и подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)». Система мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, функционирующая на территории Российской Федерации, признана мировым сообществом и известна под названием RU-GASP (Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme) [16]. Проводимые в рам-

ках мониторинга мероприятия позволяют ежегодно разрабатывать клинические рекомендации по лечению гонококковой инфекции с учетом резистентности к АМП штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных из регионов Российской Федерации. Все это способствует рациональному выбору препаратов для лечения гонореи, повышению качества проводимой антибактериальной терапии, снижает риск развития осложнений и экономические затраты на лечение пациентов.

Целью настоящего исследования явилась разработка рекомендаций по рациональному выбору АМП для лечения гонококковой инфекции на основе результатов проведенного в Российской Федерации в 2009 г. и в период 2005—2009 гг. мониторинга антибиотикорезистентности гонококка.

### Материал и методы

Настоящее исследование проведено в рамках подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)». В выполнении мероприятий мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, проводившихся с января по декабрь 2009 г., кроме ГНЦД участвовало 40 специализированных лечебно-профилактических и научных учреждений дерматовенерологического профиля, включенных в Систему мониторинга, расположенных в 40 городах Российской Федерации (Москва, Екатеринбург, Нижний Новгород, Санкт-Петербург, Архангельск, Иркутск, Мурманск, Самара, Ставрополь, Владивосток, Рязань, Казань, Псков, Калуга, Чебоксары, Саратов, Брянск, Ижевск, Астрахань, Пермь, Краснодар, Омск, Чита, Пенза, Челябинск, Кемерово, Новосибирск, Саранск, Оренбург, Уфа, Красноярск, Тамбов, Ростов-на-Дону, Тюмень, Томск, Сыктывкар, Вологда, Владимир, Нальчик, Кызыл).

В исследование были включены пациенты мужского ( $n = 1056$ ) и женского ( $n = 144$ ) пола в возрасте от 12 до 60 лет с установленным диагнозом «гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта» и «гонококковая инфекция верхних отделов мочеполового тракта», обследованные врачами-дерматовенерологами по месту жительства. Диагноз больным устанавливался при клинико-лабораторном обследовании в учреждениях, включенных в Систему мониторинга, на основании положений МКБ X. Из исследования исключались лица моложе 12 лет и старше 60 лет, больные с тяжелой соматической патологией, нервнопсихическими заболеваниями, а также пациенты, заявившие об отказе в участии в проводившемся исследовании.

Материалом для изучения в ГНЦД служили собранные в лечебно-профилактических учреждениях, участвовавших в исследовании, 1810 штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных от больных гонореей,

из числа которых в лаборатории ГНЦД было выделено 1200 штаммов.

Доставка материала от больных гонореей в ГНЦД осуществлялась в криосреде, содержащей 80% триптиказо-соевого бульона и 20% глицерина, с соблюдением «холодовой цепи» (в замороженном виде в термоконтейнерах).

Мероприятия по сбору, хранению, транспортировке биологического материала, а также его видовой идентификации в лабораториях проводились в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), разработанными ГНЦД в 2004—2008 гг. [17—19].

На всех включенных в исследование пациентов (1200 человек) заполняли индивидуальные регистрационные формы («Микробиологический паспорт *N. gonorrhoeae*»), в которые вносились анамнестические и клинические сведения о пациенте и результаты микробиологических исследований, проведенных в регионах (микроскопия и культуральное исследование) и в ГНЦД (рекультивирование и видовая идентификация *N. gonorrhoeae*, определение чувствительности к АМП).

