

БАРЫШКОВ КОНСТАНТИН ВИТАЛЬЕВИЧ

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.10. – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2015 г.

Работа выполнена в отделе лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в ГБУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер», г.Архангельск.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
доцент

М.Р. Рахматулина

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
с клиникой ГБОУ ВПО «Первый
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Е.В. Соколовский

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры дерматовенерологии и
косметологии ГБОУ ВПО «Омская
государственная медицинская академия»
Минздрава России

Ю.А. Новиков

Ведущее научное учреждение: ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Защита диссертации состоится «29» апреля 2015 года в 12.00 часов на заседании Диссертационного совета Д208.115.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д.3, стр.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гонококковая инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по заболеваемости гонококковой инфекцией, в мире ежегодно выявляется около 60 миллионов случаев заболевания (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; World Health Organization, 2012). В Российской Федерации, начиная с 2001 года, отмечается снижение заболеваемости гонококковой инфекцией, однако ее показатели продолжают оставаться высокими, составляя 29,8 случаев на 100 000 населения (Кубанова А.А., 2014).

В отдельных субъектах Российской Федерации уровень заболеваемости гонококковой инфекцией превышает таковой в стране в целом, что может зависеть от географических особенностей региона и социального состава населения. Однако наибольшее влияние на показатели заболеваемости оказывает организация лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий в субъекте, в том числе стандартизация диагностики и терапии заболевания и своевременное выявление и обследование лиц из эпидемиологически значимых групп риска.

Следует отметить, что в течение последнего десятилетия наблюдается изменение клинической картины гонококковой инфекции, что во многом связано с широким распространением нетрадиционных форм половых контактов и рискованного сексуального поведения, а также с нерациональным применением антибактериальных препаратов. У большинства больных регистрируются бессимптомные формы заболевания, имеющие высокую эпидемиологическую значимость в распространении инфекции (Toyer AL et al., 2012; Lewis DA, Chirwa TF, 2012; Sanders EJ et al., 2014).

Одной из основных причин, способствующих высокой заболеваемости гонококковой инфекцией, является резистентность возбудителя, *N.gonorrhoeae*, к применяемым больными антимикробным препаратам (АМП). Инфицирование штаммами *N. gonorrhoeae*, устойчивыми к АМП, не позволяет достичь эрадикации возбудителя и может способствовать развитию осложненных форм заболевания, приводящих к нарушению репродуктивной функции.

К мерам контроля над распространением устойчивых к АМП штаммов *N. gonorrhoeae* относятся программы мониторинга антибиотикорезистентности возбудителя, одной из которых является RU-GASP (The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme), реализуемая с 2002 года Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии Минздрава России (Кубанова А.А. и соавт., 2010). Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты выбора для терапии гонококковой инфекции должны быть эффективны в отношении как минимум 95% штаммов, выделяемых в предполагаемом регионе инфицирования больного. В связи с этим актуальным является учет данных антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* и разработка рекомендаций по терапии гонококковой инфекции в конкретном субъекте

Российской Федерации, т.к. штаммы возбудителя, распространенные в определенном регионе, могут иметь свои индивидуальные биологические свойства. К числу современных инструментов изучения биологических свойств инфекционных агентов относятся молекулярные методики типирования микроорганизмов, основанные на методе ПЦР и секвенировании (Nigel J Saunders et al., 2007; Wing-Wai Wong et al., 2008).

Архангельская область является одним из крупнейших регионов Северо-запада России, входит в состав Северо-Западного федерального округа и характеризуется такими социально-демографическими особенностями, как низкая плотность населения наряду со значительной протяженностью территории, высокий уровень безработицы и высокая доля населения с доходом ниже установленного прожиточного минимума. В настоящее время уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области значительно превышает показатели в Российской Федерации и в Северо-Западном федеральном округе, что требует совершенствования существующих и создания новых систем контроля над распространением заболевания на территории субъекта.

Цель исследования: разработка и оценка эффективности внедрения лечебно-диагностических и профилактических мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области с учетом эпидемиологических особенностей и клинического течения заболевания, антибактериальной чувствительности и молекулярно-генетических характеристик штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории субъекта.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области в период с 2001 по 2011 годы.
2. Изучить клинические проявления гонококковой инфекции у больных в Архангельской области.
3. Определить антибактериальную чувствительность и молекулярно-генетические характеристики штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области.
4. Разработать комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области и оценить результаты его внедрения.

Научная новизна результатов исследования

Установлено, что в период 2001-2011 годов уровень заболеваемости гонококковой инфекцией взрослых лиц и подростков в Архангельской области превышал аналогичные показатели в Российской Федерации и в Северо-Западном федеральном округе, при этом определены территории субъекта, в которых на протяжении изучаемого периода регистрировалась наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация (от 69,6 случаев до 149,7 случаев заболевания на 100 000 населения).

Изучено клиническое течение гонококковой инфекции у больных в Архангельской области и продемонстрировано достоверно более частое

выявление в структуре заболевания неосложненных форм (98,3%), характеризующихся бессимптомным и малосимптомным течением инфекционного процесса (65,9%), по сравнению с осложненными формами (1,7%) ($p \leq 0,05$).

