

Антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в Российской Федерации: современные тенденции

А. А. Кубанов, М. Р. Рахматулина, В. С. Соломка, К. И. Плахова,
А. В. Честков, Н. П. Петрова, Д. Г. Дерябин

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России,
Москва, Россия

Цель исследования. Оценить показатели чувствительности современных российских штаммов *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и охарактеризовать тенденции их изменения в период реализации программы RU-GASP (*Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme*).

Материал и методы. В работу включены 293 штамма *N. gonorrhoeae*, выделенные в 11 субъектах Центрального, Северо-Западного, Приволжского, Южного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации в 2015–2016 гг. Определение чувствительности к бензилпенициллину, цефтриаксону, тетрациклину, спектиномицину, азитромицину и ципрофлоксацину проводили методом серийных разведений в агаре и оценивали по критериям CLSI, EUCAST и МУК 4.2.1890–04 с использованием программы WHONET (версия 5.4). Полученные данные сопоставлены с результатами программы RU-GASP за 2005–2013 гг.

Результаты. Современные российские штаммы *N. gonorrhoeae* проявляют высокую устойчивость к бензилпенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину (доля нечувствительных штаммов — 46,8, 51,9 и 33,1% соответственно). При этом в период реализации программы RU-GASP зарегистрирована устойчивая тенденция к постепенному восстановлению чувст-

вительности *N. gonorrhoeae* к данным антимикробным препаратам. Доля штаммов, нечувствительных к азитромицину и спектиномицину, после достижения максимума в 2011 г. значительно снизилась и в настоящее время составляет 6,5 и 1,0% соответственно. На протяжении всего периода реализации программы RU-GASP чувствительность *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону сохранялась у 100% штаммов без признаков формирования у них устойчивости к данному антимикробному препарату.

Выводы. Высокая чувствительность российских штаммов *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону сохраняет его значение как препарата выбора при лечении гонококковой инфекции. Спектиномицин с 2010 г. рекомендуется в качестве альтернативного препарата, а возможность использования азитромицина может быть пересмотрена при сохранении современной тенденции восстановления чувствительности к нему. Учитывая низкую активность бензилпенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина в отношении подавляющего большинства штаммов *N. gonorrhoeae*, данные препараты не рекомендуются к использованию для терапии гонококковой инфекции в Российской Федерации.

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*, RU-GASP, антибиотикорезистентность.

Current Trends in Antimicrobial Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Russian Federation

A.A. Kubanov, M.R. Rakhmatulina, V.S. Solomka, K.I. Plakhova, A.V. Chestkov, N.P. Petrova, D.G. Deryabin

Scientific Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Objective. To evaluate antimicrobial susceptibility of current *Neisseria gonorrhoeae* isolates and determine its trends over the RU-GASP (*Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme*) period.

Materials and Methods. A total of 293 strains of *N. gonorrhoeae* isolated in 11 regions within Central, North-Western, Volga, Southern, and Siberian federal districts over the 2015–2016 were included in this study. Susceptibility to benzylpenicillin, ceftriaxone, tetracycline, spectinomycin, azithromycin, and ciprofloxacin was determined by agar dilution method and assessed according to the CLSI, EUCAST and MUK 4.2.1890-04 criteria using the WHONET software (v5.4). The data from the RU-GASP 2015–2016 were compared to those from the RU-GASP 2005–2013.

Results. The current *N. gonorrhoeae* strains in Russian Federation were found to be highly resistant to benzylpenicillin, tetracycline, and ciprofloxacin (46.8%, 51.9% and 33.1% of non-susceptible isolates, respectively). Over the RU-GASP program, there was a consistent tendency to gradual recovery of susceptibility

to these antimicrobial agents. Non-susceptibility rates to azithromycin and spectinomycin have significantly decreased following peak values in the 2011 and are currently 6.5% and 1.0%, respectively. Over the RU-GASP period, susceptibility of *N. gonorrhoeae* to ceftriaxone remained 100% with no emergence of resistance to this antibiotic.

Conclusions. Due to a high susceptibility of *N. gonorrhoeae* strains to ceftriaxone, this antibiotic remains drug of choice in the treatment of gonococcal infection. Since the 2010, spectinomycin is recommended as an alternative treatment. In addition, the possible use of azithromycin could be reconsidered, if the current trend of susceptibility recovery remains. Because of their low activity against the majority of *N. gonorrhoeae* strains, benzylpenicillin, tetracycline, and ciprofloxacin are not recommended to use in the treatment of gonococcal infection in Russian Federation.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, RU-GASP, antimicrobial resistance.