В ГНЦД полученный биологический материал засеивали на селективную питательную среду (GC-II агар с питательной добавкой IsoVitalex и селективной добавкой VCAT, производства Бектон Диккинсон, США). Принадлежность выделенных микроорганизмов к виду *N. gonorrhoeae* подтверждали бактериоскопически путем обнаружения типичных по морфологии и тинкториальным свойствам гонококков при окраске по Граму, а также определением оксидазной активности возбудителя и проведением характерных для гонококка биохимических тестов (коммерческие тест-системы «Кристал нейссерия/гемофилис», Бектон Диккинсон, США). Учет и интерпретация результатов видовой идентификации осуществлялись автоматически на анализаторе «Кристал авторидер» (Бектон Диккинсон, США). Наличие β-лактамазной активности гонококка определяли при помощи дисков с нитроцефином («Цефиназа», Бектон Диккинсон, США). Для контроля качества проведенных микробиологических исследований применяли референс-штамм *N. gonorrhoeae* ATCC 49226.

При выборе спектра антибактериальных препаратов, к которым определялась чувствительность *N. gonorrhoeae*, учитывались данные устойчивости *N. gonorrhoeae* к АМП, рекомендации по лечению гонококковой инфекции и существующие в практике подходы к терапии гонореи в России и за рубежом.

После установления принадлежности микроорганизмов к виду *N. gonorrhoeae* определяли чувствительность возбудителя к шести антимикробным препаратам:

- пенициллину и тетрациклину (данные АМП не рекомендованы для лечения гонореи; однако

в соответствии с общепринятой мировой практикой могут служить маркерами общего уровня антибактериальной резистентности *N. gonorrhoeae*);

- цефтриаксону (является в настоящее время препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции и одновременно индикатором определения устойчивости *N. gonorrhoeae* ко всей группе цефалоспоринов, поскольку между антибиотиками данной группы наблюдают значительную перекрестную резистентность — устойчивость к двум или более препаратам с единым механизмом действия; ввиду наличия перекрестной резистентности между всеми известными антибиотиками группы цефалоспоринов определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к другим АМП, относящимся к группе цефалоспоринов, не проводилось);
- ципрофлоксацину (является индикаторным препаратом для оценки состояния резистентности *N. gonorrhoeae* к препаратам группы фторхинолонов; в связи с тем что для фторхинолонов характерна полная или частичная перекрестная устойчивость, резистентные к ципрофлоксацину штаммы всегда устойчивы к другим фторхинолонам, что позволяет использовать термин «устойчивость к фторхинолонам» без указания препарата);
- спектиномицину (включен в исследование как важный альтернативный препарат для лечения гонореи);
- азитромицину (включен в исследование как один из препаратов резерва).

Чувствительность *N. gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину, цефтриаксону определяли методом серийных разведений в агаре в соответствии с рекомендациями и критериями интерпретации CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) — Института клинических и лабораторных стандартов, США; к азитромицину — в соответствии с критериями EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) — Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (табл. 1).

При характеристике чувствительности микроорганизмов к АМП использовали общепринятые показатели с определением чувствительных, умеренно резистентных и резистентных штаммов. Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот показатель используется в исследованиях по антибиотикорезистентности, проводимых Европейской системой по надзору за антибиотикорезистентностью (EARSS). Интерпретация результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМП проводилась автоматически с использованием компьютер-

Таблица 1

Значения МПК (в мкг/мл) антимикробных препаратов для характеристики чувствительных, умеренно резистентных и резистентных штаммов *N. gonorrhoeae*

АМП	Чувствительные штаммы	Нечувствительные штаммы	
		умеренно резистентные штаммы	резистентные штаммы
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2
Тетрациклин	≤ 0,25	0,5–1	≥ 2
Ципрофлоксацин	≤ 0,06	0,12–0,5	≥ 1
Спектиномицин	≤ 32	64	≥ 128
Цефтриаксон	≤ 0,25	—	—
Азитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1

ной программы WHONET версии 5.4, в которую были включены критерии NCCLS 2000 г.

### Результаты и обсуждение

*Социально-демографические и эпидемиологические данные пациентов*

В 2009 г. в рамках мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* социально-демографические и эпидемиологические показатели были проанализированы у 1200 пациентов, в биологическом материале которых был обнаружен возбудитель гонококковой инфекции. Среди обследованных значительно преобладали лица мужского пола — 1056 (женского пола — 144). Большинство пациентов (63,2%) находились в возрасте наибольшей сексуальной активности (от 20 до 29 лет), имели гетеросексуальную ориентацию (99%).

