



# Problemy zakażeń *Neisseria gonorrhoeae*

## Problems of infection with *Neisseria gonorrhoeae*

Szymon Jerzy Walter de Walthoffen<sup>1,A-F</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Walter de Walthoffen SJ. Problemy zakażeń *Neisseria gonorrhoeae*. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/132804

### ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych są poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie, wpływają negatywnie na jakość życia oraz powodują poważne choroby, na które każdego dnia zapada ponad milion osób.

Pomimo wysokiej zachorowalności na choroby przenoszone drogą kontaktów seksualnych wciąż zaniedbuje się obszary dotyczące programów profilaktycznych walki z tymi chorobami, badań diagnostycznych oraz odpowiedniego leczenia. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie problemów związanych z zakażeniami *Neisseria gonorrhoeae*.

**Stan dotychczasowej wiedzy.** Jedną z częstszych chorób przenoszonych drogą kontaktów seksualnych jest rzeżączka, wywołwana przez bakterię *Neisseria gonorrhoeae*.

Niepowikłane zakażenie gonokokami często objawia się zapaleniem cewki moczowej u mężczyzn i może powodować śluzowo-ropne zapalenie szyjki macicy u kobiet. Zakażenie *Neisseria gonorrhoeae* ułatwia również przenoszenie ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV). Rzeżączka jest chorobą uleczalną, jednak patogen, który ją wywołuje, wytwarza wiele mechanizmów oporności na antybiotyki, co może wiązać się z niepowodzeniem leczenia. Zapadalność na rzeżączkę w Polsce w 2018 roku wyniosła 0,5 na 100 tys. osób, przy czym wartość ta jest ponad 50-krotnie niższa dla odpowiednich danych z tego samego okresu dotyczących całej Europy.

**Podsumowanie.** Dane epidemiologiczne mogą wskazywać na niedoszacowanie przypadków rzeżączki w Polsce. Z danych zebranych przez instytucje państwowe wynika, że profilaktyka i diagnostyka chorób przenoszonych przez kontakty seksualne są niedofinansowane.

### Słowa kluczowe

polityka zdrowotna, pacjent, rzeżączka, choroby przenoszone drogą płciową

### ■ Abstract

**Introduction and objective.** Sexually transmitted infections are a serious public health problem worldwide, negatively affect the quality of life and cause serious diseases. More than a million sexually transmitted diseases are acquired every day. Despite the high incidence of sexually transmitted diseases, these diseases still remain a neglected area for prevention programmes, diagnostic tests and appropriate treatment. The aim of the study is presentation of the problems associated with *Neisseria gonorrhoeae* infections.

**Current state of knowledge.** One of the most common sexually transmitted diseases is gonorrhea, caused by the bacterium *Neisseria gonorrhoeae*. Uncomplicated gonococcal infection often manifests as urethritis in men and can cause mucopurulent cervicitis in women. Infection with *Neisseria gonorrhoeae* has a direct effect in facilitating transmission of the human immunodeficiency virus (HIV). Gonorrhea can be cured; however, the pathogen causing the disease produces many mechanisms of resistance to antibiotics, which may be associated with treatment failure. In 2008, the incidence of gonorrhea in Poland was 0.5 per 100,000 population, and this value is over 50 times lower for the same period, compared to the whole of Europe.

**Conclusions.** Epidemiological data may indicate an underestimation of the cases of gonorrhea in Poland. The data collected by Polish State institutions indicate that the problem of prevention and diagnosis of diseases transmitted through sexual contact is underfunded.

### Key words

health policy, patient, gonorrhoea, sexually transmitted infections

### WPROWADZENIE

*Neisseria gonorrhoeae* jest czynnikiem etiologicznym rzeżączki, która pozostaje jednym z ważniejszych problemów zdrowia publicznego. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w 2016 roku na świecie wystąpiło 87 mln przypadków rzeżączki, natomiast w Polsce zgłaszanych jest zaledwie kilkaset przypadków rocznie [1].

