



А.Г. Салманов<sup>1</sup>, І.І. Ракша<sup>2</sup>, Н.О. Добрянська<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Компанія «MEDICALASER», м. Київ, Україна

## Антимікробна резистентність при інфекціях, що передаються статевим шляхом

### Реферат

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема гонорея, актуальна проблема, що продовжує непокоїти лікарів й організаторів охорони здоров'я. Адже наслідками урогенітальних інфекцій є шкода сексуальному та репродуктивному здоров'ю населення, майбутнім поколінням. Рівень реєстрації окремих ІПСШ продовжує збільшуватися, що ставить перед системою охорони здоров'я і суспільством у цілому невідкладні завдання щодо запобігання згубному впливу цієї патології на здоров'я населення. Протягом останніх років, за даними досліджень, епідеміологічні характеристики ІПСШ сильно змінилися. Ці зміни пов'язані з розширенням вікового та соціального складу хворих на ІПСШ. Спостерігаються зміни в етіології ІПСШ та антимікробної резистентності їх збудників. З'являються нові механізми резистентності збудників ІПСШ до найважливіших антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів. Є всі підстави вважати, що проблема резистентних до антибіотиків штамів буде існувати і надалі, що заважає ефективності схем лікування. Для ефективного вирішення цієї проблеми важливими є зусилля на багатьох рівнях, особливо в областях розробки нових препаратів, схем альтернативного лікування та подальших досліджень щодо тестування резистентності до протимікробних препаратів. **Ключові слова:** інфекції, що передаються статевим шляхом, *Neisseria gonorrhoeae*, антибіотики, резистентність.

**Посилання:** Салманов А.Г., Ракша І.І., Добрянська Н.О. Антимікробна резистентність при інфекціях, що передаються статевим шляхом. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Jun-Sept; 2-3 (4):66-83. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.06>

### ВСТУП

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), становлять серйозну медико-соціальну та демографічну проблему. Найбільш поширеною формою ІПСШ є гонорея. Ця інфекція передається статевим шляхом і є дуже давнім захворюванням, яке можна простежити за давньою китайською, єгипетською, римською та грецькою літературами, а також у Старому Завіті Біблії [1, 2].

*Neisseria gonorrhoeae* – етіологічний агент гонореї первинно передається від інфікованої особи шляхом безпосереднього контакту між слизовими оболонками урогенітального тракту, анального каналу або ротоглотки під час

статевого акту. Людина може мати ІПСШ без явних симптомів хвороби. Тому термін «інфекція, що передається статевим шляхом» ширше терміна «хвороба, що передається статевим шляхом» (ХПСШ). Загальні симптоми ХПСШ включають вагінальні виділення, виділення з сечівника у чоловіків, генітальні виразки і болі в області живота.

Новонароджені можуть бути інфіковані під час проходження через пологові шляхи, якщо у матері є урогенітальна гонорея. Після передачі *N. gonorrhoeae* викликає уретрит у чоловіків та цервіцит у жінок. Відносно мало чоловіків ( $\leq 10\%$ ), але більша частина жінок ( $\geq 50\%$ ) можуть мати безсимптомну урогенітальну інфек-

цію. Гонорея в анальному каналі та гонорея глотки зазвичай асимптоматична і в жінок і в чоловіків. Найчастіше такі форми гонореї виявляються у чоловіків, які мають секс із чоловіками, проте це залежить від сексуальної практики, яка може бути різною в обох статей і у багатьох ситуаціях.

Сечостатеві інфекції, якщо їх не лікувати, можуть вражати верхні статеві шляхи і призводити до серйозних репродуктивних ускладнень (головним чином, але не тільки у жінок), таких як запальні захворювання органів малого таза та епідидиміт (рідкісні), які можуть призвести до безпліддя або навіть до втрати життя через позаматкову вагітність. Гонококкові інфекції також полегшують передачу та набуття ВІЛ [1-3]. *N. gonorrhoeae* через інфікованих матерів під час пологів можуть викликати кон'юнктивіт новонароджених, а також кон'юнктивіт у дорослих. Кон'юнктивіт, якщо його не лікувати, призводить до сліпоти. Дисемінована гонококова інфекція є рідкісним ускладненням гонококової інфекції, і, хоча це буває рідко, може призвести до, наприклад, артриту, менінгіту та ендокардиту [1, 2, 4].

Гонорея залишається головною проблемою охорони здоров'я, і в 2012 році, за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), зареєстровано 78,3 мільйонів випадків серед дорослих (15-49 років) у всьому світі. Найбільший тягар хвороби був у Західній частині Тихоокеанського регіону ВООЗ (35,2 млн. випадків), в Південно-Східній Азії (11,4 млн. випадків) та Африканському регіоні ВООЗ (11,4 млн. випадків) [5]. Тим не менше, кількість зареєстрованих випадків є набагато нижчою, ніж справжня кількість через погану діагностику, відсутність лабораторних тестів та неповну звітність.

У Сполучених Штатах Америки (США) гонорея є другим за частотою захворюванням, про яке повідомляється. У 2013 році за даними Центру із контролю захворювань (США) було зареєстровано 333 004 випадків гонореї, а інтенсивний показник становив 106,1 випадків на 100 000 населення [<http://www.cdc.gov/std/stats13/gonorrhea.htm>]. Як і в попередні роки, в південній частині США спостерігається найвищий рівень зареєстрованих випадків гонореї (128,6 випадків на 100 000 населення), на Середньому Заході (108,6 випадків на 100 000 населення), на Північному сході (85,5 випадків на 100 000 населення) та в Західній частині країни (83,5 випадки на 100 000 населення) відповідно.

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), також є національною проблемою охорони здоров'я України. За даними МОЗ в Україні щорічно реєструється близько 400 тисяч нових випадків сифілісу, гонореї, хламідіозу, герпесу, сечостатевого мікоплазмозу, генітального кандидозу та трихомонозу. За різними оцінками, офіційна статистика відображає від 30 до 40% реальної кількості випадків ІПСШ. Це пов'язано з підвищеною поширеністю прихованих форм згаданих інфекцій, а також і з тим, що окремі групи населення не отримують належної дерматовенерологічної допомоги. В Україні також констатується несприятлива епідеміологічна ситуація щодо венеричних захворювань.

Останнім часом резистентність бактеріальної патогенної мікрофлори до антибіотиків збільшується, що призводить до терапевтичних невдач при лікуванні інфекційних захворювань. Це спостерігається в усіх країнах світу. Бактерії здатні швидко адаптуватися до нових умов, виживають при впливі протимікробних засобів завдяки розвитку різних механізмів резистентності. Резистентність бактерій до дії протимікробних засобів зростає пропорційно збільшенню застосування засобів протимікробної дії [6, 7].

*N. gonorrhoeae* спочатку були високо чутливими до багатьох антимікробних препаратів. Однак, після введення сульфонамідів для лікування гонореї в 1930-х рр., *N. gonorrhoeae* неодноразово демонстрував надзвичайну здатність розвивати резистентність до всіх антимікробних препаратів, введених для лікування протягом останніх 70-80 років. В даний час поширеність гонококкових штамів з резистентністю до більшості антибактеріальних засобів, раніше рекомендованих для лікування, (наприклад, сульфонаміди, пеніциліни, цефалоспорини раннього покоління, тетрацикліни, макроліди та фторхінолони) висока.

Викликає серйозне занепокоєння поява резистентності до цефалоспоринів розширеного спектра третього покоління – цефіксиму та цефтриаксону та поява штамів *N. gonorrhoeae*, що демонструють високу стійкість до всіх цефалоспоринів [8-12] разом із стійкістю до практично всіх інших доступних протимікробних препаратів (включаючи азитроміцин, який зараз рекомендується разом із застосуванням цефтриаксону як подвійна терапія гонореї) [1, 11, 13-20].

Цефалоспорины є антимікробною терапією гонореї першої лінії, особливо цефіксим, а також спорадично цефтріаксон (переважно для гонореї глотки), яка підтверджена в Японії, Австралії, ряді європейських країн, Канаді та Південній Африці [4, 12, 21]. Ситуація, що розвивається, вимагає негайної міжнародної уваги та ресурсів на міжнародному рівні. Поява стійкості до цефалоспоринов є проблемою громадського здоров'я також в США, а в 2013 році Центр контролю і профілактики захворювань (CDC) США включив *N. gonorrhoeae* в список мікроорганізмів, де резистентність до антибіотиків є актуальною загрозою для здоров'я населення [18]. Зрозуміло, що зараз ми стикаємося із загрозою серйозної кризи в галузі охорони здоров'я, що призведе до значної репродуктивної захворюваності (включаючи безпліддя) та соціально-економічних витрат у всьому світі.

Незважаючи на актуальність проблеми у доступній вітчизняній літературі, цим питанням приділено недостатню увагу, інформація є обмеженою або взагалі відсутня.

**Мета роботи** – проаналізувати дані світової літератури щодо проблеми антибіотикорезистентності *Neisseria gonorrhoeae* як провідного збудника інфекцій, що передаються статевим шляхом, та раціональне використання протимікробних препаратів для лікування цих хвороб.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У доступній літературі нами виявлено 206 джерел, в яких висвітлено проблему резистентності патогенів інфекцій, що передаються статевим шляхом, та раціональне використання протимікробних препаратів для лікування цих хвороб. Вивчено та залучено до метааналізу результати наукових досліджень, які описано у 124 статтях, опублікованих у період з 1995 до 2018 рр. Особливу увагу приділяли питанням, щодо яких інформація в україно- та російськомовній літературі є обмеженою або взагалі відсутня, тобто вони потребують проведення додаткових досліджень. Пошук матеріалу здійснювали за допомогою всесвітньої мережі Інтернет в електронних базах даних Medline, Pubmed, WHO, CDC, ECDC, Національної наукової медичної бібліотеки України та Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проблему поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, та використання

протимікробних препаратів для лікування цих хвороб розглядали багато дослідників. Спостерігається великий інтерес до проблеми резистентності *Neisseria gonorrhoeae* як провідного збудника інфекцій, що передаються статевим шляхом.