Социально-эпидемиологический анализ, проведенный у пациентов, показал преобладание среди них лиц с признаками рискованного сексуального поведения и невысоким уровнем образования: большинство пациентов не состояли в браке (75%), не имели постоянных половых партнеров (75%), указывали на половые контакты в течение последнего года с двумя и более половыми партнерами (80,8%), имели полное или неполное среднее или среднее специальное образование (68,5%), использовали средства барьерной контрацепции эпизодически или вообще не использовали (81,7%), что повышало риск инфицирования ИППП. Большую часть обследованных (75,4%) составили пациенты, зараженные в результате случайной связи.

*Результаты изучения чувствительности гонококка к АМП в 2009 г.*

Среди всех исследованных штаммов *N. gonorrhoeae* не чувствительными к пенициллину оказались 58,9% штаммов. Наибольшая часть не чувствительных к пенициллину штаммов (49,3%) относилась к категории штаммов с умеренной, или промежуточной устойчивостью. Процент резистентных штаммов составил 9,6%. Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к пенициллину, составил 41,1%.

Отмечена вариабельность показателей в отношении процента не чувствительных к пенициллину штаммов *N. gonorrhoeae* по федеральным округам (ФО): самый низкий процент нечувствительных штаммов (33,3%) был зарегистрирован в Дальневосточном ФО; самый высокий (84,6%) — в Уральском ФО (табл. 2).

В 2009 г. среди изученных штаммов *N. gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных к цефтриаксону. Уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%, что позволило считать данный β-лактамы антибиотик препаратом выбора при лечении гонококковой инфекции в Российской Федерации.

Однако анализ распределения минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтриаксона показал, что в 2009 г. был выявлен довольно высокий процент (41%) штаммов *N. gonorrhoeae* с МПК цефтриаксона, превышавшими значения 0,032 мкг/мл (предложенной EUCAST «эпидемиологической» точки отсечения, отделяющей «дикую» популяцию гонококков от устойчивой по отношению к цефтриаксону), что свидетельствует об имеющейся тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону среди штаммов *N. gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации.

Чувствительность штаммов *N. gonorrhoeae* к тетрациклину была низкой. Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к данному антибиотику, составил 76,4% от общего числа изученных штаммов (см. табл. 2). При этом процент резистентных штаммов составил 48,3%, процент штаммов с промежуточной устойчивостью — 28,1%. Процент штаммов, чувствительных к тетрациклину, составил 23,5%. Анализ результатов изучения резистентности *N. gonorrhoeae* к тетрациклину в федеральных округах Российской Федерации показал, что уровень не чувствительных к данному АМП штаммов в отдельных округах Российской

Федерации варьировал от 64,3 до 100%. Самый высокий процент не чувствительных к тетрациклину штаммов *N. gonorrhoeae* (100%) зарегистрирован в Дальневосточном ФО.

Среди общего числа изученных штаммов *N. gonorrhoeae* не чувствительными к *ципрофлоксацину* были 45,7% штаммов. Среди штаммов, не чувствительных к *ципрофлоксацину*, преобладали резистентные штаммы (44,4%); штаммы с промежуточным уровнем устойчивости составили всего 1,3%. Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к *ципрофлоксацину*, составил 54,3%. Среди федеральных округов Российской Федерации наиболее высокий процент не чувствительных к данному антибиотику штаммов зарегистрирован в Дальневосточном ФО (66,7% нечувствительных штаммов). Наиболее низкий процент нечувствительных штаммов выявлен в Центральном ФО (30,0%) и Северо-Западном ФО (36,5%). В остальных округах процент не чувствительных к *ципрофлоксацину* штаммов варьировал незначительно — от 45,9 до 57,1% (см. табл. 2).

