

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-64-68>

Менингококковый уретрит — дополнительный источник менингококковой инфекции?

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России

Резюме

Актуальность. Начиная с середины прошлого века появлялись сообщения о выделении *Neisseria meningitidis* из нижних отделов урогенитального тракта и анального канала, как с признаками, так и без признаков воспаления. Во второй декаде XXI века число таких сообщений значительно возросло, причем большинство описанных случаев было вызвано новым генетическим клadem менингококка. **Цель.** Обзор посвящен острым менингококковым уретритам, их возможной эпидемиологической значимости и свойствам возбудителя. **Результаты.** Особое внимание уделено вспышкам менингококковых уретритов, вызванных генетическим клadem «USNmCU», возникшим в нескольких штатах США в 2013–2016 гг. Изоляты от больных были бескапсульными и принадлежали к клональному комплексу CC-11, наиболее вирулентному среди штаммов серогрупп B, C, Y, W. Доказана ороргинальная передача штаммов клада. Предполагается, что в результате генетических рекомбинаций при совместном нахождении с *N. gonorrhoeae* на слизистых оболочках *N. meningitidis* приобрела гены, обеспечивающие анаэробный рост, способствующий колонизации урогенитального тракта. Предполагается, что уретритогенный менингококковый клад есть результат адаптации капсульного штамма менингококка серогруппы C клонального комплекса CC-11, ответственного за вспышки генерализованной менингококковой инфекции в сообществах мужчин-гомосексуалистов. Эти уретритогенные штаммы рассматривают как эмергентный клад *N. meningitidis*. Способность штаммов этого клада передаваться при прямом половом контакте неизвестна.

Выводы. Эпидемиологическая значимость уретритов, вызванных новым клadem, в распространении менингококковой инфекции пока неясна. Обосновано дальнейшее изучение этой проблемы в нашей стране.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, источники менингококковой инфекции, уретриты, менингококковые уретриты
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковый уретрит — дополнительный источник менингококковой инфекции? Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):64–68. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-64-68>.

Meningococcal Urethritis: an additional Source of Meningococcal Disease?

NN Kostyukova**, VA Bekhalo

N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Beginning with the middle of the XX century some observations about cases of meningococcal urethritis have appeared. The number of articles for such subjects has promptly increased in the last decade of XXI. The epidemiological features of meningococcal urethritis are slightly understood. **Aims.** A review of the latest publications on meningococcal urethritis is presented. Particular attention is given to outbreaks of meningococcal urethritis caused by the new genetic clade USNmCU of *N. meningitidis*, which occurred in several US states in 2013–2016. **Conclusions.** The isolates from patients were non-capsulated and belonged to the CC-11 clonal complex, the most virulent among *N. meningitidis* strains of serogroups B, C, Y, W. The orogenital transmission of clade strains has been proven. It is assumed that *N. meningitidis* acquired genes for anaerobic growth as a result of genetic recombination during co-presence with *N. gonorrhoeae* on the mucous membranes and became to be able to colonize the urogenital tract. The urethritisogenic meningococcal clade is the result of the adaptation of the capsular strain of meningococcus serogroup C of the clonal complex CC-11, which is responsible for outbreaks of generalized meningococcal infection in MSM communities. The urethritisogenic strains are considered as representatives of the emergent clade of *N. gonorrhoeae*. Their ability to be transmitted through direct sexual contact is unknown. The epidemiological role of the clade in the spread of meningococcal infection is discussed. It is necessary to develop the researches concerning the epidemiological features of meningococcal urethritis and its additional role as the source of meningococcal disease.

Keywords: meningococcal infection, sources of meningococcal disease, urethritis, meningococcal urethritis

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostyukova NN, Bekhalo VA. Meningococcal Urethritis: an additional Source of Meningococcal Disease? Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(3):64–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-64-68>.

* Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи». +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. © Костюкова Н. Н. и др.

** For correspondence: Kostyukova Natalya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology N. F. Gamalei. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. © Kostyukova NN et al.

Гонококк и менингококк относятся к роду *Neisseria*. Человек – их единственный хозяин в природе. Оба вида имеют тканевую тропность к слизистым оболочкам, однако различаются по способу взаимоотношений с тканями хозяина. Основной формой менингококковой инфекции является бессимптомная колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей – бактерионосительство [1]. У части инфицированных лиц возникают легкие местные воспалительные процессы – назофарингиты и, в редких случаях, – генерализованная инфекция в виде сепсиса и/или менингита (на 100–100 000 инфицированных).