Введение

Заболеемость гонококковой инфекцией в Российской Федерации имеет устойчивую тенденцию к снижению: с 108,7 случаев на 100 тыс. населения в 2001 г. до 23,9 случаев на 100 тыс. населения в 2014 г. [1]. В значительной степени это связано с высокой эффективностью применяемых схем антибиотикотерапии, основанных на использовании цефалоспоринов III поколения, в частности — цефтриаксона и цефиксима [2]. Однако в последние годы в США, странах Западной Европы и Юго-Восточной Азии все чаще регистрируются случаи клинической неэффективности терапии цефалоспоридами [3]. Ситуация начинает напоминать предшествующий опыт использования пенициллинов, тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов, рекомендованных в разные периоды для применения в антибиотикотерапии гонококковой инфекции, но по прошествии ряда лет выводимых из схем лечения по причине формирования устойчивости к ним клинических изолятов *N. gonorrhoeae* [4]. При этом фактическое исчерпание ресурса антибактериальных препаратов, использовавшихся для терапии гонококковой инфекции, при отсутствии

препаратов резерва формирует реальные риски развития неизлечиваемых форм этого заболевания [5]. Осознание этой угрозы — появление проекта Глобальной стратегии ВОЗ по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016–2021 гг., в котором именно *N. gonorrhoeae* присвоен статус одного из важнейших приоритетов, борьба с которым требует принятия неотложных мер в системе здравоохранения [6].

Испытанным инструментом контроля антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции являются инициированные ВОЗ международные и национальные программы мониторинга, обозначаемые общим термином GASP (*Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme*) [7], предусматривающие сбор, верификацию и стандартизованное тестирование уровня чувствительности *N. gonorrhoeae* к широкому спектру антимикробных препаратов. По инициативе директора ФГБУ «ГНЦ дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России академика РАН А.А. Кубановой отечественная версия подобной программы, признанная мировым сообществом под названием RU-GASP, реализуется с 2002 г., а ее результаты регулярно представляются российскому [8, 9] и мировому [10, 11]

научному и медицинскому сообществу. Выполнение программы RU-GASP на протяжении целого ряда лет позволяло своевременно актуализировать клинические рекомендации, обоснованно уточняя перечень препаратов выбора и альтернативных препаратов, рекомендуемых для лечения больных гонококковой инфекцией в Российской Федерации [12], что позволило избежать случаев неэффективной антибиотикотерапии и положительно сказалось на уровне заболеваемости.

Целью настоящего исследования является оценка показателей антибиотикорезистентности российских штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных в 2015–2016 гг., а также сравнение их с аналогичными данными, полученными при реализации программы RU-GASP в 2005–2013 гг.

Материал и методы

Исследование чувствительности клинических изолятов *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводили в соответствии с RU-GASP в рамках Государственного задания на выполнение прикладных научных исследований в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2015 г. и плановый период — 2016–2017 гг. (Государственный контракт 114/БУ-2015–051 от 16.01.2015).

В исследование были включены 293 штамма *N. gonorrhoeae*, поступившие в 2015 г. (128 штаммов) и 2016 г. (165 штаммов) из специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля 11 субъектов Российской Федерации, расположенных в Центральном (53 штамма), Северо-Западном (127 штаммов), Поволжском (44 штамма), Южном (20 штаммов) и Сибирском (49 штаммов) федеральных округах.

Первичная идентификация клинических изолятов проводилась в регионах-участниках с использованием бактериоскопического и бактериологического методов. Выделенные чистые культуры сохранялись в криосреде в условиях низкой температуры (от -20°C до -80°C), а их экспресс-доставка в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России осуществлялась курьерской службой с соблюдением принципа «холодовой цепи».

Для подтверждения принадлежности поступивших культур к виду *N. gonorrhoeae* их высевали на шоколадный агар с добавлением 1% ростовой добавки ISOVitalax (Becton Dickinson, США) и 1% селективной добавки VCAT (Becton Dickinson, США). Наблюдение за ростом проводили в течение 48 часов с промежуточным контролем через сутки. Колонии, культуральные свойства которых соответствовали описанию *N. gonorrhoeae*, исследовали с использованием микроскопии и теста на оксидазу.