Количество штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к *азитромицину*, составило 13,2%, количество резистентных штаммов — 2,3%, штаммов с промежуточным уровнем устойчивости — 10,9%, процент штаммов, чувствительных к *азитромицину*, — 86,8%. Между федеральными округами Российской Федерации выявлена значительная разница в количестве чувствительных к *азитромицину* штаммов *N. gonorrhoeae*. Наиболее высокий процент не чувствительных к данному АМП штаммов (33,3%) зарегистрирован в Дальневосточном ФО. В Северо-Западном ФО, Южном ФО, Приволжском ФО и Сибирском ФО процент штаммов, не чувствительных к *азитромицину*, колебался от 16,9 до 18,9%. В двух федеральных округах — Уральском и Центральном — напротив, абсолютное большинство штаммов *N. gonorrhoeae* было чувствительно к *азитромицину* (соответственно 100 и 98,6%). Таким образом, в Уральском ФО не чувствительных

к данному препарату штаммов не было зарегистрировано, а в Центральном ФО их процент составил 1,4% (см. табл. 2).

К *спектиномицину* в 2009 г. в среднем по Российской Федерации были не чувствительными 12,7% от общего числа изученных штаммов *N. gonorrhoeae*, в том числе 1,3% были резистентными, а 11,4% — умеренно резистентными. Процент чувствительных к данному антибиотику штаммов составил 87,3%. Наиболее высокий уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к *спектиномицину* в 2009 г. наблюдался в Северо-Западном ФО (19,2% нечувствительных штаммов), Сибирском ФО (17,9% нечувствительных штаммов) и Приволжском ФО (16,9% нечувствительных штаммов). В Центральном ФО и Южном ФО процент не чувствительных к *спектиномицину* штаммов составил соответственно 6,0 и 5,4%; в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном — все штаммы *N. gonorrhoeae* (100%) оказались чувствительными к данному препарату (см. табл. 2).

*Результаты изучения чувствительности гонококка к АМП в 2005—2009 гг.*

Начиная с 2005 г. мониторинг антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, охватывал семь федеральных округов России. В 2005 г. чувствительность к пенициллину, тетрациклину, *ципрофлоксацину*, *цефтриаксону* и *спектиномицину* была определена у 509 штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных из 24 субъектов Российской Федерации, в 2006 г. — у 521 штамма, полученного из 36 субъектов, в 2007 г. — у 660 штаммов, полученных из 36 субъектов, в 2008 г. — у 900 штаммов, полученных из 30 субъектов, и в 2009 г. — у 1200 штаммов, полученных из 40 субъектов Российской Федерации [20—23].

Анализ результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в субъектах Российской Федерации, проведенный с 2005 г. по 2009 г., показал наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину

Таблица 2

Процент (%) штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к АМП, в федеральных округах России, 2009 г.

Округ	Пенициллин	Тетрациклин	Ципрофлоксацин	Спектиномицин	Цефтриаксон	Азитромицин
Центральный ФО	60,0	64,3	30,0	6,0	0	1,4
Северо-Западный ФО	57,7	76,9	36,5	19,2	0	17,3
Южный ФО	70,3	81,1	45,9	5,4	0	18,9
Приволжский ФО	52,1	74,6	56,3	16,9	0	16,9
Уральский ФО	84,6	92,3	53,8	0	0	0
Сибирский ФО	55,4	85,7	57,1	17,9	0	17,9
Дальневосточный ФО	33,3	100,0	66,7	0	0	33,3
Всего по РФ	58,9	76,4	45,7	12,7	0	13,2

(в 2005 г. — 78,4%, в 2006 г. — 74,8%, в 2007 г. — 72,4%, в 2008 г. — 80,4%, в 2009 г. — 58,9%). В период с 2005 по 2007 г. отмечалась слабовыраженная тенденция к снижению количества штаммов, не чувствительных к пенициллину (с 78,4% в 2005 г. до 72,4% в 2007 г.); в 2008 г. число штаммов, не чувствительных к пенициллину, увеличилось до 80,4%; в 2009 г. — уменьшилось до 58,9% (табл. 3).