### Механізми антимікробної резистентності *N. gonorrhoeae*

Для швидкої адаптації та виживання в ворожому середовищі *N. gonorrhoeae* має надзвичайну здатність змінювати свою ДНК, оскільки вона природно компетентна в процесі трансформації протягом всього свого життєвого циклу, і це також може, особливо під впливом селективного тиску, ефективно змінювати геном через всі типи мутацій. Таким чином, *N. gonorrhoeae* еволюціонувала і набула або розвила всі відомі механізми фізіологічної стійкості для всіх протимікробних препаратів, що використовуються для лікування, наприклад, антимікробне руйнування або модифікація ферментами (наприклад, дія  $\beta$ -лактамаз); модифікація цільової або захисної спорідненості до антимікробних препаратів; зменшення притоку антимікробних препаратів; посилення витоку антимікробних препаратів [12].

Більшість найбільш важливих факторів гонококової антимікробної резистентності (AMP) розташовані хромосомно, і тільки ген *bla<sub>TEM</sub>* [22] і ген *tetM* [23], які призводять до високого рівня резистентності до пеніциліну та тетрацикліну, як відомо, є плазмідними; ці детермінанти можуть бути перенесені між гонококками штамми шляхом перетворення або кон'югації. Для багатьох антимікробних препаратів та визначальних факторів AMP здобуття однієї детермінанти AMP забезпечує лише збільшення МІК без клінічного значення (тобто, МІК залишається нижче так званої «точки» опору). Однак важливим є той факт, що сукупний ефект від кількох детермінантів AMP та їх взаємодії може призвести до клінічного значення AMP, що, в свою чергу, може призвести до неспроможності клінічного лікування, якщо конкретний антибіотик застосовується в монотерапії.

Загалом антибіотикорезистентний штам різних видів бактерій має переваги як *in vitro*, так і *in vivo* відносно до антибіотикочутливих штамів у присутності специфічного антимікробного препарату; однак, резистентні штами також часто мають нижчу придатність за відсутності ефективного антимікробного препарату [24-26].

Це знижує антимікробну резистентність штамів, але може бути відновлено через компенсаційні мутації, які часто зустрічаються *in vitro* і, найімовірніше, також *in vivo*. У *N. gonorrhoeae* більшість механізмів антимікробної резистентності не являються причиною значного зниження біологічної пристосованості (з компенсаторними мутаціями або без них), що призводить до персистенції резистентних штамів, що зводить до можливості вибору антибіотиків для лікування гонореї [12]. Тим не менше, загальний тиск у громаді через використання антимікробних препаратів також для інших інфекційних хвороб залишається. Деякі детермінанти AMP (наприклад, *mtrR* та *gyrA* mutations) можуть навіть розширити пристосованість принаймні деяких штамів *N. gonorrhoeae* [27-28]. На жаль, це показує, що перспектива можливості використання раніше застосовуваних антимікробних препаратів, таких як пеніцилін, тетрациклін або фторхінолони, для лікування гонореєю є надзвичайно малоімовірною [11, 12, 15].

### Стійкість до сульфонамідів

Сульфонаміди орієнтовані на ферменти бактеріальної дигідропероат-синтази (DHPS), щоб інгібувати синтез фолієвої кислоти в гонококах. Оскільки сульфонаміди були введені як перші протимікробні препарати для лікування гонореї в середині 1930-х років, *N. gonorrhoeae* неодноразово демонструвала надзвичайну здатність розвивати резистентність до всіх антимікробних препаратів, введених для лікування протягом останніх 70-80 років. Вже до кінця 1940-х рр. > 90% ізолятів *N. gonorrhoeae* були стійкі до дії сульфонамідів [29], і їх застосування було зупинено в США через значне переважання кількості штамів, що мають резистентність. Стійкість до сульфонамідів може бути зумовлена над синтезом *p*-амінобензойної кислоти або змінами у *folP*-гені, що кодує DHPS [30, 31].

### Стійкість до пеніциліну

$\beta$ -лактамові антимікробні препарати, такі як пеніциліни та цефалоспорини, інгібують пептидогліканові поперечні зв'язки в клітковинній стінці бактерій через зв'язування  $\beta$ -лактамового кільця з транспептидазними ферментами (пеніцилінзв'язуючими білками (ПВП)). Пеніцилін був виявлений випадково Флемінгом у 1928 році, але в практику лікування гонореї він був взятий із 1943 року, до того як пеніцилін

був адекватно підтверджений, щоб бути високо ефективним для гонококкового уретриту. Пеніцилін швидко став рекомендованим лікуванням гонореї першої лінії. Проте протягом наступних десятиліть стійкість до пеніциліну в гонококкових штамів збільшилася через виникнення хромосомних детермінантів AMP, а також через те що рекомендовані для лікування дози не були поступово збільшені [12, 15, 32]. Поява в деяких гонококкових штамів з США та Великобританії в 1976 році, двох типів плазмід, що походять з країн Південно-Східної Азії та Західної Африки та кодуєть  $\beta$ -лактамази, та їхнє наступне міжнародне поширення, спричинила високий рівень стійкості до пеніциліну [23] та посилила побоювання, що ефективність пеніциліну може скоро закінчитися. Тим не менш, основною причиною відмови від пеніциліну в якості терапії першої лінії в США та багатьох інших країнах приблизно через десять років була поява хромосомно-опосередкованої клінічної резистентності до пеніциліну [33]. В даний час гонококкові плазмідної та / або хромосомно-опосередкованої резистентності до пеніциліну поширені в глобальному масштабі [3, 11, 12, 15, 34 – 42]. Гонококкові плазмиди, в яких стійкість до пеніциліну опосередковується плазмідами, як правило, містять плазмиди з геном *bla*<sub>TEM-1</sub> або *bla*<sub>TEM-135</sub>, що кодує  $\beta$ -лактамазу типу TEM-1 або TEM-135. Цей фермент гідролізує циклічний амідний зв'язок  $\beta$ -лактамазного чутливого пеніциліну, відкриваючи  $\beta$ -лактамове кільце та перетворюючи пеніцилін на неактивний. Хромосомно-опосередкована резистентність до пеніциліну в гонококах зумовлена пецифічними мутаціями, які змінюють цільові білки (первинна ціль PBP2, кодована геном *pENA* і PBP1, кодована геном *ponA*), збільшення викиду пеніциліну через ефлюксийний (вихлопний) насос MtrCDE через мутації, що збільшують експресію оперону *mtrCDE*, і зменшення напливу пеніциліну через porin PorB (цікаво, цей фенотип виявляється лише у штамів із детермінантом резистентності *mtrR*) і, принаймні, в лабораторних ізолятах, через пороутворюючу секрецію PilQ [12]. Тим не менше, описані pilQ-мутації, найімовірніше, не будуть знайдені в будь-яких клінічних ізолятах *N. gonorrhoeae*, оскільки вони руйнують правильне формування IV-подібного пілі, які є суттєвими для гонококкового патогенезу [43]. І, нарешті, існує принаймні один невідомий визначальний фактор стійкості, так званий «фактор X» [11, 12].



### Резистентність до тетрацикліну

Тетрацикліни інгібують зв'язування аміноацил-tPHK з mPHK-рибосомним комплексом шляхом зв'язування з 30S рибосомною субодиницею, що призводить до інгібування синтезу білка. Тетрацикліни в клінічній медицині для лікування гонореї були використані рано, особливо у пацієнтів з алергією на пеніцилін. Стійкість до тетрациклінів у штамів *N. gonorrhoeae* з часом підвищувалась через накопичення детермінанту хромосомної резистентності. У середині 1980-х років поява *tetM*-володіючих кон'югативних плазмід [23], що викликала високу резистентність до тетрацикліну, призвела до виключення тетрацикліну з керівних принципів лікування в США та у багатьох країнах світу. Ці гонококкові штами з опосередкованою плазмідами резистентністю до тетрацикліну в даний час широко поширені на міжнародному рівні [4, 11, 12, 15, 34 – 40]. *TetM* надає стійкість до тетрацикліну, зв'язуючись з рибосомами і викликаючи вивільнення тетрацикліну, тим самим дозволяючи синтезу білка продовжуватись. Хромосомно-опосередкована резистентність до тетрацикліну в *N. gonorrhoeae* обумовлена мутаціями, які модифікують мішень (рибосомний білок S10, кодований *rpsJ* геном), підвищуючи викид MtrCDE через ефлюксийний насос і зменшення притоку через пори PorB [12].

### Стійкість до спектиноміцину

Спектиноміцин зв'язується з 30S рибосомальною субодиницею бактерії та інгібує трансляцію білка. Детально, спектиноміцин взаємодіє з 16S rPHK і під час подовження поліпептиду блокує фазу подовження G (EF-G) -каталізовану транслокацію пептидил-tPHK з A-ділянки до P-ділянки. Після виникнення опосередкованого плазмідами високого рівня резистентності до пеніциліну, для лікування цих випадків часто використовувався спектиноміцин, синтезований на початку 60-х років. Тим не менш, в 1967 р. перший спектиноміцин-стійкий гонококковий штам був зареєстрований у Нідерландах [44]. У 1981 р. в Кореї спектиноміцин був введений в якості першої лінії лікування гонореї у військовослужбовців США. Тільки через чотири роки 8,2% випадків гонореї показали клінічну стійкість до спектиноміцину [45]. Згодом, спектиноміцин був виключений як перша лінія монотерапії для гонореї на міжнародному рівні. Крім того, спектиноміцин ніколи не був хорошим препаратом для лікування гонореї глотки

у чоловіків або жінок та ректальної гонореї у чоловіків. В даний час особливо високий рівень резистентності до спектиноміцину у штамів *N. gonorrhoeae* є надзвичайно рідкісним у всьому світі, у тому числі в Південній Кореї, де не було виявлено гонококової стійкості до спектиноміцину з 2002 року, незважаючи на те, що спектиноміцин часто використовується при лікуванні гонореї [46]. Проте спектиноміцин в даний час часто не використовується в більшості країн (і він часто не доступний), резистентність може бути швидко відновлена, якщо спектиноміцин ввести як лікування першої лінії. Спектиноміцин доступний у США. Стійкість високого рівня до спектиноміцину в *N. gonorrhoeae* була раніше показана як така що викликана однозначно нуклеотидним поліморфізмом C1192U (SNP) в області зв'язування спіралі 34 в 16S rPHK [48]. Нещодавно було підтверджено, що специфічні зміни в rsSE-кодованому 30S рибосомального білку S5 також призводять до високого або низького рівня стійкості до спектиноміцину [12, 49, 50].