На следующем этапе оксидазоположительные грамотрицательные диплококки анализировались по совокупности показателей биохимической активности с использованием карт идентификации NH на анализаторе VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). В отношении культур, определенных как *N. gonorrhoeae* с менее чем 99% вероятностью, было проведено дополнительное масс-спектрометрическое исследование с помощью времяпролетного масс-спектрометра с ионизацией MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Германия), работающего в диапазоне масс от 2000 до 23000 Да. При сравнении полученных масс-спектров с масс-спектрами референсной библиотеки с использованием программного пакета Biotyper 3.0 (Bruker Daltonics GmbH, Германия) каждому сравнению присваивали численный рейтинг «Score Value» (от 0 до 3), вычисляемый на основании количества совпадений. Результаты со значением рейтинга выше 2,0 считали достоверными, завершающими цикл видовой идентификации *N. gonorrhoeae*.

Тестирование чувствительности *N. gonorrhoeae* к шести антибиотикам (бензилпенициллин, тетрациклин, ципрофлоксацин, азитромицин, спектиномицин и цефтриаксон) проводили методом серийных разведений в агаре в соответствии с ранее разработанными рекомендациями [13] с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика. При проведении подобных исследований стерилизованный автоклавированием и остуженный до 50°C шоколадный агар смешивали с 1% ростовой добавкой ISOVitalax (Becton Dickinson, США) и разливали в чашки Петри, содержащие двойные серийные разведения чистых субстанций антибактериальных препаратов (19 мл агара к 1 мл раствора антибиотика). После подсушивания на поверхность агаровых пластин наносили по 1–2 мкл суспензии тестируемых штаммов, приготовленных на основе их 24-часовых агаровых культур и откалиброванных по стандарту мутности 0,5 МакФарланда ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Наличие роста оценивали после 24 и 48 часов инкубации при 37°C в газовой среде с содержанием 5% CO_2 .

На основе соответствия критериев *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) и МУК 4.2.1890–04 [14] (табл. 1) интерпретацию результатов исследования чувствительности *N. gonorrhoeae* к бензилпенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину и цефтриаксону проводили по этим значениям. В связи с отсутствием в названных документах критериев чувствительности *N. gonorrhoeae* к азитромицину, использовали значения *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). На их основе тести-

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам по МПК (в мкг/мл)

Антимикробный препарат	CLSI			EUCAST			МУК 4.2.1890-04			Референс-штамм <i>N. gonorrhoeae</i> ATCC 49226
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
Бензилпенициллин	≤0,06	0,12–1	≥2	≤0,06	0,12–1	>1,0	≤0,06	0,12–1	≥2	0,25–1
Тетрациклин	≤0,25	0,5–1	≥2	≤0,5	1	>1,0	≤0,25	0,5–1	≥2	0,25–1
Ципрофлоксацин	≤0,06	0,12–0,5	≥1	≤0,03	0,06	>0,06	≤0,06	0,12–0,5	≥1	0,001–0,008
Азитромицин	–	–	–	≤0,25	0,5	>0,5	–	–	–	0,25–1
Спектиномицин	≤32	64	≥128	≤64	–	>64	≤32	64	≥128	8–32
Цефтриаксон	≤0,25	–	–	≤0,125	–	>0,125	≤0,25	–	–	0,004–0,015

Примечание. Здесь и в табл. 2: S – чувствительные, I – умеренно устойчивые, R – резистентные, I+R – нечувствительные штаммы.