Adres do korespondencji: Szymon Jerzy Walter de Walthoffen, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Tytusa Chałubińskiego 5, 02-004, Warszawa, Polska  
E-mail: szymon.walter@wum.edu.pl

Nadesłano: 14.10.2020; zaakceptowano do publikacji: 25.01.2021; publikacja online: 11.02.2021

*N. gonorrhoeae* została wymieniona wśród spisu patogenów antybiotykoopornych, opublikowanego w Genewie 27 lutego 2017 roku przez WHO. Patogenom tym nadano odpowiednią rangę w celu ukierunkowania i promowania prac nad wprowadzeniem nowych antybiotyków [2]. Wszystkie wymienione na powyższej liście bakterie charakteryzują się brakiem wrażliwości na dużą liczbę antybiotyków, w tym cefalosporyny trzeciej generacji – jedne z najlepszych dostępnych antybiotyków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteriami wielolekoopornymi [3]. Lista podzielona została na trzy kategorie w zależności od naglącego zapotrzebowania na nowe antybiotyki: krytycznej, wysokiej i średniej rangi. W liście tej zawarto i podkreślono zagrożenie w szczególności pałeczkami Gram-ujemnymi, które są odporne na wiele

antybiotyków, ale w kategorii wysokiego zapotrzebowania umieszczono również bakterie *N. gonorrhoeae*, odporne na cefalosporyny lub/i fluorochinolony [2].

Według WHO patogeny mogą rozwijać oporność na określone antybiotyki w ciągu dwóch lat od momentu ich wprowadzenia do leczenia. Zjawisko to zostało udowodnione także w przypadku szczepów *N. gonorrhoeae*. Bakterie te mogą odporne na działanie leków takich jak: sulfonamidy, penicyliny, tetracykliny, makrolidy, fluorochinolony i cefalosporyny. Dlatego też WHO postuluje zmiany w sposobie leczenia i zapobiegania zakażeniom powodowanym przez *N. gonorrhoeae*, a także szeroko zakrojone poszukiwania nowych leków i szczepionek [2–4].

## ETIOLOGIA CHOROBY I DROGI JEJ PRZENOSZENIA

Cechą charakterystyczną zjadliwych szczepów *N. gonorrhoeae* jest wytworzenie pili oraz ekspresja białek Opa, która zmienia się w zależności od rodzaju infekcji [5]. *N. gonorrhoeae* zakaża epitelium układu moczowo-płciowego [6], głównie nabłonek walcowaty wyściełający cewkę moczową, kanał szyjki macicy, nabłonek wielowarstwowy płaski odbytnicy, gardła i spojówek, co u noworodków może powodować ślepotę [7]. Zakażenie jest zazwyczaj ograniczone do powyższych miejsc, ale może szerzyć się także drogą wstępującą, co powoduje zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease* – PID) lub zapalenie najądrzy albo prowadzi do bakteriemii [8]. Bakterie *N. gonorrhoeae*, zwane inaczej gonokokami, są fakultatywnymi wewnątrzkomórkowymi pasożytami mogącymi przetrwać w neutrofilach, jak i w komórkach limfocytarnych [9] transmission and protection: *Neisseria gonorrhoeae* (the gonococcus). Do zakażenia dochodzi też horyzontalnie podczas kontaktów seksualnych: genitalno-genitalnych, genitalno-analnych, oralno-genitalnych lub oralno-analnych, poprzez bezpośredni kontakt błon śluzowych z zakaźną wydzieliną. Możliwe jest zakażenie wertykalne dziecka przez matkę podczas porodu [8].

Największą zapadalność notuje się u aktywnych seksualnie młodych osób dorosłych w wieku 15–29 lat, a w wielu krajach szczególnie dużą liczbę przypadków stwierdza się wśród mniejszości etnicznych i homoseksualnych mężczyzn [8].

Niektóre szczepy gonokoków mogą powodować rozprzestrzenianie się infekcji, w tym zapalenie stawów [6]. Raportowano również zakażenia wsierdza lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, gdzie obraz kliniczny jest podobny do zakażeń meningokokami [5, 10]. Wszystkie szczepy *N. gonorrhoeae* są uważane za patogenne. Dawka zakaźna dla męskiej cewki moczowej wynosi zaledwie 250 komórek bakteryjnych *N. gonorrhoeae*; dla szyjki macicy od 102 do ponad 107 komórek gonokoków [6].

