

Антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в Российской Федерации: региональные особенности

Соломка В.С.¹, Кубанов А.А.², Плахова К.И.¹, Честков А.В.¹, Петрова Н.П.¹, Дерябин Д.Г.¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Дмитрий Геннадьевич Дерябин

Эл. почта: dgderyabin@yandex.ru

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*, антибиотикорезистентность, NG-MAST, региональные особенности.

Цель исследования. Оценка региональных особенностей чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ.

Материалы и методы. Исследованы 365 штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных в 2015-2016 гг. в Архангельской, Астраханской, Брянской, Калужской, Новосибирской, Омской, Рязанской, Томской областях, Республике Татарстан и Чувашской Республике. Определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) проводили методом серийных разведений в агаре и оценивали по критериям МУК 4.2.1890-04 с использованием программы WHONET (версия 5.4). Молекулярное типирование выполняли в соответствии с протоколом NG-MAST.

Результаты. На фоне высокой чувствительности современных российских штаммов *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону и спектиномицину (100% и 98,9%, соответственно) установлено существенное варьирование их чувствительности к бензилпенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и азитромицину в отдельных субъектах РФ. Региональные особенности включали высокую частоту распространения штаммов, чувствительных ко всем тестируемым АМП, в Чувашской Республике (54,0%), Калужской (64,1%) и Томской (77,8%) областях, в то время как мультирезистентные штаммы, устойчивые к 3 и более АМП, наиболее часто встречались в Брянской (30,4%) и Рязанской (46,2%) областях. Молекулярное типирование свидетельствовало о существенном разнообразии современной российской популяции *N. gonorrhoeae*, в которой наиболее многочисленные и представленные в большинстве обследованных регионов сиквенс-типы 807, 1993, 5714 характеризовались чувствительностью ко всем тестируемым АМП, в то время как мультирезистентные сиквенс-типы 4707, 12096, 14826 уступали им в численности и ассоциировались с определенным субъектом Российской Федерации.

Выводы. Выявленная неоднородность российской популяции *N. gonorrhoeae* является обоснованием для разработки региональных дополнений к федеральному перечню АМП, рекомендуемых для терапии гоноркокковой инфекции. Решение данной задачи требует повышения репрезентативности региональных выборок *N. gonorrhoeae*, а также регулярности анализа их чувствительности к антимикробным препаратам.

Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in the Russian Federation: regional differences

Solomka V.S.¹, Kubanov A.A.², Plakhova K.I.¹, Chestkov A.V.¹, Petrova N.P.¹, Deryabin D.G.¹

¹ State Scientific Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contacts:

Dmitry G. Deryabin

E-mail: dgderyabin@yandex.ru

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, antimicrobial resistance, NG-MAST, regional differences.

Objective. To assess regional differences in antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae* in the Russian Federation.

Materials and Methods. A total of 365 *N. gonorrhoeae* strains were isolated over the period of 2015-2016 in Arkhangelsk, Astrakhan, Bryansk, Kaluga, Novosibirsk, Omsk, Ryazan, Tomsk regions, Republic of Tatarstan and Chuvashiya Republic. Antimicrobial susceptibility testing was performed by agar dilution method and assessed according to MUK 4.2.1890-04 criteria using WHONET software (v5.4). Molecular typing was performed according to the NG-MAST protocol.

Results. Russian isolates of *N. gonorrhoeae* were found to be highly susceptible to ceftriaxone and spectinomycin (100% and 98.9%, respectively) along with significantly different susceptibility to benzylpenicillin, tetracycline, ciprofloxacin, and azithromycin in several regions. Regional differences included a high prevalence of isolates susceptible to all of the antimicrobials tested in Chuvashiya (54.0%), Kaluga (64.1%) and Tomsk (77.8%) regions; in contrast, multidrug resistant isolates were the most common in Bryansk (30.4%) and Ryazan (46.2%) regions. Molecular typing showed a significant diversity of the current Russian population of *N. gonorrhoeae*. Specifically, the most prevalent sequence types were ST 807, 1993, 5714, which were found in most regions and susceptible to all of the antimicrobials tested. Multidrug resistant ST 4707, 12096, 14826 were less frequent and associated with the specific region of the Russian Federation.

Conclusions. The significant heterogeneity of the Russian population of *N. gonorrhoeae* is a rationale for the development of regional supplements to the national list of antimicrobials recommended for the treatment of gonococcal infections. It requires a representativeness of the regional *N. gonorrhoeae* samples to be increased, as well as their antimicrobial susceptibility testing to be performed on a regular basis.