Некоторая вариабельность показателей, отражающих процент не чувствительных к пенициллину штаммов *N. gonorrhoeae*, может быть обусловлена включением в Программу мониторинга новых регионов Российской Федерации с различающейся практикой применения препаратов пенициллина для лечения инфекций, передаваемых половым путем, в том числе гонококковой инфекции. Часть из этих регионов продолжает использовать пенициллин для лечения гонореи, что способствует сохранению высокого уровня устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину; другие регионы в соответствии с рекомендациями ГНЦД прекратили применение данного препарата для лечения гонококковой инфекции, что является фактором, способствующим снижению резистентности *N. gonorrhoeae* к пенициллину.

Результаты анализа антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* к АМП в субъектах Российской Федерации в 2005—2009 гг. показали также наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N. gonorrhoeae* к тетрациклину (в 2005 г. — 65,2%, в 2006 г. — 74,5%, в 2007 г. — 67,2%, в 2008 г. — 85,1%, в 2009 г. — 76,4%) и ципрофлоксацину (в 2005 г. — 49,4%, в 2006 г. — 51,5%, в 2007 г. — 55,1%, в 2008 г. — 53,9%, в 2009 г. — 45,7%).

Наличие высокого процента штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину, является основанием для рекомендаций о нецелесообразности применения данных препаратов для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, тем более что уровень чувствительности к ним *N. gonorrhoeae* существенно (в десятки раз) ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, проведенного в 2005—2009 гг., показали, что в последние годы отмечается существенное возрастание числа штаммов, не чувствительных к спектиномицину. Так, если в 2005 г. процент не чувствительных к спектиномицину штаммов *N. gonorrhoeae* составил всего 1,4% и был обусловлен умереннорезистентными к данному препарату штаммами, то в 2006 г. не чувствительными к спектиномицину были 7,9% штаммов, в 2007 г. — 4,5%, в 2008 г. — 8,5%, в 2009 г. — 12,7%.

По данным мониторинга 2009 г., в ряде федеральных округов Российской Федерации (Северо-Западном, Сибирском и Приволжском) процент штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину, был выше, чем в среднем по Российской Федерации, и колебался от 16,9 до 19,2%. В Центральном ФО и Южном ФО процент не чувствительных к спектиномицину штаммов составил соответственно 6,0 и 5,4%, и только в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном все штаммы *N. gonorrhoeae* (100%) оказались чувствительными к данному препарату.

Полученные данные позволили сделать заключение о том, что спектиномицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* (12,7%) значительно превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. Вместе с тем в соответствии с результатами мониторинга 2009 г. спектиномицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном.

Изучение чувствительности *N. gonorrhoeae* к азитромицину в рамках мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* проводится с 2008 г. В 2008 г. процент не чувствительных к азитромицину штаммов в среднем по Российской Федерации составил 5,5%; процент чувствительных к азитромицину штаммов — 94,5%. Полученные данные по-

Таблица 3

Динамика распространения (в%) штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к АМП, в Российской Федерации за период 2005—2009 гг.

АМП	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Пенициллин	78,4	74,8	72,4	80,4	56,9
Тетрациклин	65,2	74,5	67,2	85,1	76,4
Ципрофлоксацин	49,4	51,5	55,1	53,9	45,7
Спектиномицин	1,4	7,9	4,5	8,5	12,7
Цефтриаксон	0	0	0	0	0
Азитромицин	—	—	1,3	5,5	13,2

зволили сделать заключение, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. Вместе с тем существенные различия в распространении не чувствительных к азитромицину штаммов по округам Российской Федерации позволили дать дифференцированные рекомендации по применению данного препарата для лечения гонококковой инфекции. Поскольку в двух округах Российской Федерации (Уральском ФО и Сибирском ФО) все штаммы *N. gonorrhoeae* (100%) оказались чувствительными к данному препарату, было рекомендовано применять азитромицин для лечения гонококковой инфекции в Уральском ФО и Сибирском ФО, в остальных же округах Российской Федерации осуществлять лечение гонореи азитромицином только под контролем определения чувствительности к нему *N. gonorrhoeae*.