Rzeżączka u mężczyzn ma w 90% przypadków charakter objawowy. Symptomy zakażenia pojawiają się dwa do pięciu dni po zakażeniu [10]. Typowe objawy to wydzielanie ropy z penisa, a zakażeniu może towarzyszyć również dysuria czy pieczenie przy oddawaniu moczu [8]. U mężczyzn jako powikłanie rzeżączki może rozwinąć się przewlekłe zapalenie najądrza, w wyniku którego dochodzi do bezpłodności [11]. Zakażenie gonokokami u kobiet jest w ponad połowie przypadków bezobjawowe lub bez charakterystycznych objawów i może dojść do rozwoju PID. Objawy są zwykle łagodne i mogą naśladować ostre zapalenie pęcherza moczowego lub

zapalenie pochwy. Najczęściej dochodzi do zapalenia szyjki macicy, które zwykle występuje od 5 do 10 dni po ekspozycji [8, 10]. PID może prowadzić do bliźnowacenia i niedrożności jajowodów, czego konsekwencją może być niepłodność. Częściowa niedrożność jajowodów może prowadzić też do ciąży pozamacicznej [12]. Jeśli zakażenie rozpozna się zbyt późno, może dojść do pęknięcia jajowodu, co z kolei może być przyczyną śmierci kobiety [11]. Rozbieżność manifestacji choroby u mężczyzn i kobiet może być spowodowana różnicą w budowie receptorów na komórkach gospodarza czy też w różnicach w przebiegu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [8].

Rzeżączka jest chorobą o ważnym znaczeniu dla zdrowia publicznego; odgrywa również istotną rolę w ułatwianiu nabywania i transmisji ludzkiego wirusa niedoboru oporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) [13] a disease of public health importance, not only leads to high incidence of acute infections and complications but also plays a major role in facilitating human immunodeficiency virus (HIV). Kobiety z bakteryjnym zapaleniem pochwy są bardziej narażone na zakażenie chorobami przenoszonymi drogą płciową (ang. *sexually transmitted infections* – STI). Są 2-krotnie bardziej narażone na zakażenie HIV, 1,5–2-krotnie większe jest ich ryzyko zakażenia chlamydia i rzeżączką [14].

## EPIDEMIOLOGIA

Zgodnie z raportami epidemiologicznymi Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) z 19 listopada 2015 roku, 16 lipca 2016 roku, 25 kwietnia 2017 roku oraz raportem z 25 maja 2020 roku w 2010 roku w krajach Unii Europejskiej (The European Union – EU) oraz krajach należących do Europejskiego Obszaru Gospodarczego (ang. *European economic area* – EEA) odnotowano 32 766 przypadków rzeżączki, a w 2018 roku zgłoszono ich 100 673. W 2018 r. w stosunku do roku 2017 odnotowano wzrost liczby przypadków zakażeń gonokokowych o 13,5%, natomiast w stosunku do roku 2010 – wzrost o 207%.

W latach 2010–2018 w UE/EEA zaobserwowano także wzrost zapadalności na rzeżączkę. W 2010 roku zapadalność na tę chorobę wynosiła 8,7 na 100 tys. ludności, a w roku 2018 – 26,4. Najwyższą zapadalność odnotowano w Wielkiej Brytanii; w 2010 roku wynosiła ona 29,9 na 100 tys. ludności i sukcesywnie wzrastała – do 39,2 w roku 2018. Jednym z krajów z najniższą zapadalnością na rzeżączkę była Polska (odpowiednio 0,79 przypadków na 100 tys. ludności w 2010 roku oraz 0,5 w roku 2018) (tab. 1) [15–20].

## PROBLEMY ZAKAŻEN *NEISSERIA GONORRHOEAE* NA TLE INNYCH CHORÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ

Według WHO od czasu zaobserwowania znacznego wzrostu wykrywanych zakażeń HIV w latach 80. XX wieku działania w zakresie kontroli chorób przenoszonych drogą płciową zostały radykalnie zmienione i przystosowane przede wszystkim na potrzeby priorytetowych programów, mających na celu ochronę przeciwko zakażeniom HIV. Finansowanie głównie programów walki z HIV spowodowało w wielu krajach znaczne niedofinansowanie w zakresie wykrywania

**Tabela 1.** Liczba i odsetek zgłoszonych potwierdzonych przypadków rzeżączki na 100 tys. mieszkańców w krajach UE/ EEA w stosunku do Polski w latach 2010–2018