Введение

Проблема возникновения и распространения резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам (АМП) сохраняет свою актуальность на протяжении нескольких последних десятилетий [1]. Её глобальный характер подтвержден в проекте стратегии ВОЗ по инфекциям, передаваемым половым путем, указывающей в качестве ведущего приоритета в 2016-2021 гг. на растущие риски возникновения неизлечимых форм гонококковой инфекции [2].

Испытанным инструментом решения данной проблемы является программа слежения за чувствительностью *N. gonorrhoeae* к АМП (англ. – Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme; GASP), впервые инициированная J.W. Tapsall в странах Азиатско-Тихоокеанского региона в 90-х годах XX века [3], а в настоящее время при поддержке ВОЗ осуществляемая в 67 государствах на 5 континентах [4]. Отечественная версия данной программы (RU-GASP) непрерывно реализуется в Российской Федерации, начиная с 2005 года [5].

Ключевым элементом программы GASP является разработка и динамическая актуализация клинических рекомендаций по ведению больных гонококковой инфекцией. При этом в каждой из стран-участниц на основе анализа антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* и в соответствии рекомендациями ВОЗ, регламентирующими эффективность препаратов для лечения гонококковой инфекции в отношении как минимум 95% штаммов, выделяемых в предполагаемом регионе инфицирования [6], производится выбор одного или нескольких АМП для основного и альтернативного режимов терапии данного заболевания.

Существенная географическая обособленность, а также экономические, социальные и иные особенности накладывают свой отпечаток на схемы терапии гонококковой инфекции, рекомендуемые в отдельных государствах-участниках программы GASP [7]. В частности, принятые в США Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (2010) содержат указания на применение для лечения неосложненных форм гонококковой инфекции сочетания цефтриаксона с азитромицином или доксициклином, а также возможность использования других цефалоспоринов III поколения. В свою очередь, European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults (2012) подтверждают возможность сочетанного применения цефтриаксона или цефиксима с азитромицином, а также рекомендуют использование спектиномицина при непереносимости цефалоспоринов.

Российское общество дерматовенерологов и косметологов в качестве препарата выбора для лечения гонококковой инфекции рекомендует использование цефтриаксона или цефиксима, а в качестве препарата для альтернативной терапии – спектиномицина [8], что основывается на многолетних наблюдениях сохранения чувствительности к данным АМП в российской популяции *N. gonorrhoeae* [5]. В то же время обширность территории, а также социально-экономические, национальные, культурные и иные различия между субъектами Российской Федерации (т.е. факторы, определяющие разнообразие глобальных результатов программы GASP), определяют интерес к исследованию региональных особенностей антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, способных привести к уточнению локальных схем терапии гонококковой инфекции. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка современных (2015-2016 гг.) российских штаммов *N. gonorrhoeae*

с акцентом на выявление региональных особенностей их чувствительности к антимикробным препаратам.

Материалы и методы

В исследование включены 365 штаммов *N. gonorrhoeae*, поступивших в 2015-2016 гг. в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России из специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля 10 субъектов Российской Федерации: Архангельской, Астраханской, Брянской, Калужской, Новосибирской, Омской, Рязанской, Томской областей, а также Республики Татарстан и Чувашской Республики.

Верификацию культур проводили по совокупности биохимических активностей с использованием NH-карт на анализаторе VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). В отношении культур, определенных как *N. gonorrhoeae* с менее чем 99% вероятностью, осуществляли масс-спектрометрическое исследование на времяпролетном масс-спектрометре MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

Тестирование чувствительности *N. gonorrhoeae* к бензилпенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, азитромицину, спектиномицину и цефтриаксону проводили методом серийных разведений в агаре в соответствии с ранее разработанными рекомендациями [9]. При интерпретации результатов полученные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) сравнивали с критериями МУК 4.2.1890-04 [10], разделяя тестируемые штаммы *N. gonorrhoeae* на три категории: чувствительные (S – susceptible), умеренно резистентные (I – intermediate) и резистентные (R – resistant).

Детали процедуры идентификации и исследования чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМП описаны нами ранее [5].