Для гонококка наиболее характерным являются местные воспалительные поражения урогенитального тракта (острые и хронические) и, как большая редкость, – генерализованные процессы, включая менингиты [2]. Описаны случаи выделения гонококка из носоглотки и иногда с воспалительными проявлениями (назофарингиты) [3–5].

В отношении менингококка *Neisseria meningitidis* еще в середине прошлого века появлялись сообщения о его выделении из нижних отделов урогенитального тракта и анального канала, как с признаками, так и без признаков воспаления. Число описаний таких случаев резко возросло к 1970–1980 гг. [3,6–9] Морфологическое сходство гонококков и менингококков, выявляемое при микроскопии окрашенных по Граму мазков, не позволяло в условиях практики разграничить эти два вида. В плане бактериологической диагностики оба вида относятся к трудно культивируемым бактериям, и не всякая диагностическая лаборатория в состоянии их дифференцировать по биологическим признакам. В конце XX – начале XXI вв. микробиологическая диагностика обогатилась новыми методами (физико-химическими, иммуно-флюоресцентными и т.п.), благодаря чему число выявлений случаев менингококкового поражения урогенитального тракта увеличилось. Положение с обнаружением менингококка улучшилось и с внедрением методов генодиагностики. В 2013 г. в США каждый случай микроскопического выявления гонококка при уретритах стали обязательно подтверждать методами генодиагностики (преимущественно – разными вариантами полимеразно-цепной реакции ПЦР) путем выявления гонококковой ДНК в моче. В случае расхождения результатов (микроскопия отделяемого уретры и генодиагностика с мочой) проводили бактериологическое исследование на менингококк. Благодаря такому подходу в США во второй декаде нашего века были выявлены многочисленные случаи менингококковых поражений генитального тракта и анального канала. Более того, начиная с 2013 г. в США отмечен существенный ежегодный рост обнаружения этих заболеваний.

Цель работы – обзор научных данных об остром уретрите менингококковой этиологии, его возможной эпидемиологической значимости и свойствам возбудителя.

Возбудитель. Начиная со второй половины прошлого века стали появляться сообщения о менингококковых уретритах, в которых указывалось, что выделенные культуры менингококка относились к большинству известных серологических групп или к негруппируемым [3,6,8], а также были чувствительны к основным химиопрепаратам, применявшимся для лечения гонореи. Однако в 2013 г. был выделен [10] бескапсульный (то есть негруппируемый) вариант менингококка, вызвавший случаи уретрита в ряде штатов США. Как и гонококк, этот вариант менингококка не был способен к капсулообразованию. Полногеномное филогенетическое исследование варианта показало, что он имеет делецию в генах локуса *cps*, ответственного за биосинтез капсул. Такие варианты среди менингококков разного происхождения были известны ранее [11], они оказались близки к штаммам серогрупп В, С и Y. Эти изоляты не имели гена биосинтеза сиаловой кислоты *cssA-C* и части гена капсульной полимеразы *csc* [12]. При этом они содержали кассету генов, кодирующих ферменты, способствующие анаэробному существованию [12–14], что несвойственно обычному менингококку. Отсутствие капсул, закрывающих (экранирующих) поверхностные адгезины, облегчает менингококку прикрепление (адгезию) к эпителиальным клеткам, что, в совокупности со способностью к анаэробному существованию, способствует колонизации генитального тракта. Исследователи сочли эти изоляты отдельным кладом (clade) клонального комплекса CC-11/ET-15 и назвали его «US NgNm urethritis» (позднее – US N.m UC) [4, 12, 15], подчеркивая его близость с *N. gonorrhoeae*. Клональный комплекс CC ST-11 встречается преимущественно среди капсульных менингококков серогрупп В, С и Y и считается «гипервирулентным», т. е. выделяется не только от бактерионосителей, но и от заболевших генерализованными формами. Уретритогенный клад, как уже указывалось выше, является бескапсульным, но по белкам наружной мембраны он имеет формулу P1.5-1,10-8, B 2-2, FetA 3-6, присущую клонам CC-11, и содержит уникальный аллель *fHbr* [4,14,15]. Генную кассету, способствующую анаэробному росту (*norB-aniA*), клад, скорее всего, получил от гонококка при совместной колонизации уретры путем горизонтального переноса. Случаи менингококкового носительства в урогенитальном тракте, в том числе одновременно с гонококком, неоднократно описаны [4,6,7,9]. Сравнительный филогенетический анализ изолятов US NgNm *urethritis* (позднее названных US NmUC) показал, что они произошли, по крайней мере, от 8 штаммов менингококка, вызвавших генерализованную форму инфекции, и являются боковой ветвью с общим предком, обнаруженным не ранее 2011 г. [12]. Генетически они более близки к северо-американским изолятам клонального комплекса CC-11, нежели к CC-11, выделенным в Европе [14]. Пока что у изолятов уретрального

