

А. В. Анискевич, И. Г. Шиманская

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ: ПРОБЛЕМЫ, ВОПРОСЫ ВЫБОРА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Современные лекарственные средства первого выбора для лечения гонореи должны быть широкодоступны, малотоксичны, вызывать эрадикацию гонококка при однократном применении и быстро приводить к излечению инфицированных пациентов. При выборе способа лечения гонококковой инфекции ВОЗ рекомендует проводить тест на антимикробную чувствительность, а при отсутствии такой возможности применять комбинированную терапию. Допускается применение монотерапии, однако способ лечения зависит от надежных местных данных об антимикробной чувствительности.

Статья посвящена анализу методов терапии пациентов с гонококковой инфекцией, а также изучению соответствия проводимого лечения клиническим протоколам, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь N 1020 от 29.10.2009 г., а также международным рекомендациям. Установлено, что ввиду высокой резистентности гонококка к лекарственным средствам пенициллинового, тетрациклинового ряда и макролидам использование их в качестве монотерапии нецелесообразно. Назначение комбинированной терапии (цефтриаксон + азитромицин) позволит не только снизить риск развития резистентности к цефтриаксону, но и повысить результативность лечения пациентов, не прошедших полноценного лабораторного обследования на другие ИППП.

Ключевые слова: *N. gonorrhoeae*, гонорея, лечение.

A. V. Aniskevich, I. G. Shimanskaya

ANTIBACTERIAL THERAPY OF GONORRHOEAL INFECTIONS: PROBLEMS, QUESTIONS OF CHOICE OF ETIOTROPIC THERAPY

Modern drugs of first choice for the treatment of gonorrhoea should be widely available, low toxicity, cause eradication of gonococcus with a single use and quickly lead to the cure of infected patients. When choosing a method of treatment for gonococcal infection, WHO recommends a test for antimicrobial sensitivity, and in the absence of such an opportunity to use combination therapy. Monotherapy is allowed, but the choice of treatment depends on reliable local data on antimicrobial sensitivity. The article presents the outcomes of studies and results of treatments of patients with gonococcal infections, as well as the compliance of ongoing outpatient treatments according to clinical protocols approved in the Republic of Belarus by order N 1020 of 10.29.2009. It has been established that, due to the high resistance of gonococcus to penicillin, tetracycline and macrolide drugs, their use as monotherapy is impractical. The appointment of combination therapy (ceftriaxone + azithromycin) will not only reduce the risk of developing resistance to ceftriaxone, but also increase the effectiveness of treatment of under-examined patients with co-infection with *C. Trachomatis*.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, Gonorrhoea, treatment.

Возбудитель гонококковой инфекции обладает исключительной способностью изменять свою ДНК и за последние десятилетия *N. gonorrhoeae* сумела развить устойчивость практически ко всем существующим антибиотикам, что вызывает высокую обеспокоенность органов здравоохранения во всем мире. Мониторинг чувствительности *N. gonorrhoeae* к противомикробным средствам рассматривается как важный маркер и в отношении других возбудителей. В случае возникновения резистентности гонореи, как правило довольно быстро формируется резистентность и других патогенных и условно-патоген-

ных микроорганизмов обитателей кожи и слизистых. Соблюдение современных рекомендаций по лечению гонореи поможет избежать неудач в лечении и дальнейшего распространения гонококковой инфекции, а также позволит замедлить развивающуюся устойчивость к противомикробным препаратам [1–4]. Современные лекарственные средства (ЛС) первого выбора для лечения гонореи должны быть широкодоступны, малотоксичны, вызывать эрадикацию гонококка при однократном применении и быстро приводить к излечению более 95 % инфицированных пациентов [5].

При выборе способа лечения гонококковой инфекции ВОЗ рекомендует проводить тест на антимикробную чувствительность, а при отсутствии такой возможности применять комбинированную терапию: цефтриаксон 0,250 г внутримышечно однократно + азитромицин 1,0 г перорально однократно или цефиксим 0,400 г перорально однократно + азитромицин 1,0 г перорально однократно. Допускается применение монотерапии: цефтриаксон 0,250 г внутримышечно однократно или цефиксим 0,400 г перорально однократно, или спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно. Однако практика показывает, что выбор способа лечения зависит от надежных локальных данных об антимикробной чувствительности [6]. Так, в различных странах рекомендации могут отличаться в зависимости от подобного рода наблюдений. В Австралии по обновленным протоколам 2018 г. в качестве первой линии терапии неосложненной генитальной и аноректальной гонореи применяется внутримышечное введение 0,500 г цефтриаксона однократно в сочетании с 1,0 г азитромицина перорально однократно. Была изменена схема лечения орофарингеальной гонореи на цефтриаксон 0,500 г внутримышечно однократно и 2,0 г азитромицина перорально однократно (доза азитромицина раньше составляла 1,0 г.), основанием для этого явилось повышение уровня резистентности австралийских гонококковых изолятов к азитромицину. При этом альтернативные методы лечения гонореи не рекомендуются в связи с высоким уровнем резистентности гонококка к существующим антимикробным лекарственным средствам [7].