Молекулярное типирование, направленное на выявление генетического разнообразия *N. gonorrhoeae*, а также описание распространения определенных молекулярных типов в обследуемых субъектах Российской Федерации, проводили в соответствии с протоколом *Neisseria gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing (NG-MAST) [11] путем секвенирования нуклеотидных последовательностей варьируемых генов *porB* и *tbpB*. После сравнения результатов секвенирования данных аллелей с последовательностями, приведенными в международной базе данных www.ng-mast.net, делали заключение о принадлежности штамма к определенному молекулярному типу, имеющему оригинальное цифровое обозначение, например: NG-MAST 807.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной аналитической программы WHONET (версия 5.4). Оценку разброса относительных значений резистентности *N. gonorrhoeae* к отдельным АМП между обследованными регионами проводили путем вычисления коэффициента вариации (CV) по формуле:

$$CV=100\% \times \sigma/\bar{\chi} ,$$

где σ – среднее квадратическое отклонение по выборке; $\bar{\chi}$ – среднее арифметическое значений параметра в выборке. Анализ и визуализацию распространения молекулярных типов *N. gonorrhoeae* с различной устойчивостью к АМП осуществляли с использованием оригинальной «Программы для анализа и визуализации данных по лекарственной устойчивости и молекулярному типированию возбудителей ИППП» [12].

Результаты

Определение чувствительности современных российских штаммов *N. gonorrhoeae* к **бензилпенициллину**, традиционно используемому в качестве одного из «маркеров» общего уровня антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции, выявляло значения МИК в диапазоне 0,125-1 мкг/мл (умеренная резистентность) для 41,1%, а в диапазоне 2-32 мкг/мл (резистентность) для 5,2% тестируемых штаммов, в то время как статус чувствительности (МИК ≤ 0,06 мкг/мл) зафиксирован у 53,7% культур. На этом фоне сравнительный анализ по отдельным субъектам Российской Федерации свидетельствовал о значительном разбросе определяемых значений (рис. 1а). Так *N. gonorrhoeae*, поступившие из Омской и Рязанской областей, характеризовались устойчивостью к бензилпенициллину в 85,3% и 92,3%, что в 1,59-1,72 раза превышало среднероссийский уровень и соответствовало значениям, регистрируемым на ранних этапах реализации программы RU-GASP [5]. С другой стороны, в Калужской и Томской областях доля чувствительных к бензилпе-

нициллину штаммов, напротив, в 1,48-1,66 раза превышала среднероссийские значения (79,5% и 88,9% соответственно). При этом статистический анализ варьирования показателей чувствительности *N. gonorrhoeae* к данному АМП оценивал ее величиной CV = 60%, что характеризовало анализируемую выборку как неоднородную со значительным разбросом значений признака.

Среднероссийские значения чувствительности к **тетрациклину**, используемому в качестве «маркера» общего уровня антибиотикорезистентности, а также косвенного показателя чувствительности к доксициклину, относили к диапазону МИК ≤ 0,25 мкг/мл менее половины (48,2%) исследованных штаммов. В свою очередь, как умеренно резистентные (МИК 0,5-1 мкг/мл) были идентифицированы 32,9%, а резистентные (МИК ≥ 2 мкг/мл) 18,9% исследованных культур. При этом наиболее высокая устойчивость к данному АМП вновь была зарегистрирована в Рязанской и Омской, а также Новосибирской областях: 92,3%, 88,2% и 82,4% штаммов, среди которых 50% и более приходилось на долю резистентных изолятов (рис. 1б). Противоположностью являлись Калужская и Томская обла-