клона не найдено генов устойчивости к основным антибиотикам, применяемым для лечения гонореи [12], за исключением одного, резистентного к азитромицину. Все изоляты имели гены, кодирующие структуры менингококка, используемые сейчас в составе вакцины против менингококка серогруппы В [16], что вселяет оптимизм в плане борьбы с заболеваниями, вызванными штаммами US NmUC [12,14].

Эпидемиология. Сведения по эпидемиологической характеристике *Neisseria meningitidis*-уретритов пока что весьма отрывочны. Во второй половине XX века случаи описывались в основном как казуистика, но кое-какие данные все-таки были получены. Так, в клинику, специализирующуюся на лечении инфекций, передающихся половым путем, г. Эдинбурга (Великобритания) в 1977–1978 гг. в течение 12 месяцев обратилось около 4500 человек, из них у 17,5% женщин и 19,2% мужчин была диагностирована гонорея. Менингококк был выделен из уретры только у двоих (мужчина и женщина), а из *rectum* – тоже только у двоих (оба мужчины) [17]. Однако в Лондоне, в конце 1980-х гг. в течение 28 месяцев при обследовании 5571 гомосексуального мужчины (мужчины, имеющие секс с мужчинами – МСМ) гонококк выявлен у 4,7% из них, а менингококк в уретре – у 0,2% (10 человек), т. е. в 23,5 раза реже, но у 8 мужчин был уретрит. В рамках этого же скринингового исследования в почти 25 000 мазков из уретры мужчин-гетеросексуалов и вагины женщин менингококк не был обнаружен [9]. Выделенные при единичных случаях менингококки в большинстве своем имели капсулы и относились к разным серогруппам. Напротив, Faur Y. С. с соавт. [3] сообщают, что выделенные при скрининговом обследовании лиц с уретритом менингококковые штаммы в 1975–1979 гг. в Нью-Йорк Сити в основном были негруппируемыми и особенно часто встречались у МСМ. Появившиеся во второй декаде XXI века в США *N. meningitidis*-уретриты имели уже иную характеристику. Как указывалось, их возбудитель принадлежал к бескапсульному кладу клонального комплекса СС-11, и был способен к анаэробному росту. О распространенности заболевания этой этиологии среди населения судить пока трудно, но есть данные о частоте его встречаемости среди больных уретритами. Так, среди 372 больных с уретритами, вызванными граммотрицательными кокками, в г. Колумбусе (США) в 2015–2016 гг. у 20% (!) выявлен менингококк [4]. В этот период времени количество больных с менингококковыми уретритами ежегодно росло несмотря на постоянство применяющихся методов для их выявления (а именно – при выявлении граммотрицательных кокков в уретре и отсутствии генов гонококка в моче больных производится культуральное исследование на менингококк). В клинике американского г. Индианаполиса в 2013 г. таких больных было 2,8%, в 2014 г. – 1,4%, а в 2015 г. – уже 6,9%