Данные мониторинга антибиотикорезистентности 2009 г. показали значительный рост числа штаммов, не чувствительных к азитромицину (13,2%; в сравнении с 2008 г. — рост на 7,7%). Полученные данные позволяют заключить, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* (13,2%) значительно превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. В соответствии с данными, полученными в 2009 г., азитромицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — Уральском и Центральном, в которых отмечена высокая чувствительность *N. gonorrhoeae* к азитромицину (соответственно 98,6 и 100%).

На протяжении всего периода наблюдения среди изученных штаммов *N. gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных к АМП группы цефалоспоринов 3-го поколения — цефтриаксону. Уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Отмеченные наблюдения показали, что на настоящий момент препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации является цефтриаксон, к которому сохраняют чувствительность 100% штаммов гонококка, полученных из всех федеральных округов. Рекомендации по применению цефтриаксона могут со значительной долей вероятности быть распространены и на некоторых других представителей этой группы препаратов ввиду наличия перекрестной резистентности между большинством антибиотиков группы цефалоспоринов 3-го поколения, а также клинических данных об их сопоставимой эффективности. Включение в реко-

мендации по лечению гонореи в дополнение к цефтриаксону других цефалоспоринов для парентерального применения вряд ли целесообразно в связи с ограниченным количеством данных об их клинической эффективности. В то же время включение в рекомендации цефиксима представляется вполне обоснованным, поскольку эффективность цефиксима в отношении штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к цефтриаксону, достаточно убедительно подтверждена [24, 25].

Вместе с тем на протяжении последних лет мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* отмечается явная тенденция к формированию устойчивости к цефтриаксону среди гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации (см. рисунок).

Так, в частности, в 2007 г. у 6,4%, в 2008 г. — у 6,0%, в 2009 г. — у 41% штаммов *N. gonorrhoeae* МПК цефтриаксона превосходила значение эпидемиологической точки отсечения, отделяющей «дикую» популяцию гонококков от устойчивой по отношению к цефтриаксону, которая, по предложению EUCAST, составляет  $\leq 0,032$  мкг/мл. Это может свидетельствовать о начале формирования микробиологической устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего контроля над распространением резистентности гонококков к цефтриаксону на территории Российской Федерации и расшифровки формирующихся молекулярных механизмов устойчивости к данному АМП, в том числе в рамках международного сотрудничества.

На основании приведенных данных, включающих результаты исследования чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных из разных федеральных округов Российской Федерации в 2009 г. и в предыдущие годы мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, для терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации *не рекомендуется* применение следующих АМП: пенициллина, тетрациклина, ципрофлоксацина.

Для эмпирической терапии гонореи на территории Российской Федерации *не рекомендуется* использовать: спектиномицин, азитромицин. Применение спектиномицина для терапии гонококковой инфекции *рекомендуется* в двух федеральных округах Российской Федерации — Уральском и Дальневосточном. Применение азитромицина для терапии гонококковой инфекции *рекомендуется* в двух федеральных округах Российской Федерации — Уральском и Центральном.

В качестве препаратов выбора для лечения гонококковой инфекции на всей территории Российской Федерации рекомендуются: цефтриаксон и цефиксим.