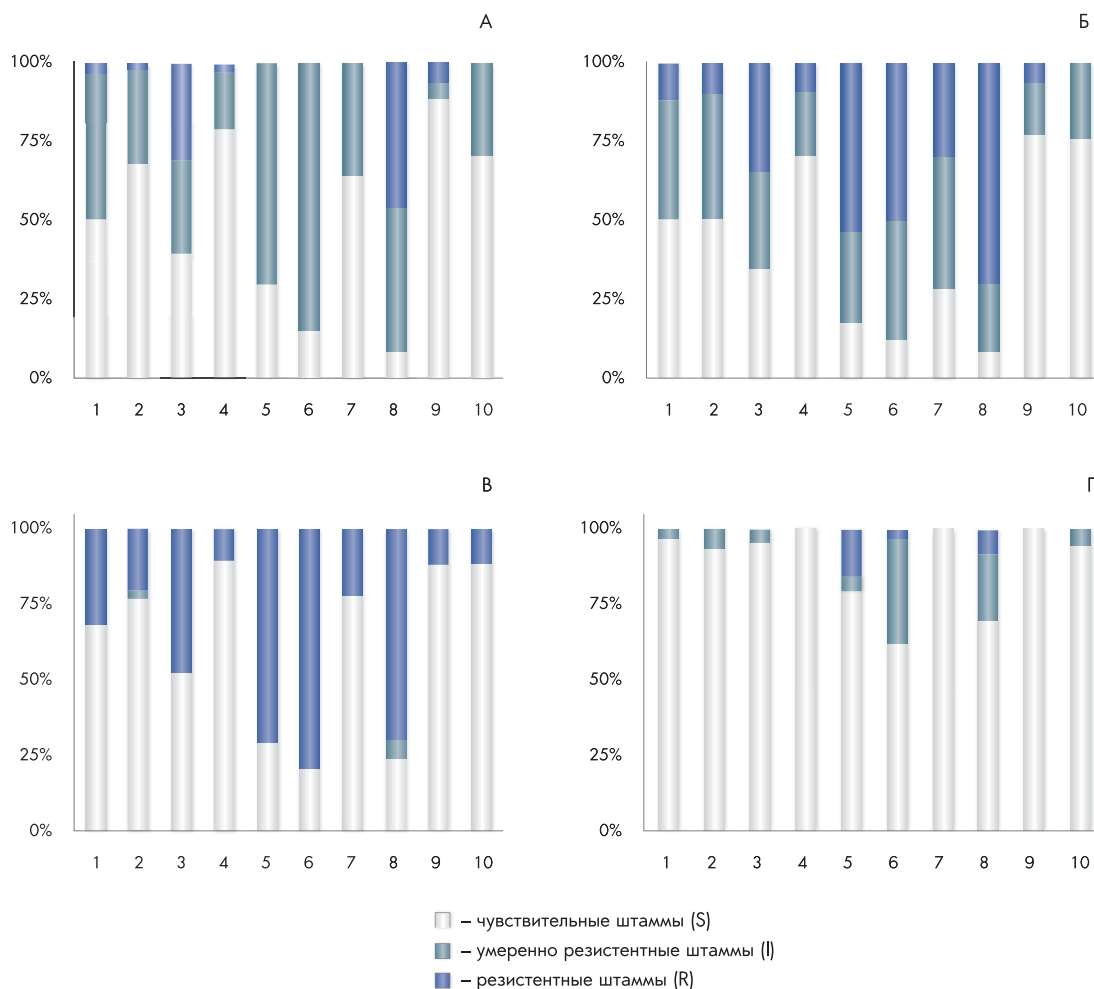


Рисунок 1. Региональные особенности чувствительности *N.gonorrhoeae* к бензилпенициллину (А), тетрациклину (Б), ципрофлоксацину (В) и азитромицину (Г).
 Обозначения регионов: 1 – Архангельская область; 2 – Астраханская область; 3 – Брянская область; 4 – Калужская область; 5 – Новосибирская область; 6 – Омская область; 7 – Республика Татарстан; 8 – Рязанская область; 9 – Томская область; 10 – Чувашская Республика.

сти, а также Чувашская республика с 71,8%, 77,8% и 75,7% чувствительных штаммов при спорадической регистрации или даже отсутствию резистентных к тетрациклину *N. gonorrhoeae*. В результате коэффициент вариации для значений чувствительности к данному АМП вновь оказывался высоким (51%), что характеризовало анализируемую выборку как неоднородную.

Анализ чувствительности к **ципрофлоксацину**, являющемуся индикатором эффективности фторхинолонов, свидетельствовал о чувствительности к нему (МИК $\leq 0,06$ мкг/мл) у двух третей современной российской популяции *N. gonorrhoeae*. При этом в Калужской и Томской областях, а также Чувашской Республике доля чувствительных штаммов достигала 89,7%, 88,9% и 89,2% соответственно (рис. 1в). Доля нечувствительных к данному АМП штаммов в общероссийской популяции формировалась преимущественно за счет резистентных (МИК > 1 мкг/мл) изолятов – 32,9% с более чем двукратным превышением этого показателя в Новосибирской (70,6%), Рязанской (76,9%) и Омской (79,4%) областях. Отражением варьирования показателей чувствительности к ципрофлоксацину явилось высокое значение CV = 84%, вновь указывающее на выраженную неоднородность российской популяции гонококков.

Чувствительность к макролидному антибиотику **азитромицину** во всей изученной выборке *N. gonorrhoeae* характеризовалась достаточно высоким значением – 91,5%. В свою очередь, 7,1% анализируемой выборки составили штаммы с умеренной устойчивостью к данному АМП (МИК = 0,5 мкг/мл), а 1,4% культур превышали этот порог и были оценены как резистентные. При этом коэффициент вариации по признаку чувствительности к азитромицину между обследованными регионами характеризовался наибольшим из зарегистрированных значений разброса чувствительности к АМП: CV = 167%. Причиной этого, с одной стороны, являлись 100% значения чувствительности к азитромицину у *N. gonorrhoeae*, выделенных в Калужской и Томской областях, а также Республике Татарстан, а с другой – существенная доля устойчивых к данному АМП клинических изолятов в Новосибирской (21,1%), Рязанской (30,8%) и Омской (38,2%) областях (рис. 1г). Отражением подобного варьирования являлся и тот факт, что в половине обследованных субъектов Российской Федерации чувствительность к азитромицину превысила пороговое значение 95%, рекомендуемое ВОЗ в качестве критерия выбора АМП для терапии гонококковой инфекции, в то время как в другой лишь приближалась или находилась достаточно далеко от этого значения.