Канадские протоколы лечения гонококковой инфекции менялись дважды в течение 4 лет: сначала с исключением фторхинолонов в 2008 году, а затем, в 2011 году, с удвоением рекомендуемых доз цефиксима с 0,400 до 0,800 г перорально однократно и цефтриаксона с 0,125 г внутримышечно на 0,250 г внутримышечно однократно и включением в схему терапии азитромицина 1,0 г перорально для всех случаев. При этом рекомендуется использовать только цефтриаксон в качестве первой линии у MSM и для лечения орофарингеальной гонореи. Альтернативным методом лечения гонококковой инфекции является использование спектиномицина 2,0 г внутримышечно однократно в комбинации с азитромицином 1,0 г перорально однократно или азитромицин 2,0 г перорально однократно (только в случаях имеющейся тяжелой аллергической реакции на цефалоспорины). В Онтарио, самой густонаселенной провинции Канады, в руководство по лечению было внесено третье изменение, согласно которому применение цефтриаксона 0,250 г внутримышечно однократно и азитромицина 1,0 г перорально однократно единственной терапией первой линии [8, 9].

В США в 2007 году появление устойчивых к фторхинолонам штаммов *N. gonorrhoeae* побудило центр по контролю и профилактике заболеваний исключить их из протоколов для лечения гонореи, оставив цефалоспорины в качестве единственного класса противомикробных ЛС, а с 2010 года в качестве первой линии была рекомендована «двойная терапия» гонореи цефалоспоринами с азитромицином или доксициклином. Однако, в связи с увеличением количества сообщений о снижении эффективности цефиксима и высокой резистентности гонококка к тетрациклинам, начиная с 2013 года в качестве первой линии лечения гонококковой инфекции рекомендуется использовать только цефтриаксон 0,250 г внутримышечно однократно в сочетании с азитромицином 1,0 г перорально однократно. Альтернативным методом лечения остается цефиксим 0,40 г в сочетании с азитромицином 1,0 г перорально однократно [10].

В Европейских протоколах в качестве первой линии терапии неосложненных форм гонококковой инфекции рекомендовано применение цефтриаксона 0,500 г внутримышечно однократно в сочетании с азитромицином 2,0 г перорально однократно. Альтернативными методами лечения являются: цефиксим 0,40 г + азитромицин 2,0 г перорально однократно, или цефтриаксон 0,50 г (или спектиномицин 2,0 г) внутримышечно однократно + азитромицин 2,0 г перорально однократно, или азитромицин 2,0 г перорально (только в случае тяжелой аллергической реакции на цефалоспорины в анамнезе с обязательным проведением теста на чувствительность к азитромицину). Фторхинолоны не рекомендуются в качестве альтернативного метода лечения ввиду широко распространенной резистентности гонококков к данной группе антибиотиков во всем мире [11].

В Российской Федерации в качестве первой линии терапии гонококковой инфекции применяются цефтриаксон 0,50 г внутримышечно однократно или цефиксим 0,40 г перорально однократно. Альтернативным препаратом является спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно. Лечение гонококковой инфекции ЛС, не вошедшими в клинические рекомендации (пенициллинами, тетрациклинами, фторхинолонами, азитромицином), возможно только при доказанной чувствительности к ним выделенного клинического изолята [12, с. 664–679].

В Республике Беларусь действующий клинический протокол лечения гонококковой инфекции утвержден в 2009 году. В качестве первой линии терапии гонореи используется цефтриаксон 1,0 г внутримышечно однократно. Альтернативным методом лечения является: цефиксим 0,40 г перорально однократно или спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно для мужчин, для женщин – 4,0 г (в каждую ягодицу по 2,0 г) однократно или офлоксацин 0,40 г (или ломефлоксацин 0,80 г) внутрь однократно [13].