### Стійкість до фторхінолонів

Фторхінолони діють за рахунок гальмування ДНК гірази та топоізомерази IV. Бактеріальна ДНК-гіраза і топоізомераза IV належать до топоізомераз типу II, є високо консервативними і необхідні для обміну ДНК в бактеріальній клітині. Їх дії включають розрив і приєднання дволанцюгової ДНК в реакції, яка зв'язується з гідролізом АТФ в бактеріальній клітині. Фторхінолони, особливо ципрофлоксацин, а також офлоксацин, були терапією першої лінії та широко використовувались для емпіричного лікування гонореї у всьому світі з середини та кінця 80-х років. Однак, стійкість до фторхінолонів виникла і швидко поширилася, спочатку в Азіатському регіоні Тихого океану [51]. У деяких з країн цього регіону ципрофлоксацин був виключений як лікування першої лінії до середини 1990-х років [12, 15]. Стійкі до ципрофлоксацину гонококкові штами потім швидко розповсюдились на міжнародному рівні або з'явилися незалежно [52, 53]. У США резистентні до ципрофлоксану штами, спочатку привезені із Азії, були поширені на Гаваях у 2000 році [54], потім ці штами розповсюдились спочатку на Західне узбережжя, а потім і на решту США [55]. У 2007 році всі фторхінолони були виключені з рекомендованих CDC схем лікування гонореї [56]; саме це виключення та

припинення дії пеніциліну та тетрацикліну при лікуванні гонореї призвело до посилення сумновідомого статусу «Superbug»-«Суперпомилка». Багато азійських та європейських країн відмовилися від ципрофлоксацину як першої лінії для емпіричного лікування вже на початку та в середині 2000-х років [12, 15]. Поширеність ципрофлоксацин-стійких гонококкових штамів залишається високою в глобальному масштабі [3, 11, 12, 15, 34-42]. Гонококи розвивають резистентність до ципрофлоксацину через мутації, які зменшують спорідненість ципрофлоксацину до сполук ДНК-гірази (кодується *gyrA* та *gyrB*-генами) та топоізомерази IV (кодується *parC* і парогенами). Основна ціль – *gyrA* ген; однак, ізоляти з більш високим рівнем стійкості, додатково мають специфічні SNP у парі [12].

### Стойкість до макролідів

Макроліди блокують синтез білків шляхом зв'язування з 50S рибосомальною субодиницею, запобігаючи транслокації пептидил-тРНК, блокуючи канал виходу пептиду в 50S субодиниці, взаємодіючи з 23S рРНК і викликаючи рибосому для вивільнення неповних поліпептидів [57]. Азитроміцин був розроблений як синтетична похідна еритроміцину в 1980 році. Азитроміцин мав значно вищу активність, ніж еритроміцин проти *N. gonorrhoeae*. Тим не менше, до середини-кінця 1990-х років стійкість до азитроміцину була повідомлена в Латинській Америці [35, 58, 59]. Згодом стійкість до азитроміцину з'явилася в багатьох країнах [35, 38, 61], у тому числі в Шотландії [62], Англії [63], Ірландії [64], Італії [65], Швеції [66], Австралії [67], Китаї [68], Аргентині [69], США [70] та Канаді [71]. В даний час азитроміцин не рекомендується для емпіричної монотерапії гонореї [63, 72], однак цей препарат вводять разом з цефтриаксоном для подвійної протимікробної терапії гонореї [2, 73, 74]. Гонококкова резистентність до азитроміцину може бути результатом зміни рибосомальної мішені (блокування або зменшення спорідненості до препарату), наприклад, пов'язаної з рРНК-метилазою або специфічними SNP в домені пептидилтрансферази V 23S рРНК та / або надвисоко вираженого ефлюксу MtrCDE.

### Резистентність до цефалоспоринів

Цефалоспоринони, як пеніциліни, інгібують пептидогліканові перехресні зв'язки в стінках бактеріальної клітини через зв'язування β-лак-

тамового кільця з ферментами транспептидази. Найбільш часто використовуваними цефалоспоринонами для лікування гонореї є ін'єкційний цефтриаксон і цефіксим, який вводиться перорально. Жодні інші препарати цефалоспоринів не мають явних переваг над цими [2, 32, 75]. Проте інші, особливо пероральні цефалоспоринони, використовувалися в різних країнах, наприклад, цефуроксим, цефподоксим, цефтибутен, цефдиторен і цельдінір [12, 15, 32, 75, 76]. Протягом останніх двох десятиліть з'явилася стійкість штамів *N. Gonorrhoeae* до цефалоспоринів, яка спочатку з'явилася в Японії і згодом поширилася по всьому світу. У Японії для монотерапії, резистентних до цефалоспоринів штамів гонококів, було використано багато пероральних цефалоспоринів в різних режимах дозування, включаючи деякі з можливими суїнгібіторними концентраціями і, відповідно, субоптимальною ефективністю [11, 12, 77-80]. У 1995 році в Канагаві, Японія, був виділений перший стійкий до цефіксиму гонококковий штам. Після 1996 року поширеність ізолятів з зниженою сприйнятливістю або стійкістю до цефіксиму в Канагаві значно зросла, причому пік резистентності у 2002 році склав 57,1% [104]. Також в інших регіонах Японії, таких як Фукуока та центральній Японії, показники резистентності до цефалоспоринів *in vitro* значно зросли за цей час [77,80]. Клінічна стійкість до цефіксиму як невдача лікування також спостерігалася на ранніх стадіях. З 1999 по 2001 рр. було зареєстровано вісім невдач із лікуванням цефіксимом (200 мг перорально двічі на день, через 6 годин) [79], а в 2002 році було зареєстровано чотири невдачі лікування з розширеною схемою прийому цефіксиму (по 200 мг двічі на добу протягом 3 днів) -2003 [82]. Згодом в 2006 році усі пероральні цефалоспоринони були виключені з японських рекомендацій щодо лікування гонореї. З цього часу рекомендувалося використання цефтриаксону (1 г внутрішньовенно), цефодізіму (1 г внутрішньовенно) та спектиноміцину (2 г внутрішньом'язово) для неускладненої гонореї [83]. Протягом останнього десятиліття штам *N. gonorrhoeae* з зниженою сприйнятливістю та стійкістю до цефалоспоринів були розповсюджені переважно у глобальному масштабі [11, 12, 15, 34 – 36, 38, 40-42, 60, 61, 84-87]. Невдачі в лікуванні цефіксимом в даний час підтверджені в Японії,ряді європейських країн,в Канаді та Південній Африці. В Японії, деяких

європейських країнах та Австралії були виявлені рідкісні невдачі лікування із застосуванням цефтріаксону (лише гонорея глотки) [21].

Перші штами *N. gonorrhoeae*, що характеризуються високим ступенем резистентності до всіх цефалоспоринов, а також резистентністю переважно до всіх інших терапевтичних протимікробних препаратів для лікування гонореї були виявлені в Кіото (Японія) [9], Кьюмпер (Франція) [10] та Каталонії (Іспанія) [8]. Тривожним є те, що ці штами були ідентифіковані у популяціях, що передають гонорею з високою частотою, тобто серед жінок комерційного секс-бізнесу. Незважаючи на це, на основі посиленого спостереження, проведеного в Кіото та Осаці починаючи з 2010 року та пізніше після ідентифікації першого такого штаму (H041), в цій місцевій спільноті [88] не було виявлено жодного аналогічного штаму із високим ступенем стійкості до цефалоспоринов. Жодних додаткових ізолятів резистентного штаму, які спочатку були ідентифіковані у Франції та Іспанії, не були виявлені в інших місцях. Стійкість до цефалоспоринов у гонококах зумовлена, перш за все, мутаціями, які модифікують цільові білки (PBP2, кодовані *penA* геном), а також підвищений викид цефалоспоринов через ефлюксийний насос з викидом MtrCDE і зниження напливу цефалоспоринов через *porin PorB* [12]. Поетапно здобуття та взаємодія між даними детермінантами АМР описані як для пеніциліну [89], так і для цефалоспоринов [90]. Мутації в генах, що кодують PBP1 або PiliQ, не показали, що вони сприяють резистентності до цефалоспоринов; однак, їх внесок у стійкість до майбутніх цефалоспорино-стійких штамів не можна виключити. Нарешті, як і при резистентності до пеніциліну, принаймні одна невідома резистентна детермінанта («Х Фактор») також збільшує стійкість до цефалоспоринов [9-11, 12, 43, 90].

### **Міжнародне реагування на появу випадків гонореї, що важко лікується**

Еволюція АМР, зокрема поява резистентності гонококів до цефтриаксону, збережена резистентність до всіх раніше використовуваних терапевтичних антимікробних препаратів, а також побоювання дуже важкої для лікування і навіть невиліковної гонореї, викликали велику стурбованість і увагу на міжнародному рівні, тобто, в медіа-середовищі, громадському, медичному співтоваристві та наукових товариствах [12]. Отже, у Великобританії [73],

Канаді [91], Австралії [92] та Європі [2] були введені подвійні схеми антимікробного лікування як лікування першої лінії для неускладненої аногенітальної та глоткової гонореї. Ці схеми лікування в основному рекомендують внутрішньом'язові цефтріаксони (250 мг (94) або 500 мг [2, 74, 91, 92], одноразова доза) разом з пероральною одноразовою дозою азитроміцину (1 г [74, 91, 92], або 2 г (2)). Крім того, в 2012 році ВООЗ, CDC та Європейський центр профілактики та боротьби із захворюваннями (ECDC) у 2012 році провели оприлюднення глобального плану дій та планів регіонального реагування відповідно, щоб контролювати та зменшувати поширення мультирезистентних гонококкових штамів [1, 18-20].