Чувствительность *N. gonorrhoeae* к **спектиномицину** характеризовалась значением 98,9% при единичных изолятах с МИК = 64 мкг/мл (умеренная резистентность) в Архангельской, Новосибирской и Калужской областях, а также Республике Татарстан.

Наконец, определение чувствительности современных российских штаммов *N. gonorrhoeae* к **цефтриаксону**, чувствительность к которому является интегральным показателем эффективности других цефалоспоринов, позволило констатировать таковую у 100% проанализированных изолятов.

Таким образом, полученные результаты, подтвердив актуальность рекомендуемых схем лечения гонококковой инфекции с использованием цефтриаксона (препарат выбора) и спектиномицина (препарат для альтернативной терапии) [8], свидетельствовали о выраженной неоднородности распределения чувствительности к другим тестируемым АМП. Интегральным отражением этого явились региональные особенности распределения *N. gonorrhoeae*, проявляющих чувствитель-

ность ко всем АМП, отсутствие чувствительности к 1 и более АМП, а также полирезистентных штаммов, устойчивых к 3 и более АМП (рис. 2). Так, если в среднем по Российской Федерации частота выявления антибиотикочувствительных штаммов составила 38,4%, то в Чувашской Республике, Калужской и Томской областях на долю подобных культур приходилось более половины изолятов: 54,0%, 64,1% и 77,8% соответственно. В свою очередь, частота встречаемости полирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в Брянской (30,4%) и Рязанской (46,2%) областях многократно превышала среднероссийские значения (5,5%) при отсутствии подобных культур в Чувашской Республике, Республике Татарстан и Новосибирской области.

С целью анализа данной ситуации было проведено молекулярно-эпидемиологическое исследование, основанное на секвенировании варибельных генов *N. gonorrhoeae*: *porB* (кодирует белок поринового канала) и *tbpB* (кодирует бета-субъединицу трансферрин-связывающего белка). При этом последующее сравнение полученных нуклеотидных последовательностей с международной базой данных молекулярного типирования NG-MAST позволило получить представление о связи определенных сиквенс-типов с резистентностью к АМП, а также характере их распространения в обследованных субъектах Российской Федерации.

Результатом проведенного исследования явилась идентификация 160 различных сиквенс-типов, что согласовалось с ранее сформированными представлениями о выраженном разнообразии современной российской популяции *N. gonorrhoeae* [13]. При этом 100 сиквенс-типов были представлены одиночными штаммами, что составило 27,4% от общего количества исследованных культур. С другой стороны, ряд сиквенс-типов (807, 1993, 5714 и др.) формировали кластеры численностью 10 и более штаммов, в совокупности составившие 28,8% от всей анализируемой выборки. Последующий анализ (табл. 1) характеризовал данные сиквенс-типы как проявляющие высокий уровень чувствительности ко всем тестируемым АМП, а оценка их распространенности с использованием оригинальной программы визуализации данных свидетельствовала о широкой представленности в обследованных регионах. В частности, сиквенс-тип 807 обнаруживался в Архангельской, Астраханской, Брянской, Калужской, Омской и Томской областях, а также в Чувашской Республике (рис. 3а), что соответствовало представлениям о его типичности для Российской Федерации и сопредельных государств СНГ: Беларуси [14] и Казахстана [15]. В свою очередь, сиквенс-типы 1993 и 5714 также характеризовались выраженной эпидемиологической значимостью, будучи представленными в 5 и 4 из 10 обследованных регионов соответственно.

В противоположность этому, полирезистентные *N. gonorrhoeae* достаточно часто относились к единичным сиквенс-типам, а наиболее многочисленными из них были 4707, 12096 и 14826 (табл. 1), характеризующиеся четкой ассоциированностью с определенным субъектом Российской Федерации. Так, наиболее многочисленный сиквенс-тип 14826, представленный 7 изолятами с выраженной устойчивостью к бензилпенициллину (МИК = 32 мкг/мл), тетрациклину (МИК = 16 мкг/мл) и ципрофлоксацину (МИК от 1 до 4 мкг/мл), обнаруживался исключительно в Брянской области (рис. 3б). В свою очередь сформированный 4 изолятами сиквенс-тип 4707, наряду с устойчивостью к названным АМП, проявляющий сниженную чувствительность к азитромицину, был идентифицирован только в Рязанской области, что в совокупности с несколькими

Таблица 1. Характеристика наиболее многочисленных сиквенс-типов (ST) *N. gonorrhoeae*, проявляющих чувствительность ко всем тестируемым АМП (807, 5714, 1993), и полирезистентных сиквенс-типов (14826, 4707, 12096).