Основанием для выбора «двойной терапии» гонококка в большинстве стран мира являются данные о повышении эффективности лечения и потенциальном замедлении появления и распространения штаммов, устойчивых к цефалоспорином. Цефалоспорины и азитромицин демонстрируют синергизм *in vitro* и *in vivo*, а также способны эрадилировать *Chlamydia trachomatis*, которая является относительно распространенной сопутствующей инфекцией при гонорее. При этом использование азитромицина в качестве второго противомикробного лекарственного средства предпочтительнее доксицилина из-за удобства соблюдения режима однократной терапии и более высокой распространенности гонококковой резистентности к тетрациклину [10, 11].

Цель и задачи

Целью исследования являлось изучение методов амбулаторного и стационарного лечения пациентов с установленным диагнозом «Гонорея» (А 54.0), а также оценка соответствия проводимого лечения существующему клиническому протоколу, утвержденному приказом № 1020 от 29.10.2009 г.

Материалы и методы

В исследование были включены 749 амбулаторных карт пациентов, находившихся на обследовании и лечении в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минск в период с 2013 по 2018 годы с установленным диагнозом «Гонорея» (А 54.0), на основании которых проведен анализ выбранных способов лечения пациентов, а также соответствие проводимой терапии клиническому протоколу.

В процессе исследования сформированы следующие группы пациентов:

1. Группа номер 1 – пациенты, получавшие лечение амбулаторно (n = 562);
2. Группа номер 2 – пациенты, получавшие лечение в стационаре (n = 187).

Были изучены показатели среднего возраста в зависимости от пола у пациентов в группах 1 и 2.

Для оценки значимости различий использован t-критерий Стьюдента с уровнем достоверности 95 %.

В зависимости от результатов микробиологического обследования были выделены следующие подгруппы:

- подгруппа А – с наличием только моноинфекции «Гонорея» (А 54.0) (пациенты с отрицательными лабораторными тестами на сопутствующие инфекции);
- подгруппа Б – пациенты с микст-инфекцией (в лабораторных анализах выявлены положительные результаты на *Chlamydia trachomatis* и/или *Trichomonas vaginalis*);
- подгруппа В – пациенты с наличием условно-патогенной микрофлоры (в результатах дополнительных исследований выявлены один или несколько агентов: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp* и др.);
- подгруппа С – пациенты, отказавшиеся от дополнительного обследования на другие ИППП.

Внутри каждой подгруппы проведено распределение пациентов по полу, возрасту и проводимому лечению.

Основанием для назначения лечения гонококковой инфекции в Республике Беларусь является клинический протокол, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.10.2009 № 1020, приведенный в таблице 1.

Таблица 1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с гонококковой инфекцией

Объемы оказания медицинской помощи				Исход заболевания
Диагностика*		Лечение ²		
обязательная	Дополнительная (по показаниям)	необходимое	Средняя длительность	
Физикальный осмотр Исследование крови на антитела к <i>T. pallidum</i> ИФА-ВИЧ ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV* Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов Бактериологическое исследование отделяемого мочеполовых органов на <i>N. gonorrhoeae</i> Исследование секрета предстательной железы	Микроскопическое исследование нативного мазка отделяемого мочеполовых органов Микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов) Бактериологическое обследование глотки, прямой кишки, глаз на <i>N. gonorrhoeae</i> Определение чувствительности гонококков к антибиотикам Общий анализ крови Общий анализ мочи Флюорография	Основная методика: Цефтриаксон в/м 1,0 однократно Альтернативные методики: Цефиксим внутрь 400 мг однократно или Спектиномицин в/м 2,0 г однократно, у женщин – 4 г (в каждую ягодицу по 2 г) или Офлоксацин внутрь 400 мг однократно или Ломефлоксацин внутрь 800 мг однократно	5-8 дней	Выздоровление

