

УДК 616.973-085.281

## Определение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам\*

(Пособие для врачей)\*\*

С.В. Сехин, Д.Л. Вознесенский, М.М. Васильев, А.А. Кубанов

В пособии представлены данные об устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антибиотикам в разных регионах мира, включая Россию, и описание определения чувствительности гонококков к антибактериаль-

ным препаратам, используемым в международной практике, методами серийных разведений в агаре и дискодиффузионным. Также описан метод выявления  $\beta$ -лактамаз.

Пособие предназначено для

бактериологов, дерматовенерологов, акушеров-гинекологов.

**Ключевые слова:** *N. gonorrhoeae*, определение чувствительности, антибиотикорезистентность.

## Guidelines on Antimicrobial Susceptibility Testing of *Neisseria gonorrhoeae*

S.V. Sekhin, D.L. Voznesenskiy, M.M. Vasilev, A.A. Kubanova

Short review of antibacterial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in different parts of the world including Russia is given. In this paper antimicrobial susceptibility

testing of gonococci by agar dilution and disk diffusion methods as well as determination of  $\beta$ -lactamase production are presented.

For clinical microbiologists,

STD specialists, obstetricians and gynecologists.

**Key words:** *Neisseria gonorrhoeae*, susceptibility testing, antimicrobial resistance.

### Введение

Несмотря на наличие эффективных противогонококковых препаратов, гонорея считается трудно контролируемым заболеванием. Ежегодно в мире диагностируется около 60 млн случаев гонококковой инфекции [1].

Препараты для лечения гонореи, как правило, выбираются

эмпирически на основании локальных данных о резистентности гонококков к антибиотикам. В настоящее время растет количество штаммов, устойчивых к традиционным препаратам для лечения гонореи (пенициллины, тетрациклины, спектиномицин, фторхинолоны и др.).

Так, распространенность ус-

тойчивости к пенициллину составляет от 15,6% в США до 98% во Вьетнаме [2, 3]. К тетрациклину в США устойчивы от 6 до 25,6% штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, а в Южной Корее – до 100% [3–5]. В Испании, Финляндии, Франции и Великобритании 100% штаммов сохраняют чувствительность к спектиномицину

\* Пособие разработано в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Научно-методическом центре Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности, Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте. Под редакцией А.А. Кубановой, Л.С. Стречунского.

\*\* Печатается в сокращенном виде.

[5, 6]. На Филиппинах и в Таиланде встречаемость устойчивых к данному препарату штаммов составляет 8–8,9% [5].

Устойчивость к фторхинолонам является значительной проблемой в Африке, Юго-Восточной Азии и Австралии. Частота обнаружения гонококков, резистентных к ципрофлоксацину, на Филиппинах достигает более 70%, в Японии – 42,2%, Израиле – 64% [3, 7, 8]. В США частота выделения устойчивых к ципрофлоксацину гонококков колеблется от 1,3 до 16% [9].

Как показывают результаты микробиологических и клинических исследований в последние годы, из всех противогонококковых препаратов только цефтриаксон остается полностью эффективным антибиотиком. В США после внедрения в практику режимов терапии гонореи с использованием цефтриаксона и отказа от применения с этой целью пенициллина уровень резистентности гонококков к последнему значительно снизился [10].

Определение чувствительности гонококков к антибиотикам – очень важный этап разработки рекомендаций по рациональной терапии гонококковой инфекции. Существуют несколько методов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам. К количественным методам определения чувствительности относятся методы разведения в агаре и Е-тестов.

Количественные методы позволяют выявить *минимальную подавляющую концентрацию* (МПК) антибиотика, то есть наименьшую концентрацию антибиотика, при которой подавляется видимый рост тестируемого микроорганизма. К полуколичественным относится дискодиффузионный метод.