Антимікробна резистентність штамів гонококів не визнають ніяких кордонів, і, відповідно, міжнародні дії, співпраця та політична воля, адвокація, дослідження та фінансування є важливими. Основні компоненти глобального плану дій ВООЗ опубліковані у літературі. Ці плани підкреслюють необхідність значного підвищення обізнаності серед клінічних мікробіологів, вчених, епідеміологів, клініцистів та на політичному рівні, а також більш цілісних дій. Наприклад, ці плани вимагають значного покращення у профілактиці, діагностиці, розпізнаванні контактів, лікуванні та нагляді за гонореєю, з метою зменшення глобального тягаря інфекції, як необхідного для контролю появи антибіотикорезистентності та поширенню на міжнародному рівні. З урахуванням цього важливо встановити та / або зміцнити існуючі стратегії загального антимікробного контролю.

Існує також нагальна потреба у підвищенні уваги до скорочення випадків гонореї у групах високого ризику, які найбільш часто інфікуються *N. gonorrhoeae* штаммами, заражаються на гонорею (наприклад, комерційні секс-працівники), та ефективну профілактику (наприклад, використання презервативів при оральному сексі), діагностика та лікування гонореї глотки, яку значно важче викоринити і яка являє собою безсимптомний резервуар збудників гонореї та виникнення антимікробної резистентності.

Реалізація тестового лікування також має вирішальне значення, особливо для глоткової гонореї, для виявлення невдач лікування, а також реінфекції. Очевидно також, що глобальний тягар гонококкової антибіотикорезистентності значною мірою невідомий, і, відповідно, важливо значно покращити якісне спостере-

ження за резистентністю *N. gonorrhoeae*, а також перевірити невдалі методи лікування гонореї (використовуючи рекомендоване лікування) на місцевому, національному та міжнародному рівнях.

### **Діяльність ВООЗ, спрямована на стримування появи та поширення резистентних штамів *N. gonorrhoeae*.**

В епоху легкодоступних і швидких подорожей, безумовно, вимагається глобальний підхід до вирішення проблеми гонореї. Відповідно, Всесвітня програма глобального гонококкового протимікробного нагляду ВООЗ (WHO Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP)) була започаткована на початку 90-х років, але її було переглянуто та відновлено в 2009 році. Всесвітня мережа ВООЗ GASP має на меті залучити лабораторії по всьому світу для: моніторингу гонококкових даних про АМР, використовуючи якісні методи (з основним акцентом на цефалоспорини); надавати підтримку для вирощування гонококової культури та тестування на АМР; інформувати органи охорони громадського здоров'я про зміни правил лікування щодо тенденцій гонококкового АМР; оптимізувати раннє виявлення виникаючої стійкості; визначити та підтвердити невдачі лікування з використанням цефалоспоринів [1, 20]. У цій роботі ВООЗ GASP працює спільно з іншими GASP. Наприклад, в Європейському Союзі ECDC фінансує регіональні мережі нагляду за резистентністю [41, 42, 60, 93-95], а національні впродовж кількох років працюють у Великобританії [36, 96,97], США [55, 98, 99] та кількох інших країнах світу.

Завданнями GASP є своєчасне спостереження за тенденціями до стійкості (включаючи регіональні відмінності), надавати високоякісні дані про сприйнятливість, які своєчасно інформують про перегляд доказових емпіричних рекомендацій та, в ідеалі, для виявлення нещодавно виникла АМР. Деякі GASP були недостатньо успішними у деяких географічних регіонах (наприклад, в Латинській Америці та Карибському басейні [35, 59]), або були присутні спорадично чи повністю відсутні у великих географічних регіонах, таких як Східно-Середземноморський регіон ВООЗ, Східна Європа, Центральна Азія, а також Африка [40, 42, 100]. Необхідно встановити та підтримувати культуру *N. gonorrhoeae* та спостерігати за резистентністю у цих географічних регіонах

та інших регіонах глобально. Це спостереження в ідеалі має бути інтегроване в діагностику та / або нагляд за інфекціями, що передаються статевим шляхом. Крім того, для міжнародного порівняння даних, які гарантують якість АМР, в ідеалі слід використовувати МІК там, де це можливо, також стандартизовані методи, забезпечувати внутрішню та зовнішню якість досліджень. Також важливо, щоб існували швидкі та ефективні механізми використання дійсних даних АМР для оновлення та впровадження керівних принципів управління. Наприкінці, значно інтенсифіковані зусилля, спрямовані на розробку швидких молекулярних методів для тестування АМР, нових стратегій для терапії, і особливо компонентів для лікування гонореї мають бути дуже пріоритетними [1, 12, 101].

### **Проект «Нагляд за ізолятами гонококків (Gonococcal Isolate Surveillance Project-GISP)» – приклад важливої програми по антимікробній резистентності**

У США закономірності протимікробної стійкості *N. gonorrhoeae* спостерігаються з 1986 року через GISP Проект, це національна доторна програма спостереження та найстаріша програма спостереження за антимікробною резистентністю в світі [97], яка дотепер діє. З моменту свого заснування GISP Проект надав цінну інформацію, яка була використана для оновлення керівних принципів лікування хвороб, що передаються статевим шляхом, також були надані дані, що використовуються CDC для зміни рекомендацій щодо лікування гонореї в режимі реального часу. Наприклад, дані GISP Проекту були ключовими для попередження посадових осіб громадського здоров'я про поширеність гонореї серед ЧСЧ наприкінці 1990-х років [102], рекомендація щодо уникнення використання фторхінолонів серед ЧСЧ з гонореєю в 2004 році [55] в 2007 році, і рекомендацій про те, що фторхінолони не слід застосовувати для будь-якого пацієнта, який має гонорею, залишаючи цефалоспорини єдиним, що залишається класом антибактеріальних препаратів, рекомендованих для лікування гонореї [103]. Крім того, у 2010 році, через занепокоєння щодо появи стійкості до цефалоспоринів CDC представила рекомендації щодо подвійної протимікробної терапії. Ці керівні принципи лікування рекомендували цефалоспорини (цефтріаксон 250 мг внутріш-



ньом'язово або цефіксим 400 мг перорально) плюс азитроміцин 1 г перорально або доксициклін 100 мг перорально двічі на день протягом 7 днів [104]. Зовсім недавно, у 2012 році дані від проекту GISP призвели до того, що CDC більше не рекомендує пероральний цефалоспорин для лікування гонореї. Відповідно, цефіксим був виключений з рекомендованих схем лікування в керівних принципах лікування, і цефіксим був лише альтернативним режимом (разом з азитроміцином 1 г перорально), коли цефтріаксон не був доступний [105]. У 2015 році через високу поширеність резистентності до тетрацикліну серед ізолятів гонококів, зокрема тих, які лікувалися підвищеними концентраціями цефіксиму, доксициклін був виключений з рекомендованого режиму. Отже, в даний час в Рекомендаціях CDC за 2015 рік щодо лікування гонореї рекомендується для лікування неускладненої сечостатевої, аногенітальної та глоткової гонореї лише подвійна терапія з одноразовим внутрішньом'язовим введенням цефтріаксону (250 мг) плюс азитроміцин по 1 г перорально [73]. Зрозуміло, що поява та поширення гонококів, стійких до цефалоспоринів, суттєво обмежують варіанти лікування гонореї в США та у всьому світі. Як згадувалося вище, у відповідь на загрозу виникнення стійких до цефалоспоринів *N. gonorrhoeae*, відділ запобігання ІПСШ CDC розробив план реагування [18], який включає GISP як критичну складову спостереження за стійкістю *N. gonorrhoeae* до цефалоспоринів.

GISP є спільним проектом серед вибраних клінік із ЗПСШ, п'яти регіональних лабораторій та CDC. У GISP зразки *N. Gonorrhoeae*, демографічні та клінічні дані відповідних пацієнтів збирають щомісяця з перших 25 чоловіків, які відвідують залучені клініки зі ЗПСШ у 26 містах США та які також були діагностовані на уретральну гонорею (передбачуваний чи підтверджений діагноз). Потім ці ізоляти потрапляють до однієї з п'яти регіональних лабораторій (Атланта, Балтімор, Бірмінгем, Сіетл та Остін), де вони підтверджуються як *N. gonorrhoeae*, перевіряються на виробництво  $\beta$ -лактамази, використовуючи тест на нітроцефін, і аналізуються на антимікробну чутливість шляхом розведення агару. Антимікробними препаратами що перевіряються на стійкість є цефтріаксон, цефіксим, азитроміцин, ципрофлоксацин, гентаміцин, пеніцилін G і тетрациклін. Отримані результати інтерпретуються відповідно до кри-

теріїв, рекомендованих Інститутом клінічних та лабораторних стандартів (CLSI). Результати цих тестів потім передаються CDC, де їх збирають та аналізують разом із демографічними та клінічними даними. Якщо ізоляти відповідають заздалегідь визначеному «попереджувальному значенню», то вони повторно тестуються для підтвердження результату, а CDC та дозорний сайт повідомляються про це. Демографічні та клінічні дані, надані для кожного пацієнта з проекту GISP, включають дату та місце збору зразків, вік та стать сексуального партнера, етнічність, раса, наявність симптомів, лікування гонореї, ВІЛ-статус та історія попередньої гонореї, подорожі за межами США протягом попередніх 60 днів, надання або отримання наркотиків / грошей для сексу в попередні 12 місяців, використання антибіотиків протягом попередніх 60 днів та вживання ліків за попередні 12 місяців. Загалом, GISP збирає від 5000 до 6000 ізолятів на рік і майже всі ізоляти надходять від чоловіків, частка чоловіків, які повідомляють про секс із чоловіками, неухильно зростає і зараз перевищує 30% учасників GISP.

