

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ NEISSERIA GONORRHOEAE И ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Хилькевич Н.Д., Сухобокова Н.Н., Шарай М.Р.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер»*

Проведен анализ чувствительности 431 культуры *N.gonorrhoeae*, выделенных у амбулаторных пациентов на протяжении 2009 - 2013 годов, к пенициллину, цефтриаксону, тетрациклину, ципрофлоксацину и эритромицину. Показатели абсолютной резистентности к данным антибиотикам составили соответственно 23,8%, 0%, 10,2%, 2,1% и 12,1%. Отмечен постепенный рост уровня резистентности, в том числе мультирезистентности, ко всем антибиотикам, кроме цефтриаксона и ципрофлоксацина. Исследования позволяют рекомендовать в качестве препарата первого ряда в лечении гонококковой инфекции только цефтриаксон, резервных – антибиотико-фторхинолоны. Остальные препараты требуют обязательного тестирования перед их назначением.

Ключевые слова: *N.gonorrhoeae*, чувствительность к антибиотикам.

MULTIRESISTANCE OF NEISSERIA GONORRHOEAE AND RATIONAL CHOICE OF GONOCOCCAL INFECTION THERAPY

Khilkevich M., Suhabokava N., Sharai M.

We analyzed susceptibility of 431 *N.gonorrhoeae* cultures, isolated from outpatients during 2009 – 2013 years, to penicillin, ceftriaxone, tetracycline, ciprofloxacin, and erythromycin. Rates of absolute resistance to these antibiotics were respectively 23,8 %, 0 %, 10,2 % , 2,1 % and 12,1 %. We observed a gradual increase in the resistance level, including multidrug resistance to all of investigated antibiotics, apart from ceftriaxone and ciprofloxacin. Our studies enable to recommend ceftriaxone alone as first-line therapy choice in the treatment of gonococcal infection and fluoroquinolones as reserve medications. Other drugs require mandatory testing before their appointment .

Key words: *N.gonorrhoeae*, sensitivity to antibiotics.

Вопрос о формировании устойчивости *N.gonorrhoeae* к антибиотикам является давно широко обсуждаемой проблемой, и многие страны, в том числе эксперты ВОЗ, рассматривают ее в числе серьезных проблем современной венерологии и здравоохранения в целом. Анализируя литературу, можно отме-

тить два подъема интереса к данному вопросу. Первый возник в 60-е годы прошлого столетия, когда появилось множество сообщений о формировании в различных регионах мира устойчивости гонококков к пенициллину и тетрациклину. Второй всплеск сообщений возник в 80-е годы и был связан с регистрацией во многих странах устойчивости возбудителя к фторхинолонам. К настоящему моменту резистентность, в том числе и полирезистентность *N.gonorrhoeae* к этиотропным препаратам, регистрируется везде, но степень эффективности тех или иных антибиотиков во многом, как показывают исследования, носит «географический» характер. Исходя из этого, эксперты ВОЗ настоятельно рекомендуют проведение повсеместного мониторинга чувствительности возбудителя гонореи для выбора рациональной терапии при гонококковой инфекции. В последнее время проблема мультирезистентности гонококков в некоторых регионах настолько обострилась, что многие эксперты даже ставят на повестку дня вопрос о вероятности наступлении эры «неизлечимой гонореи» [6,8].

В данном исследовании проведен анализ чувствительности культур *N.gonorrhoeae*, выделенных у амбулаторных пациентов на протяжении 2009 - 2013 годов, к наиболее часто используемым и рекомендуемым для лечения гонореи антибактериальным препаратам, сопоставлены данные по лекарственной устойчивости гонококков с аналогичными зарубежными показателями, а также прослежена динамика изменения чувствительности возбудителя в течение последних шести лет.