Рекомендации по применению АМП для лечения гонококковой инфекции по итогам мониторинга ан-

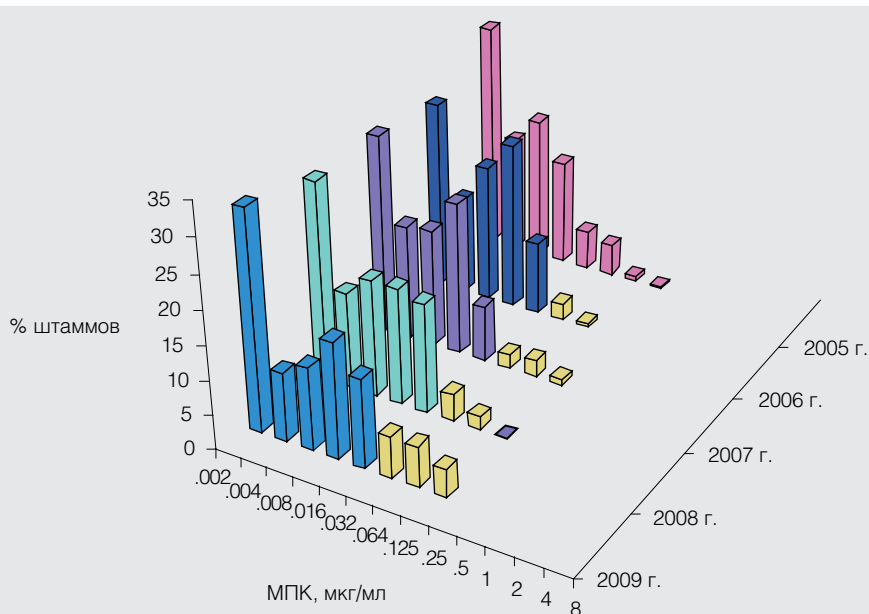


Рис. Распределение МПК цефтриаксона в отношении гонококков в различные периоды мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в Российской Федерации

Таблица 4

Препараты, рекомендованные для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации (на основании данных мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* 2009 г.)

Округ	АМП
Центральный ФО	Цефтриаксон, цефиксим, азитромицин
Северо-Западный ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Южный ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Приволжский ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Уральский ФО	Цефтриаксон, цефиксим, азитромицин, спектиномицин
Сибирский ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Дальневосточный ФО	Цефтриаксон, цефиксим, спектиномицин

Примечание. Применение спектиномицина в Центральном ФО, Северо-Западном ФО, Южном ФО, Приволжском ФО и Сибирском ФО и азитромицина в Северо-Западном ФО, Южном ФО, Приволжском ФО, Сибирском ФО и Дальневосточном ФО допускается только под контролем определения чувствительности *N. gonorrhoeae*.

тибиотикорезистентности гонококка в Российской Федерации 2009 г. представлены в табл. 4.

### Выводы

На территории Российской Федерации в течение 2005—2009 гг. регистрируется высокий процент распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину (в 2005 г. — 78,4%, в 2006 г. — 74,8%, в 2007 г. — 72,4%, в 2008 г. — 80,4%, в 2009 г. — 58,9%), тетрациклину (65,2, 74,5, 67,2, 85,1, 76,4% соответственно) и ципрофлоксацину (49,4, 51,5, 55,1, 53,9, 45,7% соответственно),

значительно превышающий уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. В связи с полученными данными применение пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина для лечения гонококковой инфекции не рекомендуется.

В течение 2005—2009 гг. отмечается тенденция к увеличению процента штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину (в 2005 г. — 1,4%, в 2006 г. — 7,9%, в 2007 г. — 4,5%, в 2008 г. — 8,5%, в 2009 году — 12,7%) и азитромицину (в 2008 г. — 5,5%, в 2009 г. — 13,2%). В связи с полученными



данными спектиномицин и азитромицин *не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации*, так как уровень устойчивости к ним *N. gonorrhoeae* превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. Данные препараты целесообразно применять для лечения гонококковой инфекции только под контролем определения чувствительности к ним *N. gonorrhoeae*. По результатам мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* 2009 г. применение спектиномицина для терапии гонококковой инфекции может быть рекомендовано в Уральском ФО и Дальневосточном ФО (100% чувствительных штаммов); применение азитромицина — в Уральском ФО и Центральном ФО (соответственно 98,6 и 100% чувствительных штаммов).