и в 2016 г. – 9,8% [15]. *N. meningitidis* уретриты преимущественно поражают мужчин, среди них теперь преобладают гетеросексуалы [4,15]. Среди 202 менингококковых уретритных штаммов, выделенных в 2015–16 гг. в 13 штатах США и переданных в CDC (The Center for Disease Control and Prevention – Центр по контролю и профилактике заболеваний США), 198 получены от мужчин и только 2 – от женщин [12]. Возраст больных колеблется между 24 и 38 годами с медианой 31 год [4]. Сведения о сезонном распространении менингококковых уретритов более чем скудны. Однако есть упоминание [6], что из 38 штаммов менингококка, выделенных из гениталий в 1975 г. в Нью-Йорке, 32 были обнаружены в первые три месяца года, что характерно для распространения всех форм менингококковой инфекции. Показано, что сопутствующая инфекция *Chlamidia trachomatis* не способствует развитию менингококкового уретрита – при уретритах разной, в том числе и *N. meningitidis* этиологии, она встречалась с одинаковой частотой – 15% [4]. Одновременно отмечено, что в конце XX в. и особенно в начале XXI в. в странах Западной Европы и Северной Америки увеличилось число заболеваний генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) среди МСМ [13,18,19,20] на фоне низкой общей заболеваемости этими формами. Случаи и даже вспышки были вызваны штаммами менингококка серогруппы С (изредка В), относящимися к гипервирулентному клональному комплексу СС-11. Напомним, что штаммы именно этого комплекса, но только бескапсульные, индуцировали рост менингококковых уретритов в США. У некоторых МСМ отмечены и менингококковые уретриты [13]. Филогенетический анализ штаммов СС-11, вызвавших вспышки ГФМИ среди МСМ, позволил предположить, что уретротропные штаммы явились результатом адаптации клона СС-11 к урогенитальному тракту [15]. Было предположено, что уретротропный вариант менингококка передается, прежде всего, при орогенитальном контакте с партнером – фарингеальным носителем менингококка [4,8,21]. Это положение было подтверждено прямым наблюдением российских исследователей [22] в 2007 г., но прошло незамеченным. Авторы описали менингококковый уретрит у двух пар половых партнеров МСМ, у которых и в уретре, и в носоглотке выявлен менингококк. В 2019 г. сходный случай уретрита у МСМ, единственным партнером которого был носитель менингококка в носоглотке, описан [23]. Оба штамма – уретральный и носоглоточный, были бескапсульными, относились к клональному комплексу СС-11 и оказались идентичны по антигенному составу. Следовательно, источником инфекции при уретритах менингококковой природы является носитель менингококка в носоглотке (или, как вариант, больной назофарингитом). Возникает вопрос, является ли менингококковый уретрит «эпидемиологическим тупиком» в цепи заражений или служит

источником новых заражений при передаче половым путем? Faur Y. C. с соавт. [3] выявили пару, в которой женщина имела менингококковое воспаление органов малого таза, а мужчина – уретрит, осложнившийся эпидидимитом той же этиологии. О передаче менингококка половым путем без участия носоглоточного носительства возбудителя мы больше не нашли упоминаний в литературе. Urra E. с соавт. [21] описали пару, в которой мужчина был болен *N. meningitidis*-уретритом, а его жена имела менингококковый вагинит, но одновременно содержала менингококк в носоглотке. Методом гель-электроиммунофореза была показана антигенная идентичность всех трех изолятов. Авторы работ XX и XXI веков отмечали, что не всегда у больных уретритом в носоглотке присутствовал менингококк. Для выяснения вопроса, как часто менингококк (или его разновидность, как описанный клад US N.m. UC) может передаваться при прямом половом контакте, требуется проведение специальных исследований. Одновременно возникает второй, не менее важный, вопрос: могут ли больные *N. meningitidis*-уретритами являться источниками генерализованной менингококковой инфекции? В тех случаях, когда возбудителем уретрита служит штамм, относящийся к вышеописанному генетическому кладу, такая вероятность поначалу кажется небольшой: ведь клад US *N. meningitidis* UC является бескапсульным, а именно капсула защищает менингококк от фагоцитоза, антител и комплемента и обычно присутствует у инвазивных штаммов. Однако имеются описания редких случаев ГФМИ с выделением бескапсульных штаммов, содержащих дефекты в генах капсулообразования [24], то есть имеющих так называемый *capN* («capsule null») локус. Эти изоляты были более вирулентны, чем обычные бескапсульные штаммы. Не исключено, что менингококк может обладать и иными, кроме капсул, факторами инвазии. Следует помнить и о том, что не все капсульные штаммы вызывают ГФМИ. Значит, отсутствие капсул у уретритогенных штаммов менингококка не является гарантией того, что они неспособны вызвать ГФМИ. Нельзя забывать и о лицах, имеющих сниженную иммунологическую резистентность, в частности, к менингококку. Это лица с нарушениями системы комплемента, принимавшие препараты-иммуносупрессоры, например, экулизумаб [25], после спленэктомии, ВИЧ-инфицированные и т.п.