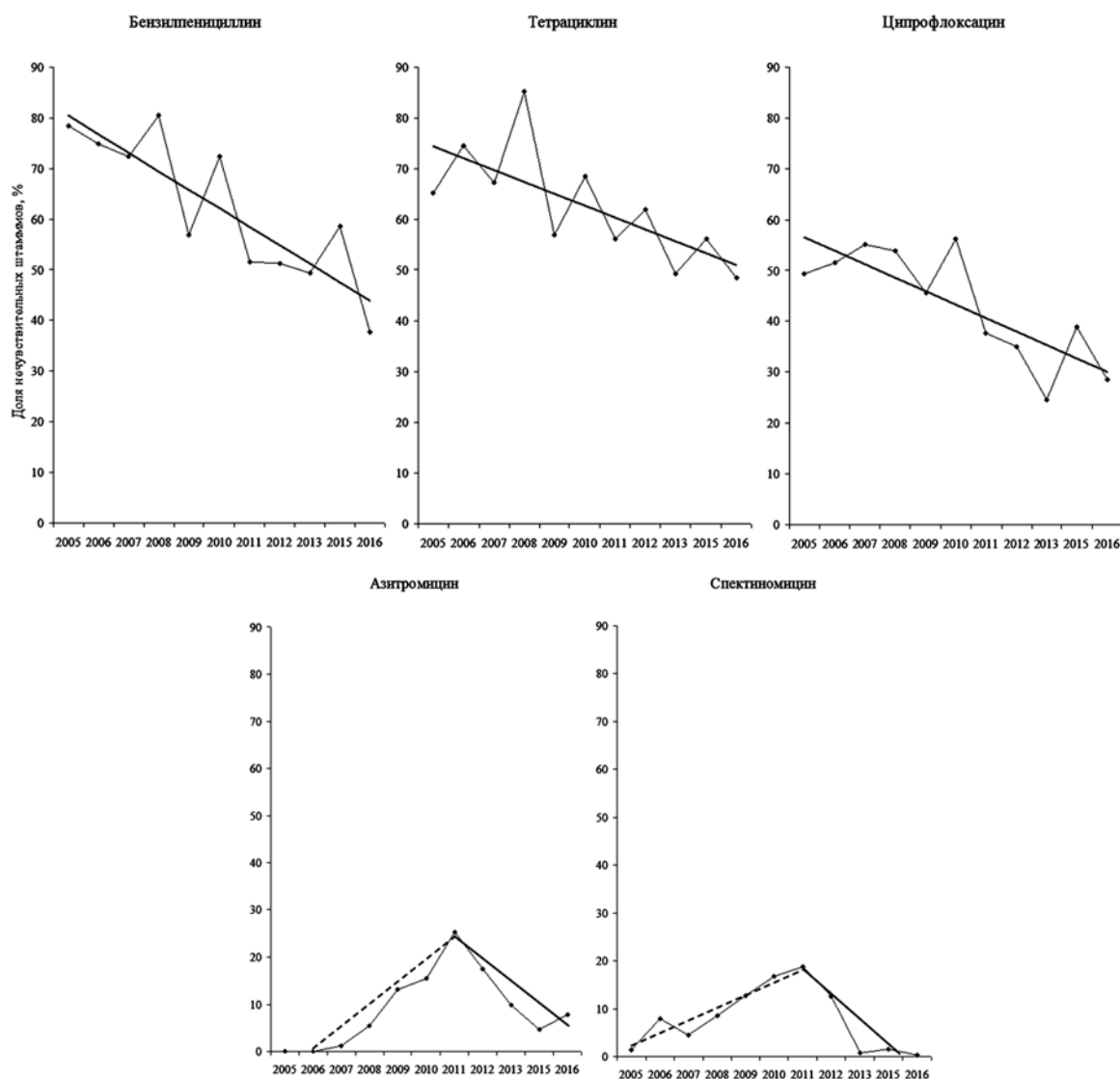


Рис. 1. Изменение доли штаммов *N. gonorrhoeae* (в %), нечувствительных (I+R) к тестируемым антимикробным препаратам, в процессе реализации программы RU-GASP (2005–2016 гг.).

Таблица 2. Показатели чувствительности к антимикробным препаратам у клинических изолятов *N. gonorrhoeae* (n=293), выделенных в Российской Федерации в 2015–2016 гг.

Антимикробный препарат	Распределение штаммов с различными уровнями чувствительности, абс. (%)			
	S	I	R	I+R
Бензилпенициллин	156 (53,2)	123 (42,0)	14 (4,8)	137 (46,8)
Цефтриаксон	293 (100)	0	0	0
Тетрациклин	141 (48,1)	101 (34,5)	51 (17,4)	152 (51,9)
Азитромицин	274 (93,5)	0	19 (6,5)	19 (6,5)
Спектиномицин	290 (99,0)	3 (1,0)	0	3 (1,0)
Ципрофлоксацин	196 (66,9)	3 (1,0)	94 (32,1)	97 (33,1)

руемые штаммы *N.gonorrhoeae* относили к одной из трех категорий: чувствительные (S) – susceptible, умеренно устойчивые (I) – intermediate и резистентные (R) – resistant. В соответствии с рекомендациями Европейской системы по надзору за антибиотикорезистентностью (EARSS), для интегральной характеристики лекарственной устойчивости применяли термин «нечувствительные», объединяющий умеренно устойчивые и резистентные штаммы (I+R).

Контроль качества приготовленных сред с антибактериальными препаратами в каждой серии экспериментов осуществляли с использованием референс-штамма *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 с известным профилем чувствительности к антибиотикам (см. табл. 1).

Обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной аналитической программы WHONET (версия 5.4). Оценку тенденций изменения антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae* проводили с использованием метода регрессионного анализа с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel. Сравнение гистограмм распределения значений МПК осуществляли на основе критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты

Использованные в настоящей работе методы анализа чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, а также применяемые для их интерпретации критерии отнесения тестируемых штаммов к определенным категориям сохраняют свою актуальность с начала XXI века, что определило возможность реализации долговременной программы мониторинга с анализом среднесрочных и долгосрочных тенденций изменения антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции в Российской Федерации.

Полученные на настоящем этапе проведения мониторинга (2015–2016 гг.) обобщенные резуль-

таты определения чувствительности российских штаммов *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам приведены в табл. 2. Сопоставление полученных данных с результатами программы RU-GASP за 2005–2013 гг. представлено на рис. 1.

Бензилпенициллин, совершивший в конце 40-х годов XX века настоящую революцию в терапии гонококковой инфекции, через несколько десятилетий утратил свой антимикробный потенциал и, начиная с 1989 г., был выведен из схем эмпирической терапии данного заболевания [4]. Однако, в соответствии с общепринятой мировой практикой, оценка чувствительности к бензилпенициллину продолжает оставаться одним из «маркеров» общего уровня антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, что определило целесообразность включения этого антимикробного препарата в реализуемую программу мониторинга.

Изучение клинических изолятов *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории Российской Федерации в 2015–2016 гг., позволило констатировать отсутствие чувствительности к бензилпенициллину у 137 из 293 тестированных штаммов (46,8%), преимущественно характеризующихся значениями МПК препарата в диапазоне от 0,125 до 1 мкг/мл (123 штамма; 42,0%) и соответствующих критерию «умеренная устойчивость» (см. табл. 2). В то же время 14 (4,8%) клинических изолятов демонстрировали истинную резистентность к бензилпенициллину (МПК от 2 до 32 мкг/мл), что достаточно типично ассоциировалось с их множественной устойчивостью к нескольким (3 и более) антимикробным препаратам.

Сравнение полученных результатов с данными 2005–2009 [8] и 2010–2013 гг. [9] свидетельствовало о том, что после максимума – 80,4% нечувствительных штаммов в 2008 г. в Российской Федерации регистрируется устойчивая тенденция к частичному восстановлению чувствительности *N. gonorrhoeae* к бензилпенициллину (см. рис. 1). При этом доля штаммов с высоким уровнем устойчивости к пенициллину в современной российской популяции

N. gonorrhoeae примерно в два раза уступала частоте их регистрации в 2009–2012 гг. (9,6–13,2%) [11], что также объективно подтверждало тенденцию происходящего восстановления чувствительности возбудителя гонококковой инфекции к данному антимикробному препарату.

Тетрациклин, рекомендованный для терапии гонококковой инфекции в период 1962–1986 гг. [4], в настоящее время используется исключительно в качестве «маркера» общего уровня антибиотикорезистентности, а также как показатель устойчивости *N. gonorrhoeae* к доксициклину.

Исследование чувствительности современных российских изолятов *N. gonorrhoeae* (см. табл. 2) к этому антибактериальному препарату позволило констатировать статус чувствительности лишь для 141 штамма (48,1%), в то время как более половины тестированных культур проявляли умеренный (101 штамм; 34,5%) или высокий уровень резистентности к тетрациклину (51 штамм; 17,4%).

Сравнение полученных результатов с данными 2005–2009 [8] и 2010–2013 [9] гг. после максимума в 2008 г. (85,1% нечувствительных штаммов) вновь позволяло говорить о тенденции частичного восстановления чувствительности *N. gonorrhoeae* к тетрациклину (см. рис. 1). Одним из проявлений этого являлось перераспределение доли клинических изолятов с умеренной (МПК 0,5–1,0 мкг/мл) и высокого уровня (≥ 2 мкг/мл) резистентностью к данному антимикробному препарату. Так, если ранее среди клинических изолятов преобладали резистентные штаммы (в т. ч. в 2008 г. — 66,6%), то начиная с 2013 г. высокий процент нечувствительных штаммов сохранялся преимущественно за счет присутствия в анализируемых выборках культур с умеренной чувствительностью к тетрациклину.