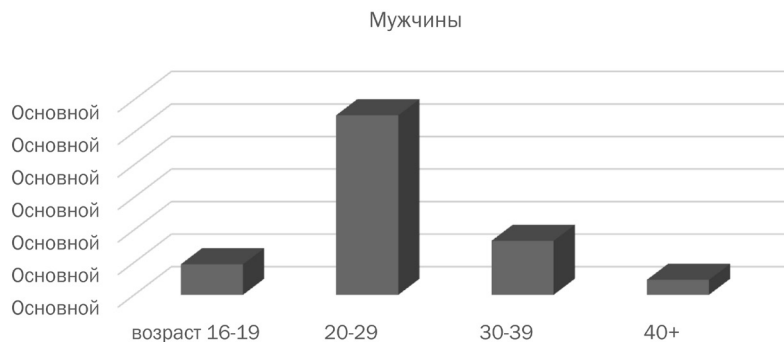


Рис. 1. Распределение заболеваемости гонореей по возрастным группам у мужчин

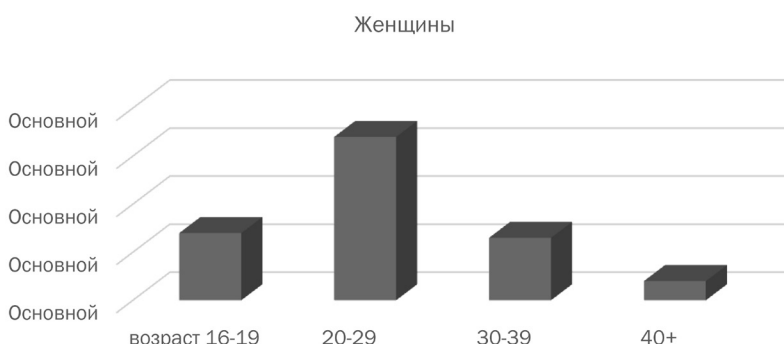


Рис. 2. Распределение заболеваемости гонореей по возрастным группам у женщин

В Республике Беларусь первой линией терапии гонококковой инфекции является цефтриаксон, а альтернативные методики предусматривают назначение: цефиксима, офлоксацина, ломефлоксацина или спектиномицина, однако последнее ЛС недоступно для лечения в Республике Беларусь.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов составили мужчины – 57,3 % (n = 429), на долю женщин приходилось 42,7 % (n = 320). Возраст пациентов колебался от 15 до 67 лет.

Средний возраст пациентов составил 26±5 лет. Наибольшее количество случаев гонококковой инфекции отмечается у пациентов в возрасте 20–29 лет – 446 (59,5 %), 15–19 лет – 117 (15,6 %), 30–39 лет – 143 (19,1%); >40 лет – 43 (5,7 %). Распределение числа заболевших по возрастным группам у мужчин и женщин приведены на рисунках 1 и 2.

Сравнительная оценка достоверности различий по полу и возрасту среди групп пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении (группа 1 и 2 соответственно), приведена в таблице 2.

Таблица 2. Статистические параметры оценки достоверности

	Половозрастные группы пациентов					
	Муж. группа 1	Муж. группа 2	Жен. группа 1	Жен. группа 2	Муж/жен группа 1	Муж/жен группа 2
Средний возраст (M)	27,2	24,6	26,5	24,0	27,2/26,5	24,6/24,0
Ошибка средней (m)	5,15	4,98	6,07	5,58	5,15/6,07	4,98/5,58
Количество пациентов (n)	318	111	244	81	318/244	111/81
Число степеней свободы (M ₁ +M ₂ -2)	427		323		560	190
Критическое значение t-критерия при значимости α = 0,05 (достоверность 95%)	1,972		1,972		1,972	1,973
Полученное значение t-критерия Стьюдента для сравниваемых групп (p)	0,7168		0,7619		0,9299	0,9361

Распределение результатов микробиологического обследования

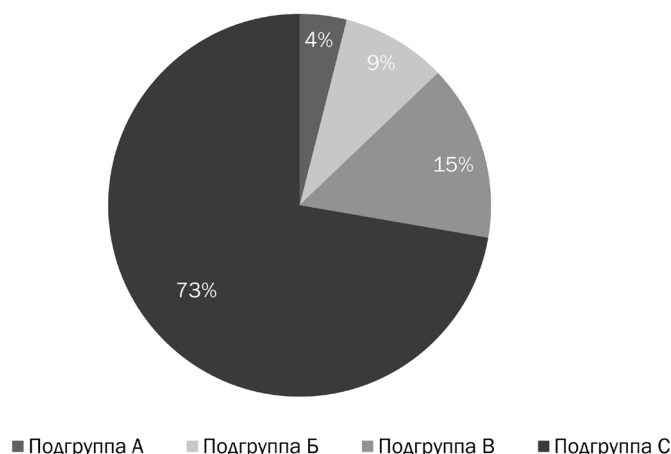


Рис. 3. Результаты дополнительного микробиологического обследования пациентов с гонококковой инфекцией

В ходе исследования проведены расчеты среднего возраста (М) пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении (группы 1 и 2 соответственно), с целью установления наличия статистической значимости различий по данному параметру между мужчинами и женщинами в группах 1 и 2. Установлено, что различия по среднему возрасту между мужчинами и женщинами в этих группах статистически незначимы.