К качественным относятся

методы, основанные на выявлении с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) специфических генетических маркеров, кодирующих резистентность к определенным классам антибиотиков. Кроме того, для выявления штаммов, продуцирующих фермент  $\beta$ -лактамазу, разрушающую пенициллины, используется тест с нитроцефином (хромогенным цефалоспорином).

Как правило, чувствительность определяется не с целью лечения определенного пациента, а для эпидемиологического мониторинга резистентных штаммов на определенной территории и для разработки рекомендаций по эмпирическому выбору антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, если уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к антибактериальному препарату составляет более 5%, он не может рутинно применяться для эмпирической терапии гонореи [11, 12]. В США используется еще более строгий критерий – 3% [13].

Рекомендуемая панель антибиотиков для тестирования гонококков включает наиболее характерных представителей различных групп препаратов, применяемых для лечения этих инфекций. К ним относятся пенициллин, цефтриаксон, тетрациклин, ципрофлоксацин, спектиномицин.

#### **Определение чувствительности гонококков методом разведения в агаре**

Референтным методом определения чувствительности гонококков является метод серийных разведений в агаре. Принцип метода заключается в посеве тестируемых штаммов на чашки с питательной средой, содержащей серийные разведения антибиотиков.

Существуют различные варианты выполнения данного метода, различные критерии интерпретации результатов и контроля качества, однако наиболее широко используемыми являются разработанные Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (*National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS*) [14].

#### **Питательная среда**

Для постановки чувствительности используется гонококковый агар, состоящий из гонококковой агаровой основы (GC Agar Base, BBL) и 1% *комплексной питательной добавки* – КПД (PolyVitex, BioMerieux или собственного приготовления) без гемоглобина. При тестировании карбапенемов и клавулановой кислоты необходимо использовать добавку, не содержащую цистеин.

*В КПД входят следующие компоненты (в г):*

глюкоза.....	100,0
L-цистеингидрохлорид... ..	25,9
L-глутамин.....	10,0
L-цистин.....	1,1
аденин.....	1,0
никотинамидаденин-динуклеотид.....	0,25
витамин В <sub>12</sub> .....	0,1
тиамина пирофосфат.....	0,1
гуанина гидрохлорид.....	0,03
Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ×6H <sub>2</sub> O.....	0,02
парааминобензойная кислота.....	0,013
тиамина гидрохлорид.....	3,0

*Способ приготовления:*

– растворить ингредиенты в небольшом количестве дистиллированной воды и довести объем до 1 л;

– стерилизовать фильтрацией через бактериальный фильтр 0,02 мкм Millex-LG (Millipore, США).

КПД нельзя хранить и автоклавировать.

Агар готовится следующим образом [15]:

– агаровую основу (72 г) растворяют в 1000 мл дистиллированной воды на водяной бане и автоклавируют 15 мин при температуре 120°C;

– после автоклавирования раствор остужают примерно до температуры 50°C, после чего тщательно смешивают с 10 мл КПД (питательную среду после добавления КПД нельзя автоклавировать) и разливают в чашки Петри с добавлением антибиотиков и в контрольные чашки без антибиотиков;

– после застывания агар оставляют для подсушивания при комнатной температуре на 10–12 ч.

Чашки с серийными разведениями антибиотиков готовят за день до постановки чувствительности и оставляют при комнатной температуре в темном месте для подсушивания. Чашки с готовым агаром без антибиотиков можно хранить в герметичных пластиковых пакетах при температуре 4°C в течение не более 2 нед до использования.

Некоторые штаммы гонококков плохо растут на среде без гемоглобина. В таких случаях их необходимо 2–3 раза культивировать на данной среде перед постановкой чувствительности.

Если гонококки хранились в морозильной камере или в лиофилизированном виде, то перед тестированием их необходимо рассеять на любой неселективной питательной гонококковой среде (гонококковый шоколадный агар, «Питательная среда для выделения гонококка сухая»), а затем сделать 2–3 пассажа на агаре для определения чувствительности без антибиотиков.

Для тестирования всегда используются чистые 24-часовые агаровые культуры.