Хоча GISP спостерігає за резистентністю до багатьох антимікробних препаратів, зараз основним є розвиток резистентності до цефалоспоринів (цефіксиму та цефтріаксону) та азитроміцину. Випробування сприйнятливості для цефіксиму почалося в 1992 р., було скасовано GISPу 2007 р., і було знову розпочато в 2009 р. Починаючи з 2009 р., більш ніж 90% ізолятів мали MIC цефіксиму  $\leq 0,03$  мкг / мл. Відсоток ізолятів з високим вмістом MICцефіксиму ( $\geq 0,25$  мкг / мл) збільшився з 0,1% у 2006 р. до 1,4% у 2010 та 2011 роках і скоротився до 0,4% у 2013 році. У 2014 р. 0,8% ізолятів у GISP зменшило схильність до цефіксиму. Тестування чутливості до цефтріаксону розпочато в 1987 році. У період з 2009 по 2013 рр. приблизно 90% ізолятів виявляли MIC до цефтріаксону  $\leq 0,015$  мкг / мл. ізолятів GISP, у яких виявлено підвищені концентрації цефіаксону MIC, визначеного як  $\geq 0,125$   $\mu\text{g}$  / мл, збільшився з 0,1% у 2008 році до 0,4% у 2011 році та знизився до  $< 0,1\%$  у 2013 році. Випробування сприйнятливості для азитроміцину розпочалися у 1992 році. У період з 2009 по 2013 рік більшість ізолятів містили MIC азитроміцину в діапазоні 0,125-0,25 мкг / мл. Частка GISP ізолятів з MIC азитроміцину  $\geq 2,0$  мкг / мл змінювалась в рік від 0,2% до 0,6% (122). Попередні дані за 2014 рік показують, що 2,5% ізолятів мають

MIC > 2 мкг / мл до азитроміцину, що викликає занепокоєння (неопубліковані дані).

### Сучасне лікування гонореї

У клінічній практиці антимікробне лікування гонореї в основному призначається емпірично, при першому візиті до клініки, використовуючи рекомендовані антимікробні препарати відповідно до доказових методів лікування або правил лікування. Оскільки гонорея в основному діагностується на підставі мікроскопії мазків за Граммом або молекулярним тестуванням, чутливість до антимікробних препаратів рідко визначається і, отже, не доступна клініцисту. Крім того, навіть якщо проводиться тестування чутливості ізолятів до протимікробних препаратів, ці результати недоступні при першому відвідуванні клініки, коли призначається лікування. Як зазначалося вище, ці рекомендації є важливими для підтримки оновлених рекомендацій, що базуються на даних, які забезпечують якість спостереження за антибіотикорезистентністю гонококів. Традиційно первинна антимікробна терапія повинна бути високоефективною, широко доступною, не токсичною, одноразовою та швидко лікувати принаймні > 95% інфікованих пацієнтів [1, 106]. В ідеалі, в рішенні про зміну рекомендованої антибактеріальної терапії першої лінії додатково слід враховувати такі критерії як поширеність гонореї, місцева епідеміологія, діагностика, що була використана, частота передачі інфекції іншим, стратегії відстежування сексуальних контактів, стратегії лікування та витрати. Крім того, рекомендований режим лікування не буде найбільш економічно ефективним рішенням у всіх географічних регіонах та населених пунктах [12, 21, 107].

Протягом останнього десятиліття в багатьох географічних регіонах у світі першою лінією для проведення емпіричної антимікробної монотерапії гонореї були цефіксим 400 мг х 1 перорально або цефтріаксон 125-1000 мг х 1 внутрішньом'язово або внутрішньовенно) [11, 12, 21, 83]. Проте через виникнення *in vitro* резистентності, у тому числі резистентності високого рівня, для всіх цефалоспоринів, а також невдач клінічного лікування гонореї було запроваджено як емпіричну терапію першої лінії для лікування неускладненої аногенітальної та глоткової гонореї в США [73], Канаді [91], Австралії [92] та Європі [2] використання найбільш потужних цефалоспоринів –

цефіксиму і цефтріаксону як подвійної антимікробної терапії (в основному цефтріаксон 250-500 мг х 1 і азитроміцин 1-2 г х 1, що додатково знищує супутні інфекції *Chlamydia trachomatis*). В основному відсутні адекватні клінічні дані для підтримки різного призначення дози препаратів цефтріаксону та азитроміцину, рекомендованих для нині циркулюючих гонококкових штамів. Подвійна схема антимікробної терапії була заснована замість ранніх клінічних досліджень, фармакокінетичних / фармакодинамічних моделювань [78], даних спостереження за клінікою АМР, прогнозованих тенденціях виникнення АМР, звітів про випадки лікування, а також експертних консультацій. Загалом, ці подвійні схеми лікування антибактеріальними препаратами в даний час є надзвичайно ефективними і рекомендуються для застосування у всіх географічних регіонах, де відсутні всеосяжні якісні дані місцевого спостереження за клінікою АМР або, очевидно, не підтримуються інші схеми.

Проте стійкість *N. gonorrhoeae* до цефтріаксону зростає у всьому світі, а до азитроміцину вже поширена у багатьох географічних регіонах. Більш того, у зростаючій кількості країн, у тому числі Шотландії [62], Великобританії, Ірландії [64], Італії [65], Швеції [66], Китаї [68], Австралії [67], Аргентині [32], Канаді [71] та США з'являється все більше штамів *N. gonorrhoeae* з високим ступенем стійкості до азитроміцину. Існує також серйозне занепокоєння з приводу того, що нещодавно було підтверджено першу глобальну невдалу терапію гонореї за допомогою подвійної протимікробної терапії (цефтріаксон 500 мг х 1 та азитроміцину 1 г х 1). Це був випадок глоткової гонореї у гетеросексуального чоловіка у Великобританії, який заразився в Японії через партнера – жінку. Отже, нещодавно запроваджені подвійні антимікробні схеми, можливо, не є ефективними довгостроковими рішеннями, і, найголовніше, не доступні в багатьох країнах з меншим обсягом ресурсів, багато з яких мають найбільший тягар цієї хвороби. Це значно обмежить пом'якшення виникнення та поширення гонокової антимікробної резистентності у глобальному масштабі [4, 11, 12, 15, 21]. Отже, важливими є нові і економічно вигідні антимікробні препарати для емпіричної антимікробної монотерапії або для включення в нові подвійні режими антимікробної терапії.

### Майбутнє лікування гонореї

Суворе дотримання принципів лікування на основі доказів має бути основою для майбутнього лікування гонореї. Ці рекомендації щодо лікування чи лікування повинні постійно оновлюватися, використовуючи дані, що забезпечують якісне спостереження за АМР, такі як GISP, описані вище, і в ідеалі також невдачі лікування. Рекомендована в даний час подвійна антимікробна терапія (цефтріаксон плюс азитроміцин [2, 73, 91, 92] застосовується у всіх країнах, де відповідні та вичерпні дані АМР не дозволяють застосувати інші рекомендовані схеми лікування. Ці подвійні схеми лікування додатково лікують супутні інфекції *Chlamydia trachomatis* та багато інфекцій *Mycoplasma genitalium*.

Проте, як зазначено вище, в даний час рекомендовані подвійні схеми антимікробної терапії (цефтріаксон плюс азитроміцин), можливо, не є довгостроковим рішенням. Частота вилікування становила 100% і 99,5%, відповідно. Проте шлунково-кишкові побічні ефекти були присутні у 3,3% та 7,7% пацієнтів відповідно. Пацієнти мали блювання в анамнезі протягом однієї години з моменту прийому препарату і, відповідно, втратили значну кількість даного антимікробного препарату [108]. Будь-яку з цих двох схем можна розглядати як альтернативні варіанти лікування за наявності стійкості до цефтріаксону, неефективності лікування з рекомендованим режимом або алергією на цефалоспорици [73].

Очевидно, що важливими є нові, економічно вигідні та широко доступні антимікробні препарати для антимікробної монотерапії або для включення в нові подвійні антимікробні схеми лікування. Спектиноміцин ефективний для лікування аногенітальної гонореї, і чутливість до спектиноміцину дуже висока в глобальному масштабі, у тому числі в Південній Кореї,

де він залишається часто використовуваним для лікування [12, 21, 32, 34-36, 38-42, 46, 60, 95, 109, 110]. Тим не менше, спектиноміцин неефективний проти глоткової гонореї; спостерігали тільки 52% випадків вилікування, крім того, спектиноміцин недоступний у багатьох країнах [2, 12, 73]. Додаткові раніше розроблені антимікробні препарати, запропоновані для подальшого лікування гонореї, включають ертапенем [111, 112], фосфоміцин [113] і гентаміцин. Фактично, починаючи з 1993 р. гентаміцин був рекомендований як терапія першої лінії (разом з доксицикліном) при синдромному лікуванні в Малаві [11, 12, 15, 32, 94, 108, 114-117]. Проте всі ці антимікробні препарати мають недоліки у їх застосуванні як терапії першої лінії у лікуванні гонореї, та були детально описані [11, 12, 112, 113, 116, 117].

Протягом останніх років багато похідних та аналогів раніше розроблених та використаних антимікробних препаратів також показали високу активність *in vitro* проти ізолятів *N. gonorrhoeae*. До них відносяться кілька нових фторхінолонів [118-120], тетрацикліни [121], карбапенеми [122] і макроліди [123, 124].