На амбулаторном лечении находилось 562 (75 %), а в условиях стационара проходило лечение 187 (25 %) пациентов.

Из 749 пациентов дополнительное обследование на наличие сопутствующих инфекций было проведе-

но у 203 (27,1 %), что составляет менее 1/3 от общего количества обратившихся (рисунок 3).

Данные рисунка 3 показывают, что 73 % от обратившихся составляют недообследованные пациенты, что влечет необходимость разработки новых алгоритмов лечения таких больных.

Лечение, назначаемое амбулаторным пациентам и пациентам в условиях стационара, приведено в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таким образом, 354 (47,3 %) пациента получали лечение в соответствии с клиническими протоколами (цефтриаксон 1,0 в/м однократно), 31 (4,1 %) пациент – рекомендованное альтернативное лечение.

Таблица 3. Варианты лечения пациентов, находящихся на амбулаторном лечении (группа 1)

Лечение	Подгруппа А n = 25 (4,5 %)	Подгруппа Б n = 36 (6,4 %)	Подгруппа В n = 81 (14,4 %)	Подгруппа С n = 420 (75 %)
Пенициллины монотерапия	1 (0,18 %)	0	0	14 (2,49 %)
Пенициллин+нитроимидазолы	5 (0,89 %)	3 (0,53 %)	14 (2,49 %)	35 (6,23 %)
Пенициллин+тетрациклины/макролиды+-нитроимидазолы	2 (0,36 %)	3 (0,53 %)	1 (0,18 %)	2 (0,36 %)
Тетрациклины/макролиды монотерапия	1 (0,18 %)	4 (0,71 %)	0	9 (1,60 %)
Тетрациклины/макролиды+нитроимидазолы	1 (0,18 %)	3 (0,53 %)	5 (0,89 %)	13 (2,31 %)
Фторхинолоны монотерапия	1 (0,18 %)	0	1 (0,18 %)	11 (1,96 %)
Фторхинолоны+нитроимидазолы	0	1 (0,18 %)	1 (0,18 %)	0
Фторхинолоны+макролиды/тетрациклины+-нитроимидазолы	0	1 (0,18 %)	1(0,18 %)	5 (0,89 %)
Цефтриаксон 1,0 однократно	7 (1,25 %)	2 (0,36 %)	8 (1,42 %)	34 (6,05 %)
Цефтриаксон 1,0+нитроимидазолы	1 (0,18 %)	1 (0,18 %)	5 (0,89 %)	4 (0,71 %)
Цефтриаксон 1,0 однократно+макролиды/тетрациклины+-нитроимидазолы	2 (0,36 %)	10 (1,78 %)	32 (5,69 %)	215 (38,26 %)
Цефтриаксон 1,0 однократно+цефалоспорины пероральные	1 (0,18 %)	2 (0,36 %)	1 (0,18 %)	2 (0,36 %)
Цефтриаксон 1,0 однократно+фторхинолоны	0	0	1 (0,18 %)	2 (0,36 %)
Цефтриаксон 1,0 однократно+пенициллины	0	1 (0,18 %)	2 (0,36 %)	19 (3,38 %)
Цефтриаксон >1,0 монотерапия или комбинация с другими препаратами	2 (0,36 %)	4 (0,71 %)	7 (1,25 %)	53 (9,43 %)
Цефдинир 0,300 г или цефиксим 0,400 г	0	1 (0,18 %)	2 (0,36 %)	2 (0,36 %)
Рифампицин+нитроимидазол	1 (0,18 %)	0	0	0

Таблица 4. Варианты лечения пациентов в условиях стационара и (группа 2)

Лечение	Подгруппа А n = 3 (1,60 %)	Подгруппа Б n = 28 (14,97 %)	Подгруппа В n = 30 (16,04 %)	Подгруппа С n = 126 (67,38 %)
Тетрациклины/макролиды монотерапия	0	2 (1,07 %)	0	0
Тетрациклины/макролиды+нитроимидазолы	0	2 (1,07 %)	0	1 (0,53 %)
Фторхинолоны монотерапия	0	3 (1,60 %)	0	0
Фторхинолоны+макролиды/тетрациклины+- нитроимидазолы	0	0	0	1 (0,53 %)
Цефтриаксон 1,0 однократно+макролиды/тетрациклины+- нитроимидазолы	0	0	0	0
Цефтриаксон >1,0 монотерапия или комбинация с ЛС	3 (1,60 %)	21 (11,23 %)	30 (16,04 %)	124 (66,31 %)