ST	Кол-во изолятов	Устойчивость к АМП (МИК, мкг/мл)					
		Пенициллин	Тетрациклин	Цефтриаксон	Ципрофлоксацин	Спектиномицин	Азитромицин
807	27	0,015-0,12*	0,06-0,5	0,002-0,015	0,002-0,008	4-32	0,004-0,25
5714	24	0,015*	0,03-0,25*	0,002-0,008*	0,002-0,008*	4-32	0,004-0,25
1993	14	0,015	0,12-0,5*	0,002-0,008	0,002-0,004	8-32*	0,002-0,12*
14826	7	32	16	0,002	1-4	8-32	0,06-0,12
4707	4	2*	2-4	0,015-0,03	32-64	16-32	0,25-1
12096	3	16	32	0,002-0,004	8	16-32	0,06-0,12

* некоторые штаммы выходят за пределы указанного диапазона.

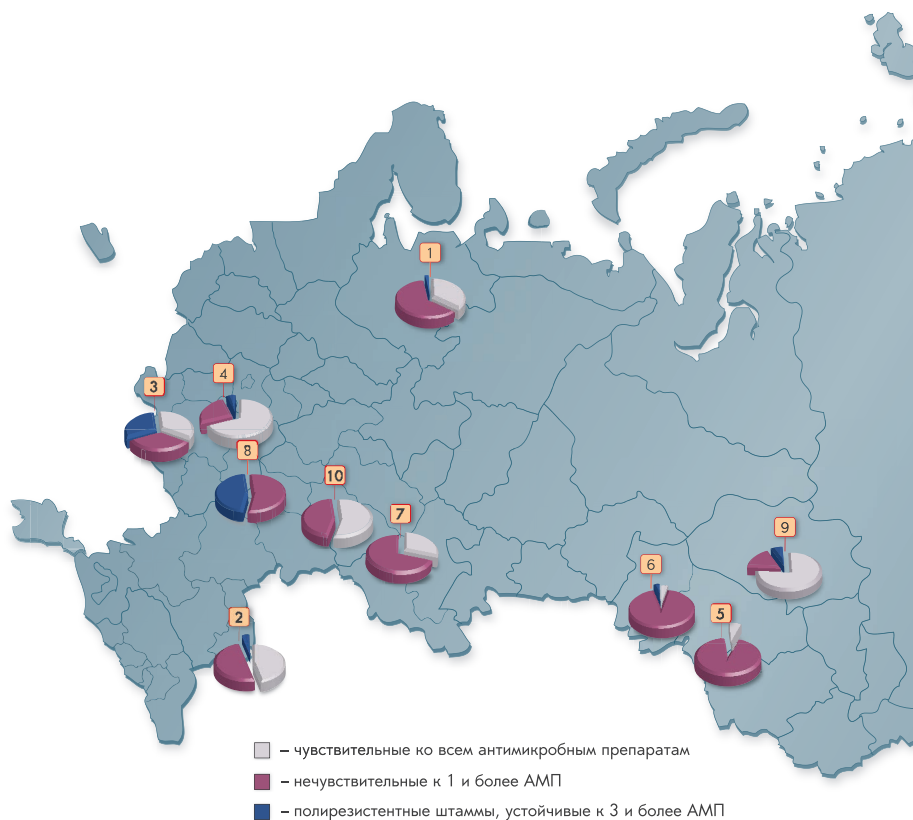


Рисунок 2. Региональные особенности распространения *N. gonorrhoeae*, чувствительных ко всем антимикробным препаратам, нечувствительных к 1 и более АМП и полирезистентных штаммов, устойчивых к 3 и более АМП

другими малочисленными полирезистентными сиквенс-типами, определяло высокий уровень устойчивости к АМП в региональной популяции *N. gonorrhoeae*.

Обсуждение результатов

Проведенная оценка чувствительности современных российских штаммов *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, с одной стороны, подтвердила универсальный характер высокой активности цефтриаксона и спектиномицина, рекомендуемых для терапии гонококковой инфекции на федеральном уровне [8], а с другой стороны, впервые продемонстрировала выраженные региональные особенности чувствительности к бензилпенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и азитромицину. При этом рассчитанные коэффициенты вариации

для этих параметров характеризовали российскую популяцию *N. gonorrhoeae* как неоднородную и имели важное следствие: статистическую незначимость определяемых средних значений резистентности, не способных корректно описать анализируемую совокупность из-за значительного разброса значений признака в совокупности.