### ВИСНОВКИ

Гонорея продовжує залишатися всесвітньою проблемою і стає ще більш актуальною з появою гонококових штамів, стійких до більшості раніше або в даний час використовуваних антибіотиків. Є всі підстави вважати, що проблема резистентних до антибіотиків штамів буде існувати і надалі, що заважає ефективності схем лікування. Для ефективного вирішення цієї проблеми важливими є зусилля на багатьох рівнях, особливо в областях розробки нових препаратів, схем альтернативного лікування та подальших досліджень щодо вакцин, генетичної діагностики та тестування АМР.

### Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає. Робота виконана в рамках науково-пошукової роботи Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

### Фінансова підтримка

Автори декларують, що не отримували фінансової допомоги для проведення досліджень.

### Подяка

Автори статті висловлюють подяку Всеукраїнській асоціації інфекційного контролю та антимікробної резистентності за допомогу у зборі даних для виконання цієї науково-дослідної роботи.

## Література

- World Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Department of Reproductive Health and Research. *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501_eng.pdf?sequence=1)
- Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013 Feb;24(2):85-92. doi: 10.1177/0956462412472837.
- Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Sep;7(7):821-34. doi: 10.1586/eri.09.63.
- Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization World Health Organization Geneva, Switzerland. WHO; 2013. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf?sequence=1)
- Newman LM, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304
- Salmanov AG. Resistance to antibiotics and biocides. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 92-125. doi: 10.31405/ijap.1-2.17.07 [in Ukrainian].
- Salmanov AG. Ukrainian Action Plan on antimicrobial resistance. *International Journal of Antibiotics and Probiotics* 2017; 1 (1): 10-28. doi: 10.31405/ijap.1-1.17.01 [in Ukrainian].
- Cámara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, Ardanuy C. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug;67(8):1858-60. doi: 10.1093/jac/dks162.
- Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul; 55(7): 3538–3545. doi: 10.1128/AAC.00325-11
- Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gally A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar; 56(3): 1273–1280. doi: 10.1128/AAC.05760-11
- Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. *Future Microbiol*. 2012 Dec; 7(12): 1401–1422. doi: 10.2217/fmb.12.117
- Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jul; 27(3): 587–613. doi: 10.1128/CMR.00010-14
- Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):485-7. doi: 10.1056/NEJMp1112456.
- Ison CA. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections in the developed world: implications for rational treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Feb;25(1):73-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834e9a6a.
- Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Aug; 1230: E19–E28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06215.x
- Whiley DM, Goire N, Lahra MM, Donovan B, Limnios AE, Nissen MD, Sloots TP. The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is a public health disaster in waiting. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Sep;67(9):2059-61. doi: 10.1093/jac/dks188.
- Groopman J. Sex and the superbug – the rise of drug-resistant gonorrhea. *The New Yorker*. 2012 Oct 1. Available from: <http://www.healthmap.org/site/diseasedaily/article/sex-and-superbug-meet-antibiotic-resistant-gonorrhea-52913>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* public health response plan. 2012;2012:1–43. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment/ceph-r-responseplanjuly30-2012.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1206-ECDC-MDR-gonorrhoea-response-plan.pdf>
- Ndowa F, Lusti-Narasimhan M, Unemo M. The serious threat of multidrug-resistant and untreatable gonorrhoea: the pressing need for global action to control the spread of antimicrobial resistance, and mitigate the impact on sexual and reproductive health. *Sex Transm Infect*. 2012 Aug; 88(5):317-8. doi: 10.1136/sextrans-2012-050674.
- Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 364. doi: 10.1186/s12879-015-1029-2
- Ashford WA, Golash RG, Henning VG. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet*. 1976; 2:657–658.
- Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, Roberts MC. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tetM determinant. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 Nov; 30(5): 664–670.
- Nagaev I, Björkman J, Andersson DI, Hughes D. Biological cost and compensatory evolution in fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol*. 2001 Apr; 40(2):433-9.
- Rozen DE, McGee L, Levin BR, Klugman KP. Fitness costs of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus*



- pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Feb; 51(2): 412–416. doi: 10.1128/AAC.01161-06.
26. Trzcinski K, Thompson CM, Gilbey AM, Dowson CG, Lipsitch M. Incremental increase in fitness cost with increased beta-lactam resistance in pneumococci evaluated by competition in an infant rat nasal colonization model. *J Infect Dis.* 2006 May 1;193(9):1296-303.
  27. Kunz AN, Begum AA, Wu H, D'Ambrozio JA, Robinson JM, Shafer WM, et al. Impact of fluoroquinolone resistance mutations on gonococcal fitness and in vivo selection for compensatory mutations. *J Infect Dis.* 2012 Jun 15; 205(12): 1821–1829. doi: 10.1093/infdis/jis277.
  28. Warner DM, Shafer WM, Jerse AE. Clinically relevant mutations that cause derepression of the *Neisseria gonorrhoeae* MtrC-MtrD-MtrE Efflux pump system confer different levels of antimicrobial resistance and in vivo fitness. *Mol Microbiol.* 2008 Oct; 70(2): 462–478. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06424.x.
  29. Kampmeier RH. Introduction of sulfonamide therapy for gonorrhea. *Sex Transm Dis.* 1983 Apr-Jun; 10(2):81-4.
  30. Fermer C, Kristiansen BE, Sköld O, Swedberg G. Sulfonamide resistance in *Neisseria meningitidis* as defined by site-directed mutagenesis could have its origin in other species. *J Bacteriol.* 1995 Aug; 177(16): 4669–4675.
  31. Johnson SR, Morse SA. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: genetics and mechanisms of resistance. *Sex Transm Dis.* 1988 Oct-Dec; 15(4):217-24.
  32. Lewis DA. The gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex Transm Infect.* 2010 Nov; 86(6):415-21. doi:10.1136/sti.2010.042648.
  33. Faruki H, Sparling PF. Genetics of resistance in a non-beta-lactamase-producing gonococcus with relatively high-level penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Dec; 30(6): 856–860.
  34. Bala M, Kakran M, Singh V, Sood S, Ramesh V. Members of WHO GASP SEAR Network. 2013. Monitoring antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in selected countries of the WHO South-East Asia Region between 2009 and 2012: a retrospective analysis. *Sex Transm Infect.* 2013 Dec;89 Suppl 4:iv28-35. doi: 10.1136/sextrans-2012-050904.
  35. Dillon JA, Trecker MA, Thakur SD. Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program Network in Latin America and the Caribbean 1990–2011. 2013. Two decades of the gonococcal antimicrobial surveillance program in South America and the Caribbean: challenges and opportunities. *Sex Transm Infect.* 2013 Dec; 89 Suppl 4:iv36-41. doi: 10.1136/sextrans-2012-050905.
  36. Kirkcaldy RD, Kidd S, Weinstock HS, Papp JR, Bolan GA. Trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the USA: the Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), January 2006–June 2012. *Sex Transm Infect.* 2013 Dec; 89 Suppl 4:iv5-10. doi: 10.1136/sextrans-2013-051162.
  37. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Pripitnevich T, Vachnina T, et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005–2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect.* 2008 Aug; 84(4):285-9. doi: 10.1136/sti.2007.029033.
  38. Lahra MM, Lo YR, Whiley DM. Gonococcal antimicrobial resistance in the Western Pacific Region. *Sex Transm Infect.* 2013 Dec; 89 Suppl 4:iv19-23. doi: 10.1136/sextrans-2012-050906.
  39. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA ESSTI Network. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Sep; 58(3):587-93.
  40. Ndowa FJ, Francis JM, Machiha A, Faye-Kette H, Fonkoua MC. Gonococcal antimicrobial resistance: perspectives from the African region. *Sex Transm Infect.* 2013 Dec; 89 Suppl 4:iv11-5. doi: 10.1136/sextrans-2012-050907.
  41. Spiteri G, Cole M, Unemo M, Hoffmann S, Ison C, van de Laar M. The European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP)--a sentinel approach in the European Union (EU)/European Economic Area (EEA). *Sex Transm Infect.* 2013 Dec;89 Suppl 4:iv16-8. doi: 10.1136/sextrans-2013-051117.
  42. Unemo M, Ison CA, 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 Dec; 89 Suppl 4:iv42-6. doi: 10.1136/sextrans-2012-050909.
  43. Tomberg J, Unemo M, Davies C, Nicholas RA. Molecular and structural analysis of mosaic variants of penicillin-binding protein 2 conferring decreased susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*: role of epistatic mutations. *Biochemistry.* 2010 Sep 21; 49(37): 8062–8070. doi: 10.1021/bi101167x.
  44. Stolz E, Zwart HG, Michel MF. Activity of eight antimicrobial agents in vitro against *N. gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis.* 1975 Aug; 51(4): 257–264.
  45. Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, Diniega BM, Mitchell BS, Small JW, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N Engl J Med.* 1987 Jul 30;317(5):272-8.
  46. Lee H, Unemo M, Kim HJ, Seo Y, Lee K, Chong Y. Emergence of decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* in Korea. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Sep; 70(9): 2536–2542. doi: 10.1093/jac/dkv146.
  47. Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P. Spectinomycin resistance in *Neisseria* spp. due to mutations in 16S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 May; 44(5): 1365–1366.
  48. Unemo M, Fasth O, Fredlund H, Limnios A, Tapsall JW. Phenotypic and genetic characterization of the 2008 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strain panel intended for global quality assurance and quality control of gonococcal antimicrobial resistance surveillance for public health purposes. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun;63(6):1142-51. doi: 10.1093/jac/dkp098.
  49. Unemo M, Golparian D, Skogen V, Olsen AO, Moi H, Syversen G, Hjelmevoll SO. *Neisseria gonorrhoeae* strain with high-level resistance to spectinomycin due to a novel resistance mechanism (mutated ribosomal protein S5) verified in Norway. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb; 57(2): 1057–1061. doi: 10.1128/AAC.01775-12.