### Приготовление серийных разведений антибиотиков

При определении чувствительности используют только химически чистые субстанции антибиотиков с известной активностью. Использование лечебных препаратов недопустимо.

Для приготовления серийных разведений антибиотика вначале готовят базовый раствор с наивысшей концентрацией. В качестве растворителя для пенициллина, спектиномицина, цефтриаксона и ципрофлоксацина используют стерильную дистиллированную воду, для тетрациклина – этанол.

Точность всех измерений и манипуляций является критическим моментом, влияющим на качество и достоверность получаемых данных. Поэтому для взвешивания субстанций необходимо использовать электронные лабораторные весы с точностью до 4-го знака, для измерения объема – калиброванные дозаторы и пипетки.

*При приготовлении чашек Петри диаметром 90 мм в 1 мл раствора, вносимого в чашку, куда будет добавлено затем 19 мл агара, должно содержаться количество антибиотика (в мг), необходимое для получения конечной концентрации (в мг/л).*

Необходимое количество субстанции *антибиотика* (АБ) рассчитывается по формуле [14]:

$$m_{AB \text{ теор.}} (\text{мг}) = \frac{20 \times C (\text{мг/л}) \times V_{\text{теор.}} (\text{л})}{A (\%)} \times 100\%$$

где *mAB теор.* – расчетная (теоретическая) навеска антибиотика, 20 – коэффициент, равный объему агара в чашке Петри (90 мм) в мл, *C* – концентрация антибиотика, равная наибольшему значению ряда МПК, *V теор.* – объем растворителя для рас-

творения теоретической навески, *A* – активность антибиотика (количество активного вещества, содержащегося в субстанции).

Взвесить точно расчетное количество порошка практически невозможно. Поэтому готовят близкую к расчетной навеску, а затем пересчитывают количество необходимого растворителя [14]:

$$V_{\text{практ.}} (\text{л}) = \frac{m_{AB \text{ практ.}} (\text{мг}) \times V_{\text{теор.}} (\text{л})}{m_{AB \text{ теор.}} (\text{мг})}$$

где *V практ.* – объем растворителя для растворения практической навески, *mAB практ.* – полученная навеска антибиотика, *mAB теор.* – расчетная (теоретическая) навеска антибиотика, *V теор.* – объем растворителя для растворения теоретической навески.

После приготовления базового раствора готовят серию двойных разведений, то есть каждое следующее разведение делают в 2 раза менее концентрированным.

Общепринято использование двойных разведений начиная с концентрации 1 мг/л в большую и меньшую стороны. Вначале готовят базовый раствор с наибольшей концентрацией, а затем 1 мл этого раствора смешивают с 1 мл стерильной воды. Далее 1 мл полученного раствора смешивают с 1 мл стерильной воды и т. д.

Для приготовления серии разведений используют любые стерильные химически инертные лабораторные емкости с закручивающимися крышками объемом не менее 10 мл (для удобства размешивания).

Серия разведений обязательно должна включать в себя пограничные концентрации и допустимые диапазоны МПК для контрольных штаммов (табл. 1).

При приготовлении стандартных пластиковых чашек диамет-

Таблица 1. Рекомендуемые серии разведений антибиотиков для определения чувствительности *N. gonorrhoeae*

Препарат	Концентрация антибиотика, мг/л											
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Пенициллин	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Цефтриаксон	0,0005	0,001	0,002	0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1
Тетрациклин	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Ципрофлоксацин	0,002	0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4
Спектиномицин	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512

ром 90 мм необходимо к 1 мл раствора антибиотика добавить 19 мл разогретого до температуры 50°C жидкого агара. Чашки предварительно маркируют с указанием препарата и его концентрации.

Очень важно тщательно перемешивать агар до того, как он начнет застывать для равномерного распределения антибиотика по всей толще питательной среды. Перемешивают на горизонтальной поверхности последовательно плавными разнонаправленными круговыми движениями чашки. После приготовления чашек агар должен затвердеть в горизонтальном положении.