В качестве причины сложившейся ситуации результаты проведенного исследования позволяют назвать клональный характер организации российской популяции *N. gonorrhoeae*, в которой существенное место занимают сиквенс-типы, проявляющие чувствительность ко всем тестируемым АМП. При этом значительная численность и широта распространения подобных генетически однородных групп штаммов, отражают ранее отмеченную благоприятную ситуацию по показателям чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМП [5], а также тенден-

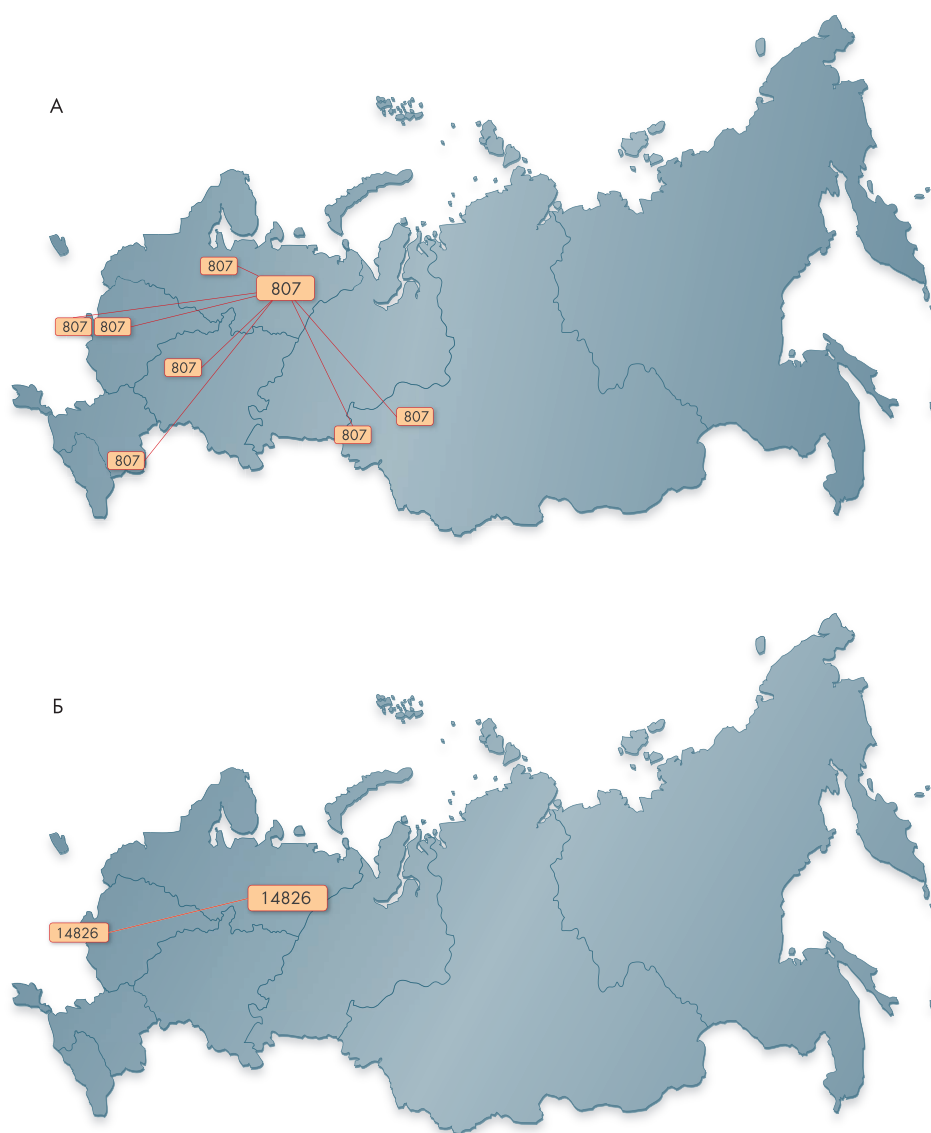


Рисунок 3. Примеры оценки распространения сиквенс-типов *N. gonorrhoeae* с различной устойчивостью к АМП с использованием «Программы для анализа и визуализации данных по лекарственной устойчивости и молекулярному типированию возбудителей ИППП». В части А – сиквенс-тип 807, чувствительный ко всем тестируемым АМП; в части Б – полирезистентный сиквенс-тип 14826.