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba przypadków potwierdzonych (UEEEA/ Polska)	32766/ 301	39839/ 298	51940/ 733	58985/ 549	67071/ 495	75970/ 500	76076/ 437	89488/ 138	100673/ 185
Odsetek przypadków zgłoszonych na 100 tys. osób (UEEEA/ Polska)	8,7/ 0,8	10,5/ 0,8	13,0/ 1,9	14,5/ 1,4	17,0/ 1,3	19,1/ 1,3	18,2/ 1,2	21,6/ 0,4	26,4/ 0,5

innych chorób z grupy STI, niedofinansowanie klinik lub ich zamykanie, niedobory kadrowe oraz brak aktualizacji wytycznych oraz rekomendacji diagnozowania i leczenia [21]. Taka sytuacja dotknęła również polską służbę zdrowia. Absurdalnie niska wycena świadczeń zdrowotnych przed Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), w tym badań wenerologicznych (z wyjątkiem HIV), obniżanie wyceny badań pacjenta w przypadku zlecenia badań laboratoryjnych (np. posiewu w kierunku *N. gonorrhoeae*), brak finansowania profilaktyki, finansowanie leczenia tylko jednej choroby u jednego pacjenta i tym podobne są powodem generowania długów szpitali i w konsekwencji likwidacji wielu poradni wenerologicznych. Imienny, archaiczny system rejestracji wszystkich chorób przenoszonych drogą płciową powoduje, że najprawdopodobniej większość pacjentów leczy te choroby w prywatnych przychodniach dermatologicznych i ginekologicznych, które zwykle nie rejestrują zakażeń i chorób zakaźnych w Państwowym Powiatowym Inspektoracie Sanitarnym [22–24]. Daje to fałszywy, zaniżony obraz dotyczący częstości występowania tych chorób w Polsce. Innym problemem jest również fakt, że lekarze nie dopełniają obowiązku zgłaszania przypadków chorób zakaźnych przenoszonych drogą płciową, w tym rzeżączki, do Państwowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej. Przyczyną tego może być brak świadomości tego obowiązku. W badaniu przeprowadzonym w 2005 roku przez Państwową Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Zwoleniu wśród 367 polskich lekarzy wykazano, że tylko 42% z nich wiedziało o obowiązku, który nakłada na lekarzy ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o chorobach zakaźnych i zakażeniach, Dz. U. z 2001 r. nr 126 poz. 1384, aktualnie: Dz. U. z 2008 r. nr 234, poz. 1570) [25]. Niewywiązywanie się z tego obowiązku ma wpływ na niedoszacowanie liczby zgłaszanych przypadków rzeżączki.

Zgodnie z meldunkami dostępnymi w biuletynach rocznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) w latach 2010–2018 rzeżączkę zdiagnozowano oraz zgłoszono 3863 razy. W roku 2010 było to 301 przypadków, w 2011 – 298, w 2012 – 733, w 2013 – 549, w 2014 – 495, w 2015 – 441, w 2016 – 393, w 2017 – 321, a w 2018 roku – 332 przypadki [26–34]. Z wstępnych danych biuletynu rocznego NIZP-PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku” przypadków rzeżączki było 558 [35]. Nie wykazano znaczącego wzrostu czy też spadku liczby zachorowań w kolejnych latach poza rokiem 2012. Może to być spowodowane brakiem systematycznego zgłaszania przypadków rzeżączki do Państwowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej. Przedział wiekowy pacjentów, u których najczęściej diagnozowano rzeżączkę, w latach 2017–2018 wynosił 20–34 lata. W tej grupie wykryto 446 przypadków zakażenia gonokokami na 653 przypadków ogółem, co stanowiło 68% [33, 34].