Начиная с 2013 г. в США, действительно, в коллекции изолятов, вызвавших ГФМИ, при генетическом скрининге выявлено 5 (2,4%) бескапсульных штаммов, выделенных и относящихся к кладу US NmUC [12]. Больных менингококковой инфекцией нижних отделов урогенитального тракта, как

возможные источники этой инфекции, исключить нельзя.

И третий вопрос: при совместной колонизации урогенитального тракта гонококком и менингококком, что описано, например, Faur Y. C. с соавт. [3], не получит ли последний от гонококка гены, ответственные за резистентность к антибиотикам? Как уже сообщалось, штаммы клада US NmUC пока чувствительны к антибиотикам, применяющимся при уретритах, что обеспечивало полное излечение инфицированных им больных [10]. Для ответа на эти вопросы необходимо проведение специальных исследований.

Заключение

Анализ представленных материалов свидетельствует о неизученности эпидемиологической значимости недавно описанных эмергентных случаев уретритов, вызванных особой генетической разновидностью менингококка. Пока эти случаи описаны только в США, где в рамках скрининговых программ проводится этиологическая диагностика негонококковых уретритов. Для этого уретральное содержимое используется не только для бактериоскопии, но засеивается в чашку Петри со средой для гонококка (она же – для менингококка) и одновременно берется проба мочи. Последняя используется в постановке генетического анализа на выявление гонококка. В случае положительного результата бактериоскопии, но отрицательного генетического теста мочи, обязательно исследуется посев на присутствие менингококка. Так как такой подход не используется в нашей стране, то менингококковые уретриты ускользают от этиологической расшифровки в диагностических лабораториях. В соответствии с Приказом Минздрава России 2003 г. [5] диагноз гонококкового уретрита основан на микроскопии окрашенного по Граму мазка отделяемого уретры и проведения «микробиологического» исследования без указания, что под этим подразумевается. Клинические рекомендации 2019 г. советуют проведение молекулярно-биологического исследования наряду с культуральным, без указания вида биологического материала [26]. В условиях практики не только молекулярно-биологические, но и бактериологические исследования при уретритах не проводятся. Поэтому встречаемость, распространенность и этиология негонококковых уретритов в России неизвестна. Учитывая, что менингококковые уретриты (и, возможно, проктиты, сальпингиты, цервициты и т.п.) могут оказаться существенными дополнительными источниками менингококковой инфекции, необходимо организовать исследования по их выявлению и учету.

Литература

1. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2017;(5):87–97.
2. Taubin HL, Landsberg L. Gonococcal meningitis. *New Engl. J. Med.* 1971;285(9):504–505.