Фторхинолоны, рекомендованные для терапии гонококковой инфекции на рубеже XX–XXI веков, были включены в реализуемую программу мониторинга в качестве еще одного «маркера» общего уровня антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*. При этом в качестве анализируемого препарата использовали ципрофлоксацин, чувствительность или устойчивость к которому достаточно четко коррелирует с антибактериальной активностью других фторхинолоновых соединений.

Исследование современных клинических изолятов *N. gonorrhoeae* показало чувствительность к ципрофлоксацину у 196 из 293 тестированных штаммов (66,9%) (см. табл. 2). В свою очередь, треть тестированных культур характеризовалась отсутствием чувствительности к этому антимикробному препарату (главным образом за счет истинно рези-

стентных штаммов — 94; 32,1%), а статус умеренной устойчивости был детектирован лишь у единичных изолятов (3 штамма; 1%).

Сравнение изменения чувствительности возбудителя гонококковой инфекции к фторхинолонам после максимумов 2006–2008 гг. (более 50% нечувствительных штаммов) и локального максимума в 2010 г. (56,2% нечувствительных штаммов) вновь свидетельствовало о тенденции к восстановлению чувствительности *N. gonorrhoeae* (см. рис. 1). При этом, как и в случае с бензилпенициллином и тетрациклином, рост показателей чувствительности *N. gonorrhoeae* к препаратам группы фторхинолонов наблюдался преимущественно за счет относительного сокращения истинно резистентных штаммов.

Мониторинг чувствительности *N. gonorrhoeae* к макролидному антибиотику **азитромицину**, в соответствии с *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* (CDC, 2010) рассматриваемому в качестве препарата резерва для терапии гонококковой инфекции, в рамках программы RU-GASP проводится с 2007 г. На протяжении этого периода [8, 9] первоначально регистрировался достаточно быстрый рост резистентности к этому антимикробному препарату с максимумом (25,3% устойчивых штаммов) в 2011 г. (см. рис. 1).

Проведенное исследование современной российской популяции *N. gonorrhoeae* позволило констатировать статус чувствительности к азитромицину у 274 из 293 тестированных штаммов (93,5%), в то время как на долю резистентных культур приходилось 6,5% клинических изолятов (см. табл. 2).

Тем самым полученные результаты свидетельствуют о произошедшем за несколько последних лет достаточно быстром восстановлении чувствительности *N. gonorrhoeae* к азитромицину, относительные значения которой вплотную приблизили его к пороговому значению 95%, рекомендуемому ВОЗ в качестве критерия возможности использования антимикробного препарата для терапии гонококковой инфекции [15]. В пользу этой возможности говорят и результаты анализа распределений МПК азитромицина в выборках 2015–2016 гг. в сравнении с 2010–2013 гг., свидетельствующие об их сдвиге в сторону низких концентраций антибиотика, произошедшем в первую очередь за счет сокращения штаммов с МПК $\geq 0,5$ мкг/мл, оцениваемых как резистентные в соответствии с рекомендациями EUCAST.

Целесообразность исследования чувствительности *N. gonorrhoeae* к аминоциклическому антибиотику **спектиномицину** определялась его использованием в качестве альтернативного препарата для лечения гонококковой инфекции, рекомендуемого

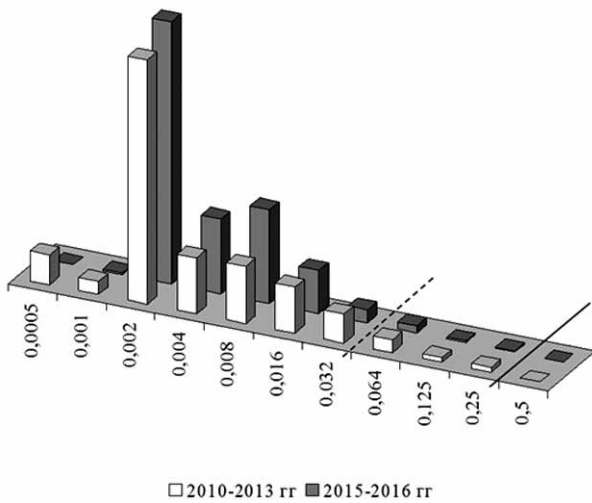


Рис. 2. Распределение МПК (в мкг/мл) цефтриаксона в отношении *N. gonorrhoeae*, выделенных в Российской Федерации в 2010–2013 гг. и 2015–2016 гг. Сплошная линия – граница между чувствительными (МПК ≤ 0,25 мкг/мл) и устойчивыми штаммами; прерывистая линия – граница между штаммами «дикого типа» (МПК ≤ 0,032 мкг/мл) и штаммами с признаками формирующейся устойчивости к цефтриаксону.