364 (48,6 %) пациента получали лечение, не соответствовавшее клиническому протоколу, либо в дозировке, значительно превышающей рекомендованную. Так, 80 (22 %) пациентов получали лечение ЛС пенициллинового ряда, 41 (11,3 %) – ЛС тетрациклинового ряда или макролидами в виде монотерапии или в комбинации с другими ЛС, 1 (0,3 %) пациенту было назначено лечение рифампицином, при лечении 244 (67 %) пациентов рекомендованная клиническим протоколом дозировка цефтриаксона была превышена более чем в 2 раза.

Выводы

1. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что наибольшее количество пациентов (75,1 %) – это молодые люди репродуктивного возраста до 30 лет. Необходимость адекватной терапии гонореи обусловлена высоким риском развития хронической инфекции и, как следствие, бесплодием у «недолеченных» пациентов.

2. Низкий уровень соблюдения клинического протокола лечения (48,6 %) гонококковой инфекции может способствовать повышению риска распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, устойчивых к антибиотикам.

3. Ввиду высокой резистентности гонококка к ЛС пенициллинового, тетрациклинового ряда и макролидам использование их в качестве монотерапии является нецелесообразным.

4. В связи с тем, что у 31,5 % (n = 64) из 203 пациентов, прошедших дополнительное обследование на наличие сопутствующих инфекций, выявлена коинфекция с *S. Trachomatis* и/или *Trichomonas vaginalis*, целесообразно назначение комбинированной терапии (цефтриаксон +азитромицин), которая позволит не только снизить риск развития резистентности к цефтриаксону, но и повысить результативность лечения недообследованных пациентов с коинфекцией *S. Trachomatis*.

5. Проведенное ретроспективное исследование также свидетельствует о необходимости разработки алгоритмов ведения пациентов (n = 546), отказавшихся от дополнительного обследования на сопутствующие инфекции.

Литература

1. Unemo, M. Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century / M. Unemo, C. del Rio, W. M. Shafer //

Microbiology Spectrum. – 2016. – Vol. 10. – P. 213–237. – doi:10.1128/microbiolspec.ei10-0009-2015

2. A systematic review and appraisal of the quality of practice guidelines for the management of *Neisseria gonorrhoeae* infections / C. Dickson [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2017. – Vol. 93(7). – P. 487–492. – doi:10.1136/sextrans-2016-052939

3. *Gonorrhoea: what goes around comes around* / N. E. MacDonald [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2011. – Vol. 183(14). – P. 1567–1567. – doi:10.1503/cmaj.111393

4. *Global Action Plan to Control the Spread and Impact of Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae* / World Health Organization. – Geneva (Switzerland), 2012. – 36 p.

5. *Suay-García, B. Future Prospects for Neisseria gonorrhoeae Treatment* / B. Suay-García, M. Pérez-Gracia // *Antibiotics*. – 2018. – Vol. 7(2). – P. 49. – doi:10.3390/antibiotics7020049

6. *WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae* / World Health Organization. – Access mode: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246114/9789241549691-eng.pdf?sequence=1>

7. *Australasian Sexual Health Alliance. Australian STI Management Guidelines for Use in Primary Care*. 2018. – Access mode: <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/gonorrhoea>

8. *The antibiotic management of gonorrhoea in Ontario, Canada following multiple changes in guidelines: an interrupted time-series analysis* / C. Dickson [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2017. – Vol. 93(8). – P. 561–565. – doi:10.1136/sextrans-2017-053224

9. *Canadian guidelines on sexually transmitted infections: Gonococcal Infections Chapter* / Public Health Agency of Canada. 2013. – Access mode: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/assets/pdf/section-5-6-eng.pdf>

10. *Gonococcal Infections // Sexually transmitted diseases treatment guidelines* / Centers for Disease Control and Prevention. 2015. – Access mode: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhoea.htm>

11. *European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults* / C. Bignell [et al.] // *International Journal of STD & AIDS*. – 2012. – Vol. 24(2). – P. 85–92. – Access mode: doi:10.1177/0956462412472837

12. *Дерматовенерология – 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем* : федеральные клинические рекомендации. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 5-е изд., перераб. и доп. – 768 с. – ISBN 978-5-89644-123-6

13. *Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем* : Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 29.10.2009, № 1020. – Режим доступа: <https://medznate.ru/docs/index-21995.html>

Поступила 20.01.2020 г.