В указанный период бактериологической лабораторией УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» была выделена 341 чистая культура *N.gonorrhoeae* от амбулаторных пациентов мужского и женского пола. Культивирование гонококков проводилось на средах производства ООО «Хим-медсинтез» в виде сывороточного или шоколадного агара с добавлением или без добавления селективных антибиотиков. Для определения чувствительности к антибиотикам использовался стандартный диско-диффузионный метод с определением зоны (радиуса) задержки роста. В качестве препаратов, служивших объектом исследования, были: бензилпенициллин, цефтриаксон, доксициклин/тетрациклин, цiproфлоксацин и эритромицин (тестирование культур по антибиотикам азитромицину и спектиномицину не проводилось в связи с отсутствием тест-дисков по данным препаратам). Заключение о чувствительности, умеренной чувствительности и резистентности исследуемых штаммов основывалось исходя из цифровых показателей зон задержки роста, рекомендуемых фирмой-изготовителем стандартных бумажных дисков с антибиотиками. В данном исследовании проанализированы данные по штаммам *N.gonorrhoeae*, оцененным как резистентные. Случаи умеренной чувствительности в данном исследовании в расчет не принимались. Заключение об устойчивости к эритромицину устанавливалось при выявлении радиуса задержки роста менее 5 мм.

Результаты определения чувствительности выделенных чистых культур *N.gonorrhoeae* к антибиотикам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Резистентность *N.gonorrhoeae* к антибиотикам.

Антибиотики	Бензилпенициллин	Цефтриаксон	Доксициклин/ тетрациклин	Ципрофлоксацин	Эритромицин
Количество протестированных культур	341	341	315	336	322
Количество резистентных штаммов	81	0	32	7	39
%	23,8	0	10,2	2,1	12,1

Как видно из представленных данных, активность пенициллина в отношении штаммов *N.gonorrhoeae* достаточно низкая. Если сравнивать полученные цифры с данными литературы, то уровень резистентности гонококков к бензилпенициллину в нашем регионе значительно меньше, чем, к примеру, в России или странах Юго-Восточной Азии, где он составил соответственно 78% и 74-98%, но сравним с показателем в США, где он оказался равным 15,6%, и некоторыми странами Европы: Германия – 18,8%, Испания – 9%, хотя, например, в Швейцарии он достиг 85,3% [1,4,6,9]. Проследившая динамику изменения чувствительности в течение 2009 – 2013 годы можно заметить тенденцию к значительному нарастанию устойчивости к данному препарату, особенно в последнее время (таблица 2).

Тетрациклиновые антибиотики также оказались в числе препаратов с достаточно высокими показателями устойчивых штаммов. Тем не менее, процент резистентных штаммов в нашем регионе оказался значительно меньше, чем в России (79%). Для сравнения: показатель тетрациклинорезистентности в Южной Корее достиг 100%, в США устойчивость к тетрациклину составила 21,7%, в Германии 43,5%, Испании – 99%, хотя в регионе Скандинавии – всего лишь 1,8–7,7% [1,4,6]. На протяжении 2009 - 2013 годов, уровень резистентности к тетрациклинам после некоторого снижения, также значительно вырос (таблица 2).

Говоря о макролидных антибиотиках, следует отметить их редкое использование в мире при гонококковой инфекции из-за высокой частоты рецидивов, однако их применение все же может быть оправданным в некоторых случаях, например, в лечении беременных и детей. Наиболее распространенным среди данной группы препаратов является азитромицин, назначаемый в однократной дозе 1 г. Показатель устойчивости к эритромицину (тест-дисков с азитромицином у нас не было), составивший 12,1%, несколько ниже, чем аналогичный показатель в России, где в различных регионах он колеблется от 14,0 до 33,3% [2]. Как показывают данные таблицы 2, после некоторой стабилиза-

ции процентных показателей резистентных штаммов к эритромицину, они стали резко ухудшаться в сторону нарастания устойчивости.