50. Iliina EN, Malakhova MV, Bodoev IN, Oparina NY, Filimonova AV, Govorun VM. Mutation in ribosomal protein S5 leads to spectinomycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol.* 2013; 4: 186. doi: 10.3389/fmicb.2013.00186.
51. Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, Saika T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J Clin Microbiol.* 2000 Feb; 38(2): 521–525.
52. Berglund T, Unemo M, Olcfn P, Giesecke J, Fredlund H. One year of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Sweden: the prevalence study of antibiotic susceptibility shows relation to the geographic area of exposure. *Int J STD AIDS.* 2002 Feb;13(2):109-14.
53. Su X, Lind I. Molecular basis of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from Denmark from 1995–1998. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jan; 45(1): 117–123. doi:10.1128/AAC.45.1.117-123.2001.
54. Iverson CJ, Wang SA, Lee MV, Ohye RG, Trees DL, Knapp JS, et al. Fluoroquinolone-resistance among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Hawaii, 1990–2000: role of foreign importation and endemic spread. *Sex Transm Dis.* 2004 Dec; 31(12):702-8.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men—United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 Apr 30; 53(16):335-8.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Update to CDC’s sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007 Apr 13; 56(14):332-6.
57. Douthwaite S, Champney WS. Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Sep;48 Suppl T1:1-8.
58. Dillon JA, Ruben M, Li H, Borthagaray G, Márquez C, Fiorito S, et al. Challenges in the control of gonorrhea in South America and the Caribbean: monitoring the development of resistance to antibiotics. *Sex Transm Dis.* 2006 Feb;33(2):87-95.
59. Starnino S, Galarza P, Carvallo ME, Benzaken AS, Ballesteros AM, Cruz OM, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility trends (2000–2009) in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from countries in Latin America and the Caribbean show evolving resistance to ciprofloxacin, azithromycin and decreased susceptibility to ceftriaxone. *Sex Transm Dis.* 2012 Oct; 39(10):813-21.
60. Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Pitt R, Grigorjev V, Unemo M Is the tide turning again for cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe? Results from the 2013 European surveillance. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 321. doi: 10.1186/s12879-015-1013-x
61. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Lesnaya I, Polevshikova S, Solomka V, Bukanov N, Domeika M, Unemo M. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Euro Surveill.* 2010 Apr 8; 15(14). pii: 19533.
62. Palmer HM, Young H, Winter A, Dave J. Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Sep; 62(3):490-4. doi: 10.1093/jac/dkn235.
63. Chisholm SA, Dave J, Ison CA. High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Sep; 54(9): 3812–3816. doi: 10.1128/AAC.00309-10.
64. Lynagh Y, Mac Aogáin M, Walsh A, Rogers TR, Unemo M, Crowley B. Detailed characterization of the first high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases in Ireland. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Aug;70(8):2411-3. doi: 10.1093/jac/dkv106.
65. Starnino S, Stefanelli P *Neisseria gonorrhoeae* Italian Study Group I. Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun; 63(6):1200-4. doi: 10.1093/jac/dkp118.
66. Unemo M, Golparian D, Hellmark B. First three *Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Sweden: a threat to currently available dual-antimicrobial regimens for treatment of gonorrhea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jan; 58(1): 624–625. doi: 10.1128/AAC.02093-13.
67. Stevens K, Zaia A, Tawil S, Bates J, Hicks V, Whiley D, Limnios A, Lahra MM, Howden BP. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr; 70(4):1267-8. doi: 10.1093/jac/dku490.
68. Yuan LF, Yin YP, Dai XQ, Pearline RV, Xiang Z, Unemo M, Chen XS. Resistance to azithromycin of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 2 cities in China. *Sex Transm Dis.* 2011 Aug;38(8):764-8. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318219cdb5.
69. Galarza PG, Abad R, Canigia LF, Buscemi L, Pagano I, Oviedo C, Vázquez JA. New mutation in 23S rRNA gene associated with high level of azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Apr; 54(4): 1652–1653. doi: 10.1128/AAC.01506-09.
70. Katz AR, Komeya AY, Soge OO, MKiaha MI, Lee MV, Wasserman GM, et al. *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):841-3. doi: 10.1093/cid/cir929.
71. Allen VG, Seah C, Martin I, Melano RG. Azithromycin resistance is coevolving with reduced susceptibility to cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 May; 58(5): 2528–2534. doi: 10.1128/AAC.02608-13.
72. Young H, Moyes A, McMillan A. Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. *Int J STD AIDS.* 1997 May; 8(5):299-302.
73. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5; 64(RR-03):1-137.
74. Bignell C, Fitzgerald M. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS.* 2011 Oct; 22(10):541-7. doi: 10.1258/ijsa.2011.011267.
75. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 1; 44 Suppl 3:S84-101.

76. Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhoea: the impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar; 10(4): 555–577. doi: 10.1517/14656560902731993.
77. Tanaka M, Nakayama H, Tunoe H, Egashira T, Kanayama A, Saika T, et al. A remarkable reduction in the susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to cepheims and the selection of antibiotic regimens for the single-dose treatment of gonococcal infection in Japan. *J Infect Chemother*. 2002 Mar; 8(1):81–6.
78. Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA, Nichols T, Ison CA, Livermore DM. Cephalosporin MIC creep among gonococci: time for a pharmacodynamic rethink? *J Antimicrob Chemother*. 2010 Oct; 65(10):2141–8. doi: 10.1093/jac/dkq289.
79. Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, Ishida K, Ito M, Ishihara S, et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother*. 2003 Mar; 9(1):35–9.
80. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara S, Maeda S, Deguchi T. Remarkable increase in central Japan in 2001–2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug; 48(8): 3185–3187. doi: 10.1128/AAC.48.8.3185-3187.2004.
81. Shimuta K, Watanabe Y, Nakayama S-I, Morita-Ishihara T, Kuroki T, Unemo M, Ohnishi M. Emergence and evolution of internationally disseminated cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clones from 1995 to 2005 in Japan. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 378. doi: 10.1186/s12879-015-1110-x.
82. Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerg Infect Dis*. 2007 Aug; 13(8): 1275–1277. doi: 10.3201/eid1308.060948.
83. Japanese Society of Sexually Transmitted Infection. Gonococcal infection. Sexually transmitted infections, diagnosis and treatment guidelines 2011. *Jpn J Sex Transm Dis*. 2011; 22(suppl 1):52–59. [In Japanese].
84. Hess D, Wu A, Golparian D, Esmaili S, Pandori W, Sena E, et al. Genome sequencing of a *Neisseria gonorrhoeae* isolate of a successful international clone with decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov; 56(11): 5633–5641. doi: 10.1128/AAC.00636-12.
85. Li SY. Global transmission of multiple-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains refractive to cephalosporin treatment. *J Formos Med Assoc*. 2012 Sep; 111(9):463–4. doi: 10.1016/j.jfma.2012.03.004.
86. Martin I, Sawatzky P, Allen V, Hoang L, Lefebvre B, Mina N, et al. Emergence and characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibilities to ceftriaxone and cefixime in Canada: 2001–2010. *Sex Transm Dis*. 2012 Apr; 39(4):316–23. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182401b69.
87. Su X, Jiang F, Qimuge, Dai X, Sun H, Ye S. Surveillance of antimicrobial susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999–2006. *Sex Transm Dis*. 2007 Dec; 34(12):995–9.
88. Shimuta K, Unemo M, Nakayama S, Morita-Ishihara T, Dorin M, Kawahata T, Ohnishi M. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: intensified surveillance after identification of the first strain (H041) with high-level ceftriaxone resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov; 57(11): 5225–5232. doi: 10.1128/AAC.01295-13.
89. Ropp PA, Hu M, Olesky M, Nicholas RA. Mutations in *ponA*, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, *penC*, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Mar; 46(3): 769–777. doi: 10.1128/AAC.46.3.769-777.2002.
90. Zhao S, Duncan M, Tomberg J, Davies C, Unemo M, Nicholas RA. Genetics of chromosomally mediated intermediate resistance to ceftriaxone and cefixime in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Sep; 53(9): 3744–3751. doi: 10.1128/AAC.00304-09.
91. Public Health Agency of Canada. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. [22 November 2015, date last accessed]; Gonococcal Infections Chapter. 2013. Available from: [www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/assets/pdf/section-5-6-eng.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/assets/pdf/section-5-6-eng.pdf).
92. Australasian Sexual Health Alliance (ASHA) [27 November 2016, date last accessed]; Australian STI Management Guidelines for Use in Primary Care. Available from: [www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/gonorrhoea#management](http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/gonorrhoea#management)
93. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, Johansson E, Cole MJ, Ison CA, Van de Laar MJ. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill*. 2013 Jan 17; 18(3). pii: 20358.
94. Chisholm SA, Quaye N, Cole MJ, Fredlund H, Hoffmann S, Jensen JS, van de Laar MJ, Unemo M, Ison CA. An evaluation of gentamicin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar; 66(3):592–5. doi: 10.1093/jac/dkq476.
95. Cole M, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. *Euro Surveill*. 2011 Oct 20; 16(42). pii: 19995.
96. Ison CA, Town K, Obi C, Chisholm S, Hughes G, Livermore DM, et al. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007–2011. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep; 13(9):762–8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70143-9.
97. Schwarcz SK, Zenilman JM, Schnell D, Knapp JS, Hook EW, 3rd, Thompson S, Judson FN, Holmes KK. National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: The Gonococcal Isolate Surveillance Project. *JAMA*. 1990 Sep 19; 264(11):1413–7.
98. Kirkcaldy RD, Hook EW, 3rd, Soge OO, del Rio C, Kubin G, Zenilman JM, Papp JR. Trends in *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility to cephalosporins in the United States, 2006–2014. *JAMA*. 2015 Nov 3; 314(17): 1869–1871. doi: 10.1001/jama.2015.10347.
99. Kirkcaldy RD, Soge O, Papp JR, Hook EW, 3rd, del Rio C, Kubin G, Weinstock HS. Analysis of *Neisseria gonorrhoeae* azithromycin susceptibility in the United States by the Gonococcal Isolate Surveillance Project,