Rzecznik Praw Obywatelskich poruszał już problem braku środków na utrzymanie sprawnie funkcjonującego

nadzoru epidemiologicznego – w tym rejestrów chorych wenerycznych, które w połowie województw funkcjonują przy Centrach Zdrowia Publicznego i Stacjach Sanitarno-Epidemiologicznych – w oderwaniu od lecznictwa skórno-wenerologicznego. Niepokojące jest, iż co piąty przypadek rzeżączki rejestrowanej w Polsce jest diagnozowany w jednym warszawskim ośrodku, co jest dowodem niekompletnych danych dotyczących stanu zdrowia publicznego w zakresie wszystkich chorób przenoszonych drogą płciową [24]. Nieprawidłowości dotyczące stanu programów walki przeciwko chorobom STI, które funkcjonują w służbie zdrowia, opisują raporty Najwyższej Izby Kontroli (NIK). Raport o realizacji zadań NFZ w 2016 roku czy Raport NIK o dostępności i finansowaniu diagnostyki laboratoryjnej z 2017 roku ujawniają, jak wygląda finansowanie służby zdrowia w stosunku do potrzeb. NIK zwraca uwagę na niewielkie kwoty przeznaczane ze środków pozostających w dyspozycji ministra zdrowia oraz prezesa NFZ na działania z zakresu profilaktyki i diagnostyki, choć, jak wynika z dokumentów opracowanych w Ministerstwie Zdrowia oraz NFZ, działania te miały stanowić jedno z głównych narzędzi poprawy stanu zdrowia społeczeństwa. Na problem profilaktyki i badań diagnostycznych w podstawowej opiece zdrowotnej zwrócił również uwagę Rzecznik Praw Pacjenta w piśmie do Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2017 roku.

Brak odpowiednich programów profilaktycznych i diagnostycznych może rzutować na niską liczbę wykrywanych przypadków rzeżączki. Dane Agencji Rządu Federalnego Stanów Zjednoczonych (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) i ECDC wskazują na równomierny rozkład przypadków rzeżączki wśród kobiet i mężczyzn [36, 37]. Tymczasem z danych opublikowanych w biuletynach rocznych NIZP-PZH w zdecydowanej większości w Polsce diagnozowano rzeżączkę u mężczyzn. Na 321 zdiagnozowanych ogółem przypadków rzeżączki w 2017 roku mężczyźni stanowili 91% (299 przypadków), a w roku 2018 na 323 przypadków ogółem 92% (299 przypadków) [33, 34]. Taka dysproporcja przypadków rzeżączki u kobiet i u mężczyzn może być spowodowana różnym stopniem manifestacji choroby, jak i różnym stopniem odpowiedniego diagnozowania u pacjentów chorób z grupy STI. Według Europejskich wytycznych dotyczących upławów z pochwy kobiety, u których występują nieprawidłowe objawy ze sromu lub pochwy, powinny zostać przebadane, aby mogły mieć zapewnione odpowiednie leczenie [14].

Wydana przez WHO w lipcu 2016 roku globalna strategia zapobiegania i kontroli zakażeń STI na lata 2016–2021 opiera się na wnioskach z oceny wdrażania globalnej strategii zapobiegania i kontroli zakażeń STI w latach 2006–2015. Strategia ta przedstawia wizję, cele, wytyczne i priorytetowe zasady działania mające na celu zakończenie epidemii zakażeń STI, będących problemem zdrowia publicznego [38, 39]. Niestety strategia ta nie została wprowadzana w Polsce, co pokazuje wykaz programów realizowanych przez Ministerstwo



Zdrowia. Niepokojący jest również raport Krajowego Centrum ds. AIDS (AIDS – ang. *acquired immunodeficiency syndrome* – zespół nabytego upośledzenia odporności) nr 10/2016 dotyczący najważniejszych doniesień z zakresu HIV/AIDS oraz innych chorób STI, który ukazał się w prasie i w Internecie w październiku 2016 roku. Raport ten zwraca uwagę na brak zainteresowania opinii publicznej problematyką z zakresu chorób STI. Zgodnie z jego treścią w październiku 2016 roku w prasie odnotowano tylko 4 wzmianki odnośnie do rzeżączki. W obecnej sytuacji epidemicznej strach przed zakażeniem SARS-CoV-2 mógł zmniejszyć liczbę kontaktów seksualnych i doprowadzić do rzeczywistego spadku liczby przypadków chorób przenoszonych drogą płciową. Zostało to zauważone we Włoszech, gdzie ogólna liczba przypadków zakażeń STI – poza przypadkami ostrymi – spada. Na tej podstawie nie można wykluczyć, że pacjenci odkładali wizyty z powodu obaw związanych z bytnością w klinice w czasie pandemii – zgłaszały się tylko osoby z ostrymi przypadkami. Możliwe jest również, że nawet przy niedawnym złagodzeniu środków mających na celu zapobieganie rozprzestrzenianiu się wirusa SARS-CoV-2 mogły zaistnieć trwałe zmiany wielu aspektów życia społecznego, w tym stylu życia seksualnego [40, 41]. Wspomniana strategia zapobiegania i kontroli zakażeń STI może zostać wykorzystana w szerszym zakresie, niż określony w samych celach strategii. W hrabstwie Kumbria w Wielkiej Brytanii z powodzeniem wykorzystano metodologię placówek ochrony zdrowia seksualnego, jak i epidemiologię chorób STI do śledzenia kontaktów COVID-19 [42].