3. Faur YC, May PC. Isolation of *Neisseria meningitidis* from patients in a gonorrhoea screen program: four year survey in New York City. *Am. J. Publ. Health*, 1981;71(1):53–58.
4. Bazan JA, Turner AN, Kirksaldy RD, et al. Large cluster of *Neisseria meningitidis* urethritis in Columbus, Ohio, 2015. *Clin. Infect. Dis.*, 2017;65(1):92–99.
5. Приказ Минздрава РФ от 20.08.2003 № 415 «Об утверждении протокола ведения больных «гонококковая инфекция».
6. Faur YC, Weisburd MH, Wilson ME. Isolation of *Neisseria meningitidis* from the genito-urinary tract and anal canal. *J. Clin. Microbiol.* 1975;2(3):178–182.
7. Givan KF, Thomas BW, Johnston AG. Isolation of *Neisseria meningitidis* from urethra, cervix and anal canal: further observations. *Brit. J. Vener. Dis.* 1977;83: 109–112.
8. Wilson APR, Wolff J, Atia W. Acute urethritis due to *Neisseria meningitidis* group A acquired by orogenital contact. *Genitourin. Med.*, 1989, 65:122–123.
9. Maini M, French P, Prince M. Urethritis due to *Neisseria meningitidis* in a London genitourinary medicine center population. *Int. J. STD AIDS*. 1992;3(6):423–425.
10. Bazan JA, Peterson AS, Kirksaldy RD, et al. Notes from the field: increase of Nm-associated urethritis among men at two central clinics – Columbus, Ohio, and Oakland City, Michigan. 2015. *MMWR*, 2016;65(21):550–552.
11. DoVan-Livengood JM, Miller JK, Martin LE, et al. Genetic basis for nongroupable *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.* 187(10):1626–1628.
12. Rethless AC, Kretz CB, Chang H-Y, et al. Expansion of a urethritis-associated *Neisseria meningitidis* clade in the United States with concurrent acquisition of *N. gonorrhoeae* alleles. *BMC genomics*. 2018.23(2):326.
13. Taha M-Kh, Claus H, Verhey F, et al. Evolutionary events associated with an outbreak of meningococcal disease in men who have sex with men. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0154047. doi: 10.1371/journal.pone.0154047. eCollection 2016.
14. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, et al. Emergence of a new *Neisseria meningitidis* clonal complex 11 lineage 11.2 clade as an effective urogenital pathogen. *PNAS* 2017;114(16):4237–4242.
15. Toh E, Gangaja Dh, Batteiger BE, et al. *Neisseria meningitidis* ST11 complex isolates associated with nongonococcal urethritis, Indiana, USA, 2015–2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017;23(2):336–339.
16. McIntosh DV, Garey V, Tonneato D, et al. Prevention of rare diseases: how revolutionary techniques can help vulnerable individuals – the example of serogroup B meningococcal infection. *Ther. Adv. Vaccines*. 2015;3(1):13–23.
17. Blackwell IC, Young H, Bain ShSR. Isolation of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria catharralis* from the genitorurinary tract and anal canal. *Brit. J. Vener. Dis.* 1978;54(1):41–44.
18. Kratz MM, Weiss D, Ridpath A, et al. Community-based outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup C infection in men who have sex with men, New York City, New York, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21(8):1379–1386.
19. Nadura S, Foo Ch, Ngo V, et al. Outbreak of serogroup meningococcal disease primarily affecting men who have sex with men – Southern California, 2016. *MMWR*, 2016;65(35):939–940.
20. Folaramni TA, Kretz CB, Kamiya H, et al. Increased risk for meningococcal disease among men who have sex with men in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65:756–763.
21. Urra E, Alkorta M, Sota M, et al. Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup C, confirmed by genotyping technique. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005;24, iss.1:51–53.
22. Васильева М.Ю., Ковалык И.П. Менингококковый уретрит. Случай из практики. В: Тезисы научн. работ II Всероссийского Конгресса дерматовенерологов, СПб, 25–28 сент. 2007, с. 125.
23. Jannic A, Mammeri H, Larcher L, et al. Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* causing acute urethritis in men who have sex with men. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(1):175–176.
24. Johnwich KO, Zhou J, Law DRS, et al. Invasive potential of noncapsulated disease isolates of *Neisseria meningitidis*. *Infect. Immun.* 2012;80(7):2346–2353.
25. McNamara A, Topaz N, Wang X, Hariri S, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving Eculizumab (Soliris) despite of meningococcal vaccine. *MMWR*. 2017;66(27):734–737.
26. Гонококковая инфекция. Клинические рекомендации. 2019.