Показатель резистентности к ципрофлоксацину, составивший 2,1%, указывает на возможность рекомендации фторхинолоновых препаратов для лечения гонореи в нашем регионе, хотя во многих странах их давно исключили из применения из-за высокого уровня сформировавшихся устойчивых штаммов. Для сравнения, в Японии уровень резистентности к ципрофлоксацину достигает 29%, а на Филиппинах – 69% [1]. Однако, если проанализировать динамику изменения показателей по ципрофлоксацину в нашем регионе за 4 года, можно заметить, что в 2009 и, особенно, 2010 году удельный вес резистентных штаммов все же превышал допустимый 3%-ный рубеж, что может свидетельствовать о также наметившихся тенденциях к формированию в нашем регионе устойчивых возбудителей. На необходимость тщательного мониторинга по фторхинолоновым антибиотикам могут указывать примеры России и США, где в последнее десятилетие показатель устойчивых штаммов увеличился соответственно с 2% до 49,2% и с 0,04% до 25% [1,3,5].

Наиболее благоприятные результаты из всех протестированных препаратов получены для антибиотика цефтриаксона. Все исследованные штаммы *N.gonorrhoeae* без исключения оказались чувствительными к данному препарату. О практически 100%-ной чувствительности к цефтриаксону свидетельствуют также исследования, проведенные в России [1-3]. В большинстве стран мира цефтриаксон также зарекомендовал себя как препарат первого ряда в лечении гонококковой инфекции, но есть и исключения. В зарубежных исследованиях отмечается нарастание резистентности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону в таких странах, как Филиппины (63%), Израиль (55%), Китай (34%) и Япония (49%) [1]. Интересные данные получены африканскими исследователями. При обследовании женщин, занимающихся коммерческим сексом в Уганде, уровень цефтриаксонорезистентности среди них показал 83% [7]. Хотя во многих странах цефтриаксон остается первоочередным препаратом для лечения гонореи, многие отмечают постепенное нарастание минимальной ингибирующей концентрации к указанному антибиотику, что вызывает большую тревогу.

Таблица 2. Показатели резистентности *N.gonorrhoeae* к антибиотикам в 2009-2013 гг.

Препарат	Уровень резистентных штаммов, %				
	Бензилпенициллин	Цефтриаксон	Доксициклин/ тетрациклин	Ципрофлоксацин	Эритромицин

2009 год	10,0	0	19,0	3,3	13,3
2010 год	19,4	0	6,8	4,1	9,7
2011 год	28,6	0	8,8	0	9,1
2012 год	21,8	0	7,6	1,1	11,6
2013 год	38,6	0	20,5	2,8	30,3

Нельзя не заметить, что выявленные в процессе исследования резистентные к антибиотикам штаммы *N.gonorrhoeae* (47,0%) проявляли как моно-, так и мультирезистентность. В таблице 4 приведены цифровые данные, характеризующие частоту выделения различных штаммов возбудителя по их отношению к моно- и поли-устойчивости к основным противогонорейным препаратам. Анализ проведен по 300 культурам возбудителя, протестированным по всем 5 антибиотикам. Вызывает тревогу наметившийся рост мультирезистентности *N.gonorrhoeae*, и в этом плане в нашем регионе заслуживают внимания штаммы, сочетающие одновременную устойчивость к пенициллину, тетрациклину и эритромицину, причем в 2013 году выделено 3 из 4 за весь период исследования указанных штаммов возбудителя. Наметившаяся тенденция к формированию комбинированной устойчивости указывает на необходимость тщательного мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* во избежание распространения полирезистентных штаммов, создающих проблемы в эффективном лечении больных [6].

Таблица 3. Частота выделения моно- и мультирезистентных штаммов *N.gonorrhoeae*.