цию постепенного восстановления чувствительности к АМП. На этом фоне полирезистентные сиквенс-типы, напротив, имели значительно меньшую численность и характеризовались четкой ассоциированностью с определенным субъектом Российской Федерации. Таким образом, региональные особенности антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* являлись следствием двух взаимодополняющих процессов: повсеместной распространенности чувствительных и локального представительства резистентных клонов, где именно частота встречаемости последних определяет варьирование анализируемых параметров.

Важным практически-ориентированным результатом проведенного исследования является обоснование целесообразности разработки региональных уточнений, дополняющих федеральные рекомендации и определяющих расширенные

списки АМП для терапии гонококковой инфекции. При этом, если в отношении пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов данный вопрос может ставиться только в отдаленной перспективе, то в отношении макролидного антибиотика азитромицина он является актуальным уже сегодня. Основанием для сказанного является высокая чувствительность к азитромицину (95% штаммов и более) в 5 из 10 субъектов Российской Федерации, а также зарубежный опыт использования данного антибиотика в схемах терапии гонококковой инфекции [7], позволяющий предупреждать формирование антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* с одновременным воздействием на часто сопутствующую хламидийную инфекцию.

Перевод данного вопроса в плоскость практических решений требует повышения репрезентативности анализируемых

региональных выборок штаммов *N. gonorrhoeae*, что должно исключить возможность «просмотра» появления и распространения резистентных к азитромицину сиквенс-типов. Другим важным требованием является регулярный характер подобного анализа, что указывает на необходимость сохранения и расширения реализуемой национальной программы слежения

за чувствительностью *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

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

- Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:364.
- WHO. 69th World Health Assembly. Draft global health sector strategies. Sexually transmitted infections, 2016-2021. Report by the Secretariat: A69/33; 16 May 2016.
- WHO Western Pacific Programme; South East Asian GASP, Tapsall J.W., et al. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian regions, 2007-2008. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2010; 34(1):1-7.
- http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/gasp_network/en/
- Kubanov A.A., Rahmatulina M.R., Solomka V.S., et al. Current trends in antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Russian Federation. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2016; 18(4):282-290. Russian. (Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Соломка В.С., Плахова К.И., Честков А.В., Петрова Н.П., Дерябин Д.Г. Антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в Российской Федерации: современные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016; 18(4):282-290.)
- WHO. Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva; 2012:1-36.
- Rahmatulina M.R. Gonococcal infection: approaches to diagnosis and therapy according to Russian and foreign clinical guidelines. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015; 2:41-48. Russian. (Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 2:41-48.)
- Federal clinical guidelines on the management of patients with gonococcal infection. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2015. Russian. (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гонококковой инфекцией. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015.)
- Sehin S.V., Voznesenskij D.L., Vasil'ev M.M., Kubanov A.A. Guidelines on antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2003; 5(2):175-182. Russian. (Сехин С.В., Вознесенский Д.Л., Васильев М.М., Кубанов А.А. Определение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2003; 5(2):175-182.)
- Antimicrobial Susceptibility Testing Guidelines: МУК 4.2.1890-04. Moscow, 2004. Russian. (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4.2.1890-04. Москва, 2004.)
- European centre for disease prevention and control. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* – results from a pilot study 2010-2011. Stockholm, ECDC, 2012.
- Kubanov A.A., Kubanov A.A., Frigo N.V., et al. Software for analysis and imaging of data on drug resistance and molecular typing in STD pathogens. Registration certificate #2014617611 dated July 29, 2014. Russian. (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В., Романюха А.А., Каркач А.С., Соломка В.С., Авилов К.К., Санникова Т.А., Хайруллин Р.Ф. Программа для ЭВМ: «Программа для анализа и визуализации данных по лекарственной устойчивости и молекулярному типированию возбудителей ИППП». Регистрационное удостоверение №2014617611 от 29 июля 2014 г.)
- Vorob'ev D.V., Solomka V.S., Plahova K.I., Derjabin D.G., Kubanov A.A. NG-MAST genotyping of *N. gonorrhoeae* isolated in the Russian Federation in the 2012-2015. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016; 4:42-50. Russian. (Воробьев Д.В., Соломка В.С., Плахова К.И., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. NG-MAST генотипирование штаммов, выделенных на территории Российской Федерации в 2012-2015 годах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2016; 4:42-50.)
- Lebedzeu F., Golparian D., Titov L., et al. Antimicrobial susceptibility/resistance and NG-MAST characterization of *Neisseria gonorrhoeae* in Belarus, Eastern Europe, 2010-2013. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:29.
- Kushnir A.V., Muminov T.A., Bayev A.I., Khrapov E.A., Filipenko M.L. Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Almaty, Kazakhstan, by VNTR analysis, Opa-typing and NG-MAST. *Infect Genet Evol.* 2012; 12:570-576.