European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoeae in Adults (2012).

Исследование современной российской популяции *N. gonorrhoeae* подтвердило эту возможность, зафиксировав чувствительность к спектиномицину у 290 из 293 изученных штаммов (99,0%). При этом резистентность к данному антимикробному препарату не детектировалась, а 3 штамма с МПК, составляющей 64 мкг/мл (2 – в 2015 г., 1 – в 2016 г.), в соответствии с использованными критериями были оценены как умеренно устойчивые.

Сопоставление полученных результатов с данными 2005–2009 гг. [8] и 2010–2013 гг. [9] свидетельствовало о том, что в течение первой половины периода реализации программы RU-GASP доля штаммов, нечувствительных к спектиномицину, возросла с 1,4% в 2005 г. до 18,8% в 2011 г. Однако, вслед за этим произошел достаточно быстрый рост доли чувствительных штаммов, и уже с 2013 г. доля подобных культур стала превышать порог 95%, рекомендуемый ВОЗ в качестве критерия возможности использования антимикробного препарата для терапии гонококковой инфекции [15]. Анализ гистограмм распределения МПК спектиномицина в выборках 2015–2016 гг. в сравнении с 2010–2013 гг. подтвердил эту тенденцию, связав ее с исчезновением резистентных (МПК ≥ 128 мкг/мл) и существенным сокращением доли умеренно устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae*.

Цефтриаксон, считающийся в настоящее время препаратом выбора при лечении гонококковой инфекции в Российской Федерации, США и странах Западной Европы, чувствительность к которому является интегральным показателем потенциальной эффективности других цефалоспоринов (в т. ч. перорального препарата цефиксима), представляет наиболее значимый элемент реализуемой системы мониторинга.

Исследование чувствительности современных российских штаммов *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону позволило констатировать таковую в 100% случаев (см. табл. 2), что полностью воспроизводило показатели, полученные в 2005–2009 гг. [8] и 2010–2013 гг. [9].

В связи с невозможностью представления полученных данных в категориях чувствительности был проведен сравнительный анализ гистограмм распределения МПК цефтриаксона в выборках 2010–2013 гг. [9] и 2015–2016 гг. (рис. 2). При этом в качестве дополнительного критерия использовалась концентрация ≤ 0,032 мкг/мл, предложенная EUCAST в качестве пограничного значения, разделяющего дикую популяцию *N. gonorrhoeae* от штаммов с признаками формирующейся устойчивости к данному антимикробному препарату. Количество подобных культур составило 4,6% в выборке 2010–2013 гг. и 2,1% в выборке 2015–2016 гг., что не позволяет говорить о тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону у российских штаммов *N. gonorrhoeae*. Об этом же свидетельствует сохранение чувствительности большинства тестированных штаммов в зоне частотного максимума МПК – 0,002 мкг/мл (49,0% в 2010–2013 гг. и 52,6% в 2015–2016 гг.), а также статистическая незначимость различий между анализируемыми распределениями значений МПК ($p > 0,05$), оцененная по критерию критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Обсуждение результатов

Оценка антибиотикорезистентности современных российских штаммов *N. gonorrhoeae*, а также ее сопоставление с результатами долговременного мониторинга, реализуемого в соответствии с программой RU-GASP с 2005 г., позволили охарактеризовать три основные тенденции изменения чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам, исторически и в настоящее время используемым для терапии гонококковой инфекции.

В отношении бензилпенициллина, тетрациклина и фторхинолонов (на примере ципрофлоксацина), ранее рекомендуемых для лечения данного заболевания, но в дальнейшем исключенных из схем терапии гонококковой инфекции по причине фор-

мирования высокого уровня устойчивости к ним у клинических изолятов *N. gonorrhoeae*, основной тенденцией является постепенное восстановление чувствительности к этим антимикробным препаратам.

Оценка полученных данных с использованием алгоритма корреляционного анализа позволила констатировать статистическую значимость снижения доли нечувствительных штаммов *N. gonorrhoeae* в динамике исследования: $r = -0,8429$; $p = 0,0011$ для бензилпенициллина; $r = -0,7048$; $p = 0,0154$ для тетрациклина и $r = -0,7833$; $p = 0,0043$ для ципрофлоксацина. Однако скорость подобного восстановления (1,5–3,7% в год) не позволяет в среднесрочной перспективе прогнозировать возможность возвращения данных антимикробных препаратов в схемы этиотропной терапии гонококковой инфекции. При этом использование регрессионного анализа при сохранении текущего линейного тренда свидетельствует о возможности достижения 95% чувствительности *N. gonorrhoeae* к бензилпенициллину к 2027 г., к тетрациклину только к 2037 г., а к ципрофлоксацину — к 2026 г.