Штаммы <i>N.gonorrhoeae</i> (n=300)	Отсутствует резистентность	Устойчивые к 1 антибиотику	Устойчивые к 2 антибиотикам	Устойчивые к 3 антибиотикам
Количество	189	78	28	5
%	63,0	26,0	9,3	1,7

Результаты проведенного исследования показывают, что резистентные (в том числе мультирезистентные) к антибиотикам штаммы в настоящий момент не являются редкостью и выявляются в нашем регионе у 47,0% больных гонореей. Наблюдающийся рост резистентности и полирезистентности *N.gonorrhoeae* практически ко всем противогонорейным препаратам вызывает тревогу и не исключено, что в недалеком будущем встанет вопрос о пересмотре рекомендуемых в настоящее время при гонококковой инфекции препаратов, их дозировок или использования комбинированного лечения [8].

Результаты данного исследования позволяют сделать ряд выводов:

1. Наиболее высокой антигонококковой активностью обладает цефтриаксон, к которому чувствительны все исследованные штаммы гонококков; этот препарат может рассматриваться как препарат выбора для терапии инфекции, вызванной *N.gonorrhoeae*.

2. Препараты пенициллинового ряда обладают низкой активностью в отношении исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* и, в принципе, не могут быть рекомендованы для лечения гонококковой инфекции. На протяжении по-

следних лет наметилась выраженная тенденция к дальнейшему нарастанию устойчивости возбудителя к пенициллину.

3. Из альтернативных препаратов для лечения гонококковой инфекции можно рекомендовать лишь фторхинолоны с желательным проведением лабораторного контроля чувствительности возбудителя к данным антибиотикам.

4. Необходимо с осторожностью использовать при гонококковой инфекции антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды, проводя их назначение исключительно в случаях противопоказаний к рекомендуемым противогонорейным препаратам и получения благоприятных результатов лабораторного тестирования.

5. Выявленные многочисленные случаи формирования мультирезистентности *N.gonorrhoeae* к основным противогонорейным препаратам, а также неблагоприятные тенденции ее нарастания указывают на целесообразность проведения постоянного мониторинга всех выделяемых штаммов возбудителя по их чувствительности к антибиотикам.

Литература.

1. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор препаратов при гонококковой инфекции / Л.С.Страчунский, С.В.Сехин, К.К.Борисенко и др.// Инфекции, передаваемые половым путем. - 1999. - №2. - С.26-29.

2. Антибиотикорезистентность *in vitro* штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выделенных от больных с неосложненной гонококковой инфекцией / А.А.Кубанова, М.М.Васильев, Т.В.Припутневич и др.// Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. - №2. – С.40-44.

3. Мониторинг антибиотикорезистентности *Neisseria gonorrhoeae* и молекулярные механизмы ее развития в Российской Федерации / А.А.Кубанова, В.М.Говорун, Н.В.Фриго и др. // Вестн. дерматологии и венерологии – 2006. - №5.- С.17-24.

4. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin / J.Wagner, B.Tebbe, R.Hörnle et al. // Hautarzt.- 2000.- Т.51,№9.- P.666-669.

5. Ciprofloxacin resistance and gonorrhea incidence rates in 17 cities, United States, 1991-2006 / H.W.Chesson, R.D.Kirkcaldy, T.L.Gift et al. // Emerg Infect Dis. – 2014.- Vol.20,№4. –P. 612-619.

6. Characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Switzerland (1998-2012): emergence of multidrug-resistant clones less susceptible to cephalosporins / A.Endimiani, Y.N.Guilarte, R.Tinguely et al. // BMC Infect Dis.- 2014.- N.14. – P.106.

7. High prevalence of ciprofloxacin-resistant gonorrhea among female sex workers in kampala, Uganda (2008-2009) / J.Vandepitte, P.Hughes, G.Matovu et al. // Sex Transm Dis.- 2014.- Vol.41,№4. – P.233-237.

8. Lewis DA. Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality // Curr.Opin.Infect. Dis.- 2014.- Vol.27,№1. – P. 62-67.

9. *Neisseria gonorrhoeae*: antimicrobial resistance and study of population dynamics. Situation in Barcelona in 2011 / J.Serra-Pladevall, M.J.Barberá-Gracia,

G.Roig-Carbajosa et al. // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*- 2013.- Vol.31,N.9. – P. 579-583.