Problemy w leczeniu rzeżączki mogą być związane nie tylko z odpowiednią profilaktyką i diagnostyką, ale również z lekoopornością bakterii. Krajowe i międzynarodowe instytucje (m.in. Krajowy Ośrodek ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD), WHO, CDC oraz ECDC) wyrażają zaniepokojenie i ostrzegają z powodu narastania oporności wśród większości drobnoustrojów. Największą uwagę zwraca się na drobnoustroje, które nabyły już mechanizmy powodujące problemy terapeutyczne, takie jak pałeczki Gram-ujemne z rzędu *Enterobacterales*, odporne na karbapenemy oraz produkujące Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (z ang. *extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL), a także *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, odporne na karbapenemy. KORLD wraz z krajowym konsultantem w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej już od momentu wykrycia szczepów *Klebsiella pneumoniae*, produkujących karbapenemazy NDM (ang. *New Delhi metallo-beta-lactamase*), ostrzegały przed zagrożeniem i apelowały do wszystkich osób zaangażowanych w opiekę nad pacjentem, aby przestrzegano zaleceń dotyczących postępowania w przypadku zachorowań sporadycznych i ognisk epidemicznych wywołanych przez pałeczki *Enterobacterales* [2, 39, 43]. Na 68. Światowym Zgromadzeniu Zdrowia w maju 2015 roku podpisano rezolucję Światowego Zgromadzenia Zdrowia (World Health Assembly – WHA) – WHA 68–7, w której wezwano wszystkie kraje do wprowadzenia globalnego planu walki z lekoopornością drobnoustrojów [44, 45]. Analizując rozwój lekooporności pałeczek Gram-ujemnych, można wnioskować o możliwości nabycia w przyszłości tych samych mechanizmów u innych bakterii, w tym u dwoinki rzeżączki.

Adaptacja pałeczek *Enterobacterales* na wprowadzone antybiotyki betalaktamowe spowodowała wytworzenie enzymów TEM rozkładających penicyliny (penicylinaz),

a następnie modyfikację tych enzymów, co uwarunkowało również rozwój oporności na cefalosporyny (cafalosporynaz). Pierwszą beta-laktamazę TEM-1 zidentyfikowano w roku 1965 w Atenach w szczepie *E. coli*, wyizolowanym z materiału pacjenta o nazwisku Temoneira (stąd oznaczenie TEM) [46–48]. Przez kolejne 24 lata odkryto dwa kolejne enzymy: TEM-2 i TEM-3. TEM-3, pierwotnie zgłoszona w roku 1989, była pierwszą beta-laktamazą typu TEM, która wykazywała fenotyp ESBL [46, 49] and Ser (TEM-3). Podobna ewolucja enzymu TEM może wystąpić u *N. gonorrhoeae*, powodując powstanie szczepów produkujących enzymy ESBL. U gonokoków enzym TEM-1 wykryto pierwszy raz w roku 1979 [50]. Po ponad 30 latach, w 2010 roku, pojawiły się pierwsze doniesienia o nowych wariantach enzymu: TEM-135 oraz TEM-220 [51, 52]. Cefalosporyny zostały wprowadzone do lecznictwa w 1964 roku, ale zaczęto stosować je w leczeniu rzeżączki dopiero według wytycznych CDC z 1989 roku dotyczących leczenia chorób STI [50, 53]. Obecnie brak jest raportów na temat szczepów *N. gonorrhoeae* produkujących enzymy ESBL. Gen *bla*<sub>TEM-1</sub> kodujący beta-laktamazę TEM-1 potrzebuje tylko kilku specyficznych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNP), a enzym TEM-135 jedynie jednego dodatkowego specyficznego SNP, aby ewoluować do genu kodującego beta-laktamazę ESBL i rozszerzenia spektrum substratowego na Cefalosporyny o rozszerzonym spektrum działania (ang. *extended-spectrum cephalosporins* – ESCs) [47, 51, 54, 55]. Nie wiadomo, czy beta-laktamazy ESBL będą stabilne w szczepach *N. gonorrhoeae*, gdyż jak dotąd nie opublikowano żadnych informacji na ten temat. Nie ma możliwości określenia, kiedy może nastąpić mutacja pozwalająca gonokokom produkującym penicylinazę hydrolizować ESCs. Nabycie mechanizmu ESBL zależy od wielu czynników: podatności bakterii na mutagenzę, możliwości przeżycia wariantów zmutowanych, mechanizmów przekazywania, możliwości selekcji związanej ze stosowanym leczeniem oraz liczebności danego gatunku/rodzaju drobnoustroju.