Нельзя резко передвигать или переносить чашки до полного застывания агара. Кроме чашек с антибиотиками, параллельно готовят также чашки без них для контроля роста гонококков.

### **Инокуляция чашек с агаром**

Для инокуляции чашек с антибиотиками из суточных культур готовят суспензии микроорганизмов, которые должны содержать примерно  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл. Для контроля и стандартизации суспензии используют стандарт мутности 0,5 МакФарланд.

Существуют коммерчески доступные стандарты производства BioMerieux (Франция), Remel (Великобритания).

Для приготовления стандарта мутности 0,5 по МакФарланду необходимо:

– 0,048 М  $\text{BaCl}_2$  (1,175% раствор  $\text{BaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ );

– 0,18 М (0,36 N)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1% раствор).

*Способ приготовления:*

– добавить 0,5 мл 0,048 М  $\text{BaCl}_2$  (1,175% раствор  $\text{BaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) к 99,5 мл 0,18 М (0,36 N)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1% раствор);

– проверить оптическую плотность приготовленного стандарта мутности с помощью спектрофотометра с длиной светового пути 1 см и подходящей кюветой для определения поглощения; поглощение при длине волны 625 нм должно быть 0,08–0,10 для стандарта мутности 0,5 по МакФарланду;

– разлить по 4–6 мл полученной взвеси в пробирки с хорошо закручивающимися крышками такого же размера и качества, как и те, что используются для приготовления инокулюма;

– плотно закрыть пробирки и хранить их в темном месте при комнатной температуре;

– интенсивно взболтать приготовленный стандарт мутности непосредственно перед использованием;

– стандарт мутности необходимо обновлять или проверять его оптическую плотность ежемесячно.

Для приготовления суспензии гонококков после инкубации в течение 18–24 ч с поверхности агара забирают несколько колоний стерильным тампоном или петлей и переносят в прозрачную пробирку, содержащую стериль-

ный 0,9% раствор NaCl. Пробирку взбалтывают на лабораторном шейкере, и ее мутность сравнивают со стандартом 0,5 МакФарланд (его необходимо предварительно встряхнуть) на фоне темного поля с белыми продольными полосками.

Если пробирка прозрачнее стандарта, то необходимо добавить бактерии, если более мутная – физиологический раствор. После достижения одинаковой со стандартом мутности концентрация микроорганизмов составляет примерно  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл.

Не позднее 15 мин после приготовления суспензии ее необходимо посеять на агар с серийными разведениями. Для инокуляции переносят на поверхность агара 1–2 мкл полученной суспензии. Это можно сделать с помощью калиброванных петель или различных репликаторов.

Репликаторы представляют собой плашку с определенным количеством лунок (каждая объемом около 1 мл), куда стерильными пипетками (отдельными для каждого штамма) вносят бактериальную суспензию, и головку со стержнями (соответствующими лункам) из металла или полимерных материалов.

Диаметр стержней обычно равен 3 мм, и они переносят на агар 1–2 мкл взвеси микроорганизмов, что соответствует  $10^4$  КОЕ/точку. Стержни опускают в лунки с суспензией, набирают стандартный объем жидкости и делают отпечаток на чашке.

Одна из удобных в работе моделей репликаторов – автоматизированный многоточечный инокулятор (Multipoint inoculator), производимый Mast Diagnostics (Великобритания).

Таким образом инокулируют всю серию чашек с различными концентрациями. Перед инокуляцией следует приготовить схему лунок для дальнейшего считывания и регистрации результатов.

### Учет результатов определения чувствительности

Результаты определения чувствительности считают через 20–24 ч инкубации в указанных условиях. Если по истечении данного времени рост микроорганизмов в точках инокуляции сомнительный, то инкубацию можно продлить еще на 18–24 ч.

МПК считают наименьшую концентрацию антибиотика, при которой отсутствует рост гонококка. При этом необходимо дифференцировать рост со следами высохшей суспензии. Также не учитывают как наличие роста единичную колонию.