- 2005 to 2013. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Feb; 59(2): 998–1003. doi: 10.1128/AAC.04337-14.
100. Unemo M, Shipitsyna E, Domeika M. Gonorrhoea surveillance, laboratory diagnosis and antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* in 11 countries of the eastern part of the WHO European region. *APMIS.* 2011 Sep;119(9):643-9. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02780.x.
  101. Goire N, Lahra MM, Chen M, Donovan B, Fairley CK, Guy R, Kaldor J, Regan D, Ward J, Nissen MD, Sloots TP, Whitley DM. Molecular approaches to enhance surveillance of gonococcal antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Mar; 12(3):223-9. doi: 10.1038/nrmicro3217.
  102. Fox KK, del Rio C, Holmes KK, Hook EW, 3rd, Judson FN, Knapp JS, et al. Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2001 June; 91(6): 959–964.
  103. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006: Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007 Apr 13; 56(14):332-6.
  104. Workowski KA, Berman S Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110.
  105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Aug 10; 61(31):590-4.
  106. World Health Organization (WHO) [22 November, date last accessed]; Strategies and laboratory methods for strengthening surveillance of sexually transmitted infections. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75729/1/9789241504478\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75729/1/9789241504478_eng.pdf).
  107. Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing treatment of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis.* 2005 Aug; 11(8): 1265–1273. doi: 10.3201/eid1108.050157
  108. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, Philip SS, Wiesenfeld HC, Papp JR, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis.* 2014 Oct 15; 59(8): 1083–1091. doi: 10.1093/cid/ciu521.
  109. Lee H, Hong SG, Soe Y, Yong D, Jeong SH, Lee K, Chong Y. Trends in antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from Korean patients from 2000 to 2006. *Sex Transm Dis.* 2011 Nov; 38(11):1082-6. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31822e60a4.
  110. Olsen B, Pham TL, Golparian D, Johansson E, Tran HK, Unemo M. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Vietnam, 2011. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 40. doi: 10.1186/1471-2334-13-40.
  111. Quaye N, Cole MJ, Ison CA. Evaluation of the activity of ertapenem against gonococcal isolates exhibiting a range of susceptibilities to cefixime. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun; 69(6):1568-71. doi: 10.1093/jac/dkt537.
  112. Unemo M, Golparian D, Limnios A, Whitley D, Ohnishi M, Lahra MM, Tapsall JW. In vitro activity of ertapenem vs. ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants – ertapenem for treatment of gonorrhea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jul; 56(7): 3603–3609. doi: 10.1128/AAC.00326-12.
  113. Hauser C, Hirzberger L, Unemo M, Furrer H, Endimiani A. In vitro activity of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or azithromycin against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Mar; 59(3): 1605–1611. Prepublished online 2014 Dec 29. doi: 10.1128/AAC.04536-14.
  114. Brown LB, Krysiak R, Kamanga G, Mapanje C, Kanyamula H, Banda B, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. *Sex Transm Dis.* 2010 Mar; 37(3):169-72. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181bf575c.
  115. Ross JD, Lewis DA. Cephalosporin resistant *Neisseria gonorrhoeae*: time to consider gentamicin? *Sex Transm Infect.* 2012 Feb;88(1):6-8. doi: 10.1136/sextrans-2011-050362.
  116. Hathorn E, Dhasmana D, Duley L, Ross JD. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review. *Syst Rev.* 2014; 3: 104. doi: 10.1186/2046-4053-3-104.
  117. Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2013 Mar; 89(1049):142-7. doi:10.1136/postgradmedj-2012-050604rep.
  118. Biedenbach DJ, Turner LL, Jones RN, Farrell DJ. Activity of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, tested against *Neisseria gonorrhoeae*, including ciprofloxacin-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Oct; 74(2):204-6. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.006.
  119. Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Uehara S, Hayami H, Takahashi S, et al. The second nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan, 2012–2013. *J Infect Chemother.* 2015 May; 21(5):340-5. doi:10.1016/j.jiac.2015.01.010.
  120. Kazamori D, Aoi H, Sugimoto K, Ueshima T, Amano H, Itoh K, Kuramoto Y, Yazaki A. In vitro activity of WQ-3810, a novel fluoroquinolone, against multidrug-resistant and fluoroquinolone-resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Nov; 44(5):443-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.017.
  121. Zhang YY, Zhou L, Zhu DM, Wu PC, Hu FP, Wu WH, Wang F. In vitro activities of tigecycline against clinical isolates from Shanghai, China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004 Dec; 50(4):267-81.
  122. Fujimoto K, Takemoto K, Hatano K, Nakai T, Terashita S, Matsumoto M, et al. Novel carbapenem antibiotics for parenteral and oral applications: in vitro and in vivo activities of 2-aryl carbapenems and their pharmacokinetics in laboratory animals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb; 57(2): 697–707. doi: 10.1128/AAC.01051-12.
  123. Jacobsson S, Golparian D, Phan LT, Ohnishi M, Fredlund H, Or YS, Unemo M. In vitro activities of the novel bicyclic modithromycin (EDP-420, EP-013420, S-013420) and EDP-322 against MDR clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international



reference strains. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jan;70(1):173-7. doi: 10.1093/jac/dku344.

124. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of

clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains including those with various high-level antimicrobial resistance-potential treatment option for gonorrhea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 May; 56(5): 2739–2742. doi:10.1128/AAC.00036-12.

## АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

А.Г. Салманов<sup>1</sup>, И.И. Ракша<sup>2</sup>, Н.О. Добрянская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

<sup>2</sup> ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, Украина.

<sup>3</sup> Компания «MEDICALASER», г. Киев, Украина.

### Реферат

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), в том числе гонорея, актуальная проблема, которая продолжает беспокоить врачей и организаторов здравоохранения. Последствиями урогенитальных инфекций является вред сексуальному и репродуктивному здоровью населения, будущим поколениям. Уровень регистрации отдельных ИППП продолжает увеличиваться, что ставит перед системой здравоохранения и обществом в целом неотложные задачи по предотвращению губительного влияния этой патологии на здоровье населения. В последние годы, по данным исследований, эпидемиологические характеристики ИППП сильно изменились. Эти изменения связаны с расширением возрастного и социального состава больных ИППП. Наблюдается изменения в этиологии ИППП и антимикробной резистентности их возбудителей. Появляются новые механизмы резистентности возбудителей ИППП в важнейших антибиотиках и химиотерапевтических препаратах. Есть все основания считать, что проблема резистентных к антибиотикам штаммов будет существовать и в дальнейшем, что мешает эффективности схем лечения. Для эффективного решения этой проблемы важны усилия на многих уровнях, особенно в областях разработки новых препаратов, схем альтернативного лечения и дальнейших исследований по тестированию резистентности к противомикробным препаратам.

**Ключевые слова:** Инфекции, передающиеся половым путем, *Neisseria gonorrhoeae*, антибиотики, резистентность.

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

A.G. Salmanov<sup>1</sup>, I.I. Raksha<sup>2</sup>, N.O. Dobrianska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Ukraine

<sup>3</sup> The company «MEDICALASER», Ukraine

### Abstract

Sexually Transmitted Infections (STIs), including gonorrhea, are an actual problem that continues to bother doctors and health care providers. After all, the consequences of urogenital infections are harm to the sexual and reproductive health of the population, to future generations. The level of registration of individual STIs continues to increase, which puts before the health care system and society as a whole the urgent task of preventing the harmful effects of this pathology on public health. In recent years, according to research, the epidemiological characteristics of STIs have changed dramatically. These changes are associated with the expansion of the age and social composition of STI patients. There are changes in the etiology of STIs and

the antimicrobial resistance of their pathogens. There are new mechanisms of resistance of STI agents in the most important antibiotics and chemotherapeutic drugs. There is every reason to believe that the problem of antibiotic-resistant strains will continue to exist, which hampers the effectiveness of treatment regimens. Efforts at many levels are important to effectively address this problem, particularly in the areas of new drug development, alternative treatment regimens, and further research on testing antimicrobial resistance.

**Key words:** Sexually Transmitted Infections, *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotics, resistance.

**Citation:** Salmanov AG, Raksha II, Dobrianska NO. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Jun-Sept; 2-3 (4):66-83. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.06> [In Ukrainian].

#### Адреса для листування

Проф. Салманов Айдын Гурбанович,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
вул. Дорогожицька, 9,  
04112, м. Київ, Україна,  
Тел./факс. +38 044 205 49 67  
Тел. моб.: +38 066 799 76 31  
E-mail: mozsago@gmail.com

#### Address for correspondence

Prof. Aidyn Salmanov,  
Shupyk National Medical Academy of postgraduate education,  
Str. Dorohozhytska, 9,  
04112, Kyiv, Ukraine,  
Tel./fax +38 (044) 205 49 67  
E-mail: mozsago@gmail.com

#### Інформація про авторів

**Салманов А.Г.** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
E-mail: mozsago@gmail.com

**Ракша І. І.** – канд..мед. наук, старший науковий співробітник, завідувач відділенням планування сім'ї та оперативної реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України»  
E-mail: ir.iv.raksha@gmail.com

**Добрянська Н.О.** – лікар-дерматовенеролог, косметолог, спеціаліст по лазерним та ін'єкційним технологіям. методист компанії «MEDICALASER»  
E-mail: n.dobrianskaya@medicalaser.com.ua

#### About the authors

**Aidyn Salmanov** – MD. Professor, Chair of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control of Shupyk National Medical Academy of postgraduate education, Ukraine  
E-mail: mozsago@gmail.com

**Iryna Raksha** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Department of family planning and operative rehabilitation of State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine»  
E-mail: ir.iv.raksha@gmail.com

**Dobrianska Nataliia** – Dermatovenereologist, cosmetologist, Laser and Injection Technology Specialist and Methodist of the company «MEDICALASER»  
E-mail: n.dobrianskaya@medicalaser.com.ua

Стаття надійшла 10.04.2018 р.  
Прийнято до друку 13.05.2018 р.

Received 10.04.2018  
Accepted 13.05.2018