References

1. Kostyukova NN, Bekhalo VA. Meningococcal carriage: epidemiology, causative agent, inducing of immune protection. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2017;(5):87–97. (in Russ.).
2. Taubin HL, Landsberg L. Gonococcal meningitis. *New Engl. J. Med.* 1971;285(9):504–505.
3. Faur YC, May PC. Isolation of *Neisseria meningitidis* from patients in a gonorrhoea screen program: four year survey in New York City. *Am. J. Publ. Health*, 1981;71(1):53–58.
4. Bazan JA, Turner AN, Kirksaldy RD, et al. Large cluster of *Neisseria meningitidis* urethritis in Columbus, Ohio, 2015. *Clin. Infect. Dis.*, 2017;65(1):92–99.
5. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation of 08.20.2003 No. 415 «On approval of the protocol for the management of patients «gonococcal infection». (in Russ.).
6. Faur YC, Weisburd MH, Wilson ME. Isolation of *Neisseria meningitidis* from the genito-urinary tract and anal canal. *J. Clin. Microbiol.* 1975;2(3):178–182.
7. Givan KF, Thomas BW, Johnston AG. Isolation of *Neisseria meningitidis* from urethra, cervix and anal canal: further observations. *Brit. J. Vener. Dis.* 1977;83: 109–112.
8. Wilson APR, Wolff J, Atia W. Acute urethritis due to *Neisseria meningitidis* group A acquired by orogenital contact. *Genitourin. Med.*, 1989, 65:122–123.
9. Maini M, French P, Prince M. Urethritis due to *Neisseria meningitidis* in a London genitourinary medicine center population. *Int. J. STD AIDS*. 1992;3(6):423–425.
10. Bazan JA, Peterson AS, Kirksaldy RD, et al. Notes from the field: increase of Nm-associated urethritis among men at two central clinics – Columbus, Ohio, and Oakland City, Michigan. 2015. *MMWR*, 2016;65(21):550–552.
11. DoVan-Livengood JM, Miller JK, Martin LE, et al. Genetic basis for nongroupable *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.* 187(10):1626–1628.
12. Rethless AC, Kretz CB, Chang H-Y, et al. Expansion of a urethritis-associated *Neisseria meningitidis* clade in the United States with concurrent acquisition of *N. gonorrhoeae* alleles. *BMC genomics*. 2018.23(2):326.
13. Taha M-Kh, Claus H, Verhey F, et al. Evolutionary events associated with an outbreak of meningococcal disease in men who have sex with men. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0154047. doi: 10.1371/journal.pone.0154047. eCollection 2016.
14. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, et al. Emergence of a new *Neisseria meningitidis* clonal complex 11 lineage 11.2 clade as an effective urogenital pathogen. *PNAS* 2017;114(16):4237–4242.
15. Toh E, Gangaja Dh, Batteiger BE, et al. *Neisseria meningitidis* ST11 complex isolates associated with nongonococcal urethritis, Indiana, USA, 2015–2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017;23(2):336–339.
16. McIntosh DV, Garey V, Tonneato D, et al. Prevention of rare diseases: how revolutionary techniques can help vulnerable individuals – the example of serogroup B meningococcal infection. *Ther. Adv. Vaccines*. 2015;3(1):13–23.
17. Blackwell IC, Young H, Bain ShSR. Isolation of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria catharralis* from the genitorurinary tract and anal canal. *Brit. J. Vener. Dis.* 1978;54(1):41–44.
18. Kratz MM, Weiss D, Ridpath A, et al. Community-based outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup C infection in men who have sex with men, New York City, New York, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21(8):1379–1386.
19. Nadura S, Foo Ch, Ngo V, et al. Outbreak of serogroup meningococcal disease primarily affecting men who have sex with men – Southern California, 2016. *MMWR*, 2016;65(35):939–940.
20. Folaramni TA, Kretz CB, Kamiya H, et al. Increased risk for meningococcal disease among men who have sex with men in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65:756–763.
21. Urra E, Alkorta M, Sota M, et al. Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup C, confirmed by genotyping technique. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005;24, iss.1:51–53.
22. Vasilieva MYu, Kovalyk IP. Meningococcal urethritis. A practice case. In: The Theses of II All-Russian dermatologists Congress, 2007, St-Petersburg: 125. (in Russ.).
23. Jannic A, Mammeri H, Larcher L, et al. Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* causing acute urethritis in men who have sex with men. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(1):175–176.
24. Johnwich KO, Zhou J, Law DRS, et al. Invasive potential of noncapsulated disease isolates of *Neisseria meningitidis*. *Infect. Immun.* 2012;80(7):2346–2353.
25. McNamara A, Topaz N, Wang X, Hariri S, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving Eculizumab (Soliris) despite of meningococcal vaccine. *MMWR*. 2017;66(27):734–737.
26. Gonococcal infection. Clinical recommendations. 2019. (in Russ.).

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи». +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- **Владимир Андреевич Бехало** – к. м. н., ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Поступила: 07.02.2020. Принята к печати: 21.07.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalya N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- **Vladimir A. Behalo** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation. + 7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Received: 07.02.2020. Accepted: 21.07.2020.