Результаты интерпретируют в соответствии с критериями, специально разработанными экспертными комитетами в результате сопоставления данных о чувствительности микроорганизмов, получаемых *in vitro*, с фармакокинетическими свойствами ан-

тибиотиков, клиническим и микробиологическим эффектами, получаемыми в исследованиях *in vivo* (табл. 2) [14].

Штаммы, устойчивые к используемым для тестирования представителям групп антибиотиков, как правило, резистентны и к остальным препаратам этих групп. Так, если гонококки устойчивы к пенициллину, то неэффективными против них будут и другие природные и полусинтетические пенициллины, а также цефалоспорины I поколения. Штаммы, резистентные к тетрациклину, устойчивы и к доксициклину. Резистентность к ципрофлоксацину распространяется на все фторхинолоны II поколения (офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин).

Данные о перекрестной устойчивости гонококков к цефалоспорином III–IV поколений отсутствуют, так как пока не выявлены резистентные к ним штаммы.

Эффективность терапии гонококковой инфекции антибиотиками, к которым штаммы умеренно резистентны, составляет менее 95%, что не позволяет рекомендовать такие препараты для эмпирического применения. Поэтому при анализе полученных результатов к группе клинически резистентных относятся как микробиологически резис-

тентные, так и умеренно резистентные штаммы.

### Контроль качества

При постановке теста необходимо каждый раз контролировать качество с помощью референтного штамма *N. gonorrhoeae* ATCC® 49226, для которого известен профиль чувствительности к антибиотикам. Для этого в первую и последнюю лунки плашки инокулятора помещают суспензию данного штамма.

При нахождении результатов определения чувствительности контрольного штамма в допустимых пределах (табл. 3) в обеих точках можно учитывать и регистрировать результаты тестируемых штаммов. Для контроля также в 1–2 лунки плашки репликатора наливают стерильный 0,9% раствор NaCl (тот, который использовали для приготовления бактериальной суспензии). Отсутствие роста каких-либо бактерий в точках его инокуляции свидетельствует об отсутствии контаминации, и результаты тестирования могут быть учтены.

### Определение чувствительности гонококков дискодиффузионным методом

Принцип этого метода основан на способности антибиотиков диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду и угнетать

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам методом разведений в агаре

Препарат	МПК, мг/л			Комментарии
	Ч*	УР*	Р*	
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2	–
Цефтриаксон	≤ 0,25	–	–	Критерии резистентности не разработаны
Тетрациклин	≤ 0,25	0,5–1	≥ 2	
Ципрофлоксацин	≤ 0,06	0,12–0,5	≥ 1	–
Спектиномицин	≤ 32	64	≥ 128	–

\* Ч – чувствительные; УР – умеренно резистентные; Р – резистентные.

Таблица 3. Допустимые пределы МПК для *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 [14]

Препарат	МПК, мг/л
Пенициллин	0,25–1
Цефтриаксон	0,004–0,016
Тетрациклин	0,25–1
Ципрофлоксацин	0,001–0,008
Спектиномицин	8–32

рост микроорганизмов, посеянных на поверхности агара. В качестве дисков с антибиотиками следует использовать только стандартизированные диски качественного производства, например BioMerieux (Франция) или BBL (США).

#### Питательная среда

Для дискодиффузионного метода используют такую же питательную среду, как и для разведений в агаре. Однако при тестировании карбапенемов и клавулановой кислоты нет необходимости использовать не содержащую цистеин добавку.

Очень важный момент – толщина слоя агара в чашке. Она должна составлять  $4,5 \pm 0,5$  мм. Для этого в чашку Петри диаметром 90 мм добавляют строго 20 мл агара, диаметром 100 мм – 25 мл, а диаметром 150 мм – 60 мл.