В течение 2005—2009 гг. На территории Российской Федерации отмечается высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону (100% чувствительных штаммов), что позволяет считать *цефтриаксон препаратом выбора* для лечения гонококковой инфекции на территории Российской Федерации. Целесообразным также является применение для лечения гонококковой инфекции *цефиксима*, поскольку эффективность цефиксима в отношении штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к цефтриаксону, достаточно убедительно подтверждена.

Учитывая наблюдающуюся в течение последних лет тенденцию к формированию микробиологической устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону, необходимо осуществлять дальнейший контроль над распространением резистентности гонококков к нему на территории Российской Федерации и проводить научные исследования по расшифровке формирующихся молекулярных механизмов устойчивости к данному АМП, в том числе в рамках международного сотрудничества.

### Литература

1. Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений в 2008 г. (Статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамент развития медицинской помощи и организации здравоохранения, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», 2009.
2. Lee K., Chong Y., Erdenechemeg L., et al. Incidence, epidemiology and evolution of reduced susceptibility to ciprofloxacin in *Neisseria gonorrhoeae* in Korea. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 11: 627—633.
3. Ye S., Su X., Wang Q. et al. Surveillance of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China, 1993—1998. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 4: 242—245.
4. Arreasa L., Salsedo C., Alcalá B. et al. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends over the last two decades. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1: 153—156.
5. Nissinen A., Jarvinen H., Liimatainen O. et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Finland, 1976 to 1995. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 10: 576—581.
6. Dan M., Poch.F., Shneinberg B. High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Tel Aviv, Israel: correlation with response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 6: 1671—1673.
7. Wang S.A., Harvey A.B., Conner S.M. et al. Antimicrobial Resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: The Spread of Fluoroquinolone Resistance. *Ann Intern Med* 2007; 147: 81—88.
8. Tapsall J.W., Limnios E.A., Murphy D. Analysis of trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia, 1997—2006. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61: 150—155.
9. Lina B.L., Pastorea R., Liassinac N. et al. A new sexually transmitted infection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, 2002—2005. *SWISS MED WKLY* 2008; 138(15—16): 243—246.
10. Chisholm S.A., Neal T.J., Alawattegama A.B. et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 353—358.
11. Whiley D.M., Limnios E.A., Ray S. et al. Diversity of penA alterations and subtypes in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3111—3116.
12. Tapsall J.W. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(1): 87—91.
13. Monfort L., Caro V., Devaux Z. et al. First *Neisseria gonorrhoeae* genotyping analysis in France: identification of a strain cluster with reduced susceptibility to ceftriaxone. *J Clin Microbiol* 2009; 47(11): 3540—3545.
14. WHO. Antimicrobial resistance in gonococci. Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun Dis Intell* 1997; 21(23): 349—350.
15. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Борисенко К.К. и др. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции. *ИППП* 1999; № 2: 26—29.
16. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A. et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Eurosurveillance* 2010; 15 (14): 10—14.
17. Стандартные операционные процедуры по забору клинического материала у пациентов с подозрением на гонококковую инфекцию (СОП № ГОН 002/04). М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
18. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Стандартные операционные процедуры по транспортировке и доставке клинического материала и выделенных культур возбудителя гонореи (СОП № ГОН 001/03). М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
19. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В. и др. Стандартные операционные процедуры по проведению видовой идентификации возбудителя гонореи. Сборник стандартных операционных процедур (СОП № ГОН 003/04; СОП № ГОН 004/04; СОП № ГОН 005/04). М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
20. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Припутневич Т.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2005 г. М.: Государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт», 2005.
21. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2006 г. М.: Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», 2006.
22. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2007 г. М.: Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, 2007.
23. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень. 2008 г. М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
24. Сидоренко С.В. Цефтриаксон: есть ли будущее? *Антибиот. химиотер.* 2007; 51 (8): 3—9.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Availability of cefixime 400 mg tablets—United States, April 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57 (16): 435.