Применительно к азитромицину и спектиномицину, в отношении которых в первые годы реализации программы RU-GASP регистрировался достаточно быстрый рост антибиотикорезистентности гонококков с максимумами в 2011 г., в последующие годы зафиксировано столь же быстрое восстановление чувствительности. При этом текущие значения подтверждают актуальность использования спектиномицина в качестве препарата для альтернативного лечения гонококковой инфекции, а в отношении азитромицина при сохранении текущей тенденции позволяют ожидать решения о его альтернативном или комбинированном с цефалоспорином III поколения использовании в обозримой перспективе.

Формат настоящей статьи не предполагает обсуждения молекулярных механизмов восстановления чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. Однако, следует отметить, что при прекращении селективного давления определенных антибиотиков в результате их исключения из схем терапии, многие мутации, вовлеченные в формирование статуса резистентности, с высокой степенью вероятности оказываются не только бесполезными, но и вредными, поскольку затрагивают важные внутриклеточные мишени, связанные с репликацией

ДНК, синтезом белка или образованием клеточной стенки гонококков. При этом чем более значимые мишени были затронуты мутационным процессом и чем менее высокий уровень резистентности был достигнут, тем более быстрыми могут быть темпы восстановления чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. Происходящее в подобных условиях вытеснение мутантных штаммов штаммами «дикого» типа представляется закономерным следствием их эволюционно сформированной адекватности занимаемой экологической нише.

Третьим важным результатом проведенного исследования является определение тенденции сохранения чувствительности российских штаммов *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону, в настоящее время и в обозримой перспективе остающемуся препаратом выбора для терапии гонококковой инфекции. При этом динамический анализ гистограмм распределения МПК цефтриаксона с выделением зоны с признаками формирующейся устойчивости к данному антимикробному препарату в настоящее время не позволяет прогнозировать появление российских цефтриаксонорезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*, сохраняя подобную возможность их трансграничного переноса из США, стран Западной Европы и Юго-Восточной Азии.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что в Российской Федерации сложилась относительно благоприятная ситуация по показателям чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам, следствием которой является высокая эффективность применяемых схем терапии и сокращающаяся заболеваемость гонококковой инфекцией. При этом указанные факты могут быть напрямую соотнесены с многолетней успешной реализацией программы RU-GASP, продолжение которой представляется важным элементом глобальной и национальной стратегии по инфекциям, передаваемым половым путем.

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта 114/БУ-2015–051 от 16.01.2015 г. на проведение прикладных научных исследований в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Литература

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской

Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения, основные пути развития. Вестник дерматологии и венерологии 2015; 4:13-26.

2. Рахматулина М.Р. Современные принципы терапии гонококковой инфекции. Фарматека 2015; 12:58-61.
3. Tapsall J.W. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. Curr Opin Infect Dis 2009; 22(1): 87-91.
4. Unemo M., Shafer W.M. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. Ann N Y Acad Sci 2011; 1230: E19-28.
5. Unemo M., Nicholas R.A. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. Future Microbiol 2012; 7(12):1401-22.
6. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Проекты глобальных стратегий сектора здравоохранения. Инфекции, передаваемые половым путем, 2016-2021 гг. Доклад Секретариата: A69/33; 2016.
7. Unemo M., Ison C.A., 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):42-6.
8. 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.
9. Соломка В.С. Динамика чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных на территории Российской Федерации в 2010-2013 гг., к антимикробным препаратам, применяемым для лечения гонококковой инфекции. Вестник дерматологии и венерологии 2014; 6:93-99.
10. 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.
11. Kubanova A., Kubanov A., Frigo N., et al. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) - resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009-2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012. BMC Infectious Diseases 2014; 14:342.
12. Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Соломка В.С. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гонококковой инфекцией. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015.
13. Сехин С.В., Вознесенский Д.Л., Васильев М.М., Кубанов А.А. Определение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам Клинический микробиол антимикроб химиотер 2003; 5(2):175-82.
14. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.С.91.
15. World Health Organization (WHO). Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012:1-36.