#### Инокуляция чашек с агаром

Штаммы и бактериальную взвесь подготавливают по тем же правилам, что и для серийных разведений в агаре. Суспензию также наносят на поверхность агара не позднее 15 мин после приготовления с помощью стерильного ватного тампона, который после погружения в суспензию отжимают о стенки пробирки для удаления избытка жидкости.

Посев производят штриховыми движениями в 3 разных направлениях (поворачивая чашку Петри на  $60^\circ$ ) для получения равномерного роста.

#### Нанесение дисков с антибиотиками

Незамедлительно после инокуляции агара на его поверхность помещают диски с антибиотиками (не более 4 дисков на чашку диаметром 90–100 мм и не более 9 – диаметром 150 мм) с помо-

щью пинцета или автоматического аппликатора (диспенсера).

Условия инкубации те же, что и при использовании предыдущего метода.

#### Учет результатов определения чувствительности

Результаты учитывают через 20–24 ч в отраженном свете путем измерения диаметра зоны подавления роста линейкой или каллипером и интерпретируют в соответствии с критериями, представленными в табл. 4 [14].

Как и при использовании метода серийных разведений, к клинически резистентным относятся и резистентные, и умеренно резистентные штаммы по результатам тестирования *in vitro*.

#### Контроль качества

Контроль качества также осуществляется при каждом определении чувствительности с использованием контрольного штамма *N. gonorrhoeae* ATCC® 49226 (табл. 5) [14].

Результаты определения чувствительности считают достоверными, если зоны задержки роста для контрольного штамма укладываются в допустимые пределы.

#### Определение продукции $\beta$ -лактамаз

Наиболее достоверный и удобный метод выявления фермен-

Таблица 4. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам дискодиффузионным методом

Препарат	Тип диска	Диаметр зоны подавления роста, мм			Примечание
		Ч*	УР*	Р*	
Пенициллин	10 ЕД	$\geq 47$	46–27	$\leq 26$	При диаметре $\leq 19$ мм высока вероятность выработки штаммом $\beta$ -лактамазы
Цефтриаксон	30 мкг	$\geq 35$	–	–	Критерии резистентности не разработаны
Тетрациклин	30 мкг	$\geq 38$	37–31	$\leq 30$	При диаметре $\leq 19$ мм высока вероятность плазмидной резистентности
Ципрофлоксацин	5 мкг	$\geq 41$	40–28	$\leq 27$	–
Спектиномицин	100 мкг	$\geq 18$	17–15	$\leq 14$	–

\* Ч – чувствительные; УР – умеренно резистентные; Р – резистентные.

Таблица 5. Допустимые пределы зон подавления роста *N. gonorrhoeae* ATCC 49226

Препарат	Диаметр зоны подавления роста, мм
Пенициллин	26–34
Цефтриаксон	39–51
Тетрациклин	30–42
Ципрофлоксацин	48–58
Спектиномицин	23–29

Таблица 6. Резистентность *N. gonorrhoeae* к antimicrobial препаратам в России

Препарат	% резистентных штаммов		
	Смоленск, 2000 г.	Москва, 2000 г.	Смоленск, 2001 г.
Пенициллин	38,4	43,9	69,2
Цефтриаксон	0	0	0
Тетрациклин	62,8	73,7	90,4
Ципрофлоксацин	1,2	7	0
Спектиномицин	3,5	22,8	3,8

тов, разрушающих  $\beta$ -лактамы антибиотики, – использование нитроцефина. Это синтетический цефалоспорин для лабораторного использования, изменяющий цвет со светло-желтого на розовый или красный в присутствии  $\beta$ -лактамаз.

Для постановки теста используют диски, пропитанные нитроцефином, – Cefinase (BBL, США) [16]. Диск помещают на чистую чашку Петри и смачивают дистиллированной водой. Несколько колоний одного штамма гонококков помещают на диск.

При изменении цвета с желтого на розовый или красный в течение 5 с – 15 мин тест расценивают как положительный. При отсутствии изменения окраски

диска через 15 мин – как отрицательный.