## PODSUMOWANIE

Brak odpowiednich programów profilaktyki chorób przenoszonych przez kontakty seksualne wiąże się z dużą zapadalnością na nie, zwłaszcza wśród osób aktywnych seksualnie. Brak świadomości potrzeby diagnostyki i przełamanie lęku przed pandemią może stanowić poważny problem zdrowia publicznego, w tym stylu życia seksualnego. Należałoby rozważyć ujednolicenie zasad diagnostyki chorób powodujących pełnoobjawowe STI, jak i wprowadzenie rutynowych badań diagnostycznych u pacjentów z objawami dyzurycznymi lub upławami. Złuszczają u pacjentów ginekologicznych, u których częściej mogą występować przypadki bezobjawowe lub bez charakterystycznych symptomów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kirkcaldy RD, Weston E, Segurado AC, Hughes G. Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sex Health*. 2019; 16(5): 401–411. doi: 10.1071/SH19061
2. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva WHO Report; 2017. 8 p.

3. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, et al. ECDC-EMA Working Group. Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria-Time to react is now. *Drug Resist Updat*. 2011 Apr; 14(2): 118–24. doi: 10.1016/j.drup.2011.02.003. Epub 2011 Mar 23.
4. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med*. 2017, Jul 7; 14(7): e1002344. doi: 10.1371/journal.pmed.1002344
5. Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. 26th ed. New York, London: McGraw-Hill Medical; 2013.
6. Cohen J, Powderly WG, Opal SM. *Infect Dis*. 3rd ed. Vol 1. Mosby/Elsevier; 2010.
7. Tapsall J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, WHO collaborating Centre for STD and HIV. Sydney: World Health; 2001.
8. Bignell C, Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. 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
9. Hill SA, Masters TL, Wachter J. Gonorrhea – an evolving disease of the new millennium. *Microb Cell*. 2016, Sep 5; 3(9): 371–389. doi: 10.15698/mic2016.09.524
10. Mayor MT, Roett MA, Uduhiri KA. Diagnosis and management of gonococcal infections. *Am Fam Physician*. 2012, Nov 15; 86(10): 931–8. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2013 Feb 1; 87(3): 163.
11. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann NY Acad Sci*. 2011, Aug; 1230: E19–28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06215.x
12. Barrow RY, Ahmed F, Bolan GA, Workowski KA. Recommendations for Providing Quality Sexually Transmitted Diseases Clinical Services, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report*. Recommendations and Reports. 2020 Jan; 68(5): 1–20. doi: 10.15585/mmwr.rr6805a1
13. Bala M, Sood S. Cephalosporin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Infect Dis*. 2010, Sep; 2(3): 284–90. doi: 10.4103/0974-777X.68537
14. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018, Nov; 29(13): 1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451. Epub 2018 Jul 27.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2014. Stockholm: ECDC; 2016.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – food- and waterborne diseases and zoonoses. Stockholm: ECDC; 2014.
21. 68th World Health Assembly. Resolution WHA68.17: contributing to social and economic development: sustainable action across sectors to improve health and health equity (follow-up of the 8th Global Conference on Health Promotion). Progress reports A68/36 Geneva: World Health Organization; 2015.
22. Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie szczególnych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej Nr 31/2008/DGL 2008.
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2013 r. poz. 1413 z póź. zm.)
24. Kochanowski J. Pismo Rzecznika Praw Obywatelskich do Ministra Zdrowia z 24 lipca 2008 r.
25. Kacperczyk-Baran T. Zgłaszalność chorób zakaźnych w latach 2000–2004 na terenie działalności PSSEE Zwoleń. *Przegl Epidemiol*. 2005; 59: 731–737.
26. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Sadłocha A. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2011.
27. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Sadłocha A. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2012.
28. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Sadłocha A. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2013.
29. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Sadłocha A. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2014.