В качестве положительного контроля используют *Staphylococcus aureus* ATCC® 29213, а в качестве отрицательного – *Haemophilus influenzae* ATCC® 10211.

### Заключение

С помощью описанных методов исследована чувствительность к различным антибиотикам более 350 клинических штаммов *N. gonorrhoeae*, собранных в Смоленске и Москве (табл. 6) [17–19].

Полученные данные свидетельствуют об утрате пенициллином своей практической значимости в лечении гонококковой инфекции. В связи с перекрест-

ной резистентностью для лечения гонореи также не могут применяться ампициллин, амоксициллин и бициллины.

Из-за очень высокого уровня резистентности к тетрациклину не допускается его применение, как и доксицилина (перекрестная устойчивость), при инфекциях, вызываемых *N. gonorrhoeae*.

Учитывая отсутствие устойчивых к цефтриаксону клинических штаммов, его хорошую переносимость, минимальное количество противопоказаний, возможность применения во всех возрастных группах и у беременных, он может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения гонококковой инфекции.

Ципрофлоксацин и спектиномицин можно использовать для лечения гонореи только после выяснения локального профиля резистентности гонококков.

Таким образом, применение методов, описанных в данном пособии, позволит унифицировать определение чувствительности гонококков к антибиотикам в бактериологических лабораториях различных регионов России, организовать систему сбора штаммов гонококков и мониторинг их антибиотикорезистентности. Кроме того, это даст возможность сравнивать отечественные и зарубежные данные.

Накопление и систематизация отечественных данных о чувствительности гонококков к антибиотикам явятся основой для выработки рекомендаций по антибактериальной терапии гонококковой инфекции в Российской Федерации.

### Литература

- Ison C.A., Dillon J.A., Tapsall J.W. The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus duc-*

*reyi*. Lancet 1998;351(Suppl 3): 8-11.

- Fox K.K., Knapp J.S., Holmes K.K., et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United

States, 1988–1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. J Infect Dis 1997;175:1396-407.

- WHO. The Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme

- (GASP). Weekly Epidemiological Rec 1997;72:25-7.
4. Division of STD/HIV Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1995. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1996. p. 134.
  5. Tapsall J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. WHO Collaborating Center for STD and HIV. Sydney, Australia. 2001. p. 58.
  6. Berron S., Vazquez J.A., Gimenez M.J., et al. *In vitro* susceptibilities of 400 Spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2543-4.
  7. Knapp J.S. *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin and ofloxacin. Sex Transm Dis 1998; 25:425-6.
  8. Dan M., Poch F., Shneinberg B. High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Tel Aviv, Israel: correlation with response to therapy. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1671-3.
  9. Gordon S.M., Carlyn C.J., Doyle L.J., et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Cleveland, Ohio: epidemiology and risk factors. Ann Intern Med 1996;125:465-70.
  10. Knapp J.S. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States. Clin Microbiol Newsletter 1999;21:1-7.
  11. World Health Organization. STD Treatment Strategies. WHO 1989. p. 30.
  12. World Health Organization. Management of sexually transmitted diseases. WHO 1997. p. 47.
  13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*: policy guidelines for detection, management and control. MMWR 1987;36(Suppl 5):1-18.
  14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. NCCLS Document M100-S12. 2002. p.136.
  15. Atlas R.M. Handbook of microbiological media 2nd ed. Philadelphia: CRC Press, Inc.; 1997. p.1706.
  16. Isenberg H.D. Clinical microbiology procedures handbook. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992. p. 2358.
  17. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Борисенко К.К. и др. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции. Инфекции, передаваемые половым путем 1999; 2:26-9.
  18. Чувствительность *N. gonorrhoeae* в России. Available on URL: <http://www.antibiotic.ru>
  19. Сехин С.В. Оптимизация диагностики и антибактериальной терапии гонореи у женщин [дис. ... канд. мед. наук]. Смоленск, 2002.