30. Czarkowski MP, Cielebąk E, Staszewska-Jakubik E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2014 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2015.
31. Czarkowski MP, Cielebąk E, Staszewska-Jakubik E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2015 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2016.
32. Czarkowski MP, Cielebąk E, Staszewska-Jakubik E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2016 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2017.
33. Czarkowski MP, Cielebąk E, Staszewska-Jakubik E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2018.
34. Czarkowski MP, Cielebąk E, Staszewska-Jakubik E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 roku. *Biuletyn roczny NIZP-PZH*. Warszawa; 2019.
35. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 15.04.2020 r. Warszawa; 2019.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013. Stockholm: ECDC; 2015.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
38. World Health Organisation. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021. Geneva: WHO; 2016.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Control and Prevention Toolkit. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.
40. Latini A, Magri F, Donà MG, et al. COVID-19 affecting the epidemiology of STIs? The experience of syphilis in Rome Sexually Transmitted Infections. Published Online First: 27 July 2020. doi: 10.1136/sextrans-2020-054543
41. Cusini M, Benardon S, Vidoni G, et al. Trend of main STIs during COVID-19 pandemic in Milan, Italy. Sexually Transmitted Infections. Published Online First: 12 August 2020. doi: 10.1136/sextrans-2020-054608
42. Comninos NB, Garton L, Guy R, et al. Increases in pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* positivity in men who have sex with men, 2011–2015: observational study. *Sexually Transmitted Infections*. 2020; 96: 432–435.
43. Żabicka D, Gniadkowski M, Ozorowski T, et al. Raport Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Występowanie *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*) wytwarzających karbapenemazy typu New Delhi na terenie Polski w I kwartale 2017 roku. Warszawa, 15 czerwca 2017 r.
44. World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015.
45. World Health Organization. Draft Global action plan on antimicrobial resistance WHA68.7. Geneva: WHO; 2015.
46. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(4): 933–951. doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001
47. Blomberg B, Jureen R, Manji KP, et al. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol*. 2005 Feb; 43(2): 745–9. doi: 10.1128/JCM.43.2.745-749.2005
48. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4): 657–686. doi: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
49. Sougakoff W, Petit A, Goussard S, et al. Characterization of the plasmid genes blaT-4 and blaT-5 which encode the broad-spectrum beta-lactamases TEM-4 and TEM-5 in enterobacteriaceae. *Gene*. 1989, May 30; 78(2): 339–48. doi: 10.1016/0378-1119(89)90236-9
50. van Embden JD, van Klingeren B, Dessens-Kroon M, et al. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in the Netherlands: epidemiology and genetic and molecular characterization of their plasmids. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980, Nov; 18(5): 789–97. doi: 10.1128/aac.18.5.789
51. Ohnishi M, Ono E, Shimuta K, et al. Identification of TEM-135 beta-lactamase in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jul; 54(7): 3021–3. doi: 10.1128/AAC.00245-10. Epub 2010 Apr 26
52. Gianecini R, Oviedo C, Guantay C, et al. Prevalence of bla TEM-220 gene in Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains carrying Toronto/Rio plasmid in Argentina, 2002–2011. *BMC Infect Dis*. 2015, Dec 16; 15: 571. doi: 10.1186/s12879-015-1294-0
53. 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
54. Muhammad I, Golparian D, Dillon JA, et al. Characterisation of blaTEM genes and types of beta-lactamase plasmids in *Neisseria gonorrhoeae* – the prevalent and conserved blaTEM-135 has not recently evolved and existed in the Toronto plasmid from the origin. *BMC Infect Dis*. 2014, Aug 22; 14: 454. doi: 10.1186/1471-2334-14-454
55. Arlet G, Goussard S, Courvalin P, et al. Sequences of the genes for the TEM-20, TEM-21, TEM-22, and TEM-29 extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999, Apr; 43(4): 969–71.