Впервые изучены биологические особенности *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2006-2011 годах, и выявлено достоверно большее число штаммов возбудителя с наличием признаков формирования резистентности к препарату выбора для терапии заболевания – цефтриаксону, чем в Российской Федерации (МПК выше 0,032 мкг/мл - у 12% и 6,7% штаммов соответственно), а также высокая частота распространения мультирезистентных штаммов (от 40,0% до 57,1% за исследуемый период) на территории субъекта.

Впервые выявлены сиквенс-типы штаммов *N.gonorrhoeae*, характерные только для Архангельской области (№№ 343, 5042, 1523, 1152, 387, 6238, 5825, 6234), что позволяет идентифицировать лиц, заразившихся гонококковой инфекцией в данном субъекте, и определять эпидемиологические пути распространения заболевания.

Впервые на основании системного подхода, включающего анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в районах Архангельской области, выявление эпидемиологически значимых групп риска, изучение клинических проявлений заболевания и определение показателей антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, разработаны региональные клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией и комплекс мероприятий по предупреждению распространения заболевания на территории Архангельской области.

Практическая значимость

На основании результатов проведенных исследований разработаны, научно обоснованы и внедрены в практическое здравоохранение региональные клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией в Архангельской области.

Разработан комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области, который был включен в ведомственную целевую Программу «Приоритетные социально значимые мероприятия в сфере здравоохранения на 2012 - 2014 годы».

Внедрение результатов в практику

Региональные клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией и комплекс мероприятий по предупреждению распространения заболевания на территории Архангельской области внедрены в практику работы медицинских организаций Архангельской области (ГБУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер», 7 городских больниц и 9 центральных районных больниц Архангельской области) и Ненецкого Автономного Округа (ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница»).

Материалы диссертации используются в учебном процессе на циклах общего и тематического усовершенствования и подготовки клинических ординаторов кафедры семейной медицины (курс дерматовенерологии) ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск).

Основные положения, выносимые на защиту

I положение. Распространенность гонококковой инфекции в Архангельской области является актуальной проблемой вследствие высоких показателей заболеваемости. Неравномерное распределение заболеваемости и неодинаковые темпы ее снижения в отдельных районах субъекта определяют необходимость стандартизации диагностики и терапии гонококковой инфекции в Архангельской области.

II положение. Преобладание бессимптомных и малосимптомных форм заболевания в структуре гонококковой инфекции является одной из основных причин несвоевременного обращения инфицированных лиц за медицинской помощью. С целью повышения выявляемости гонококковой инфекции необходимо проведение скрининговых обследований эпидемиологически значимых групп риска – подростков и лиц мужского пола в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в районах Архангельской области с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, выявление и обследование их половых партнеров, а также внедрение высокочувствительных методов диагностики гонококковой инфекции в районах субъекта.

III положение. Актуальность мониторинга за уровнем антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* на территории Архангельской области обусловлена наличием признаков формирования резистентности возбудителя к цефтриаксону и высоким процентом мультирезистентных штаммов, выделенных от больных гонококковой инфекцией в субъекте.

IV положение. Разработка и внедрение региональных клинических рекомендаций, стандартов медицинской помощи и комплекса мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области позволили улучшить выявляемость и снизить уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в субъекте, предотвратить распространение штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину и азитромицину, и штаммов с наличием признаков формирования резистентности к цефтриаксону, а также снизить количество мультирезистентных штаммов возбудителя.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на:

1. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания дерматовенерологической помощи в Архангельской области», г. Архангельск, 2010 г.
2. XII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 2012 г.

3. V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов, г. Казань, 2013 г.
4. XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 2014 г.

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 4 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведено изучение баз данных научных статей и медицинских ресурсов по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности по заболеваемости гонококковой инфекцией населения Российской Федерации и Архангельской области; изучены гендерные, возрастные, социальные и клинические характеристики больных гонококковой инфекцией, обратившихся в медицинские организации Архангельской области в период 2001–2011 годов.

Автором проведен контроль над выполнением лабораторных исследований для верификации диагноза гонококковой инфекции и назначением антибактериальной терапии заболевания; организован сбор образцов биологического материала от инфицированных лиц.

Автором проанализированы результаты изучения антибиотикочувствительности штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории Архангельской области, и научно обоснован выбор препаратов для лечения гонококковой инфекции. Проведен сравнительный анализ результатов молекулярно-генетических исследований штаммов *N. gonorrhoeae* в Архангельской области и в Российской Федерации и выявлены молекулярные особенности штаммов *N. gonorrhoeae*, распространенных на территории субъекта.

Автором на основании результатов проведенных исследований разработаны проекты региональных клинических рекомендаций, стандартов медицинской помощи больным гонококковой инфекцией и комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует научной специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни и областям исследования: п.2, п.4, п.5.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание методов исследования, четыре главы, содержащие результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, заключение, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 20 рисунками. Список литературы содержит 121 источник, в том числе 31 отечественного и 90 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Анализ показателей заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области и Российской Федерации проведен на основании статистических сборников и материалов «Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений», данных статистической отчетности по заболеваемости ИППП в Архангельской области (статистических отчетных форм: №34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем и заразными кожными болезнями», №9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем и заразными кожными болезнями», утвержденной Приказом Росстата от 29.12.2011 № 520 (ред. от 14.01.2013); №089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом: сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза, герпеса уrogenитального, аногенитальными бородавками, микроспории, фавуса, трихофитии, микоза стоп, чесотки», утвержденной приказом Минздрава России от 12.08.03 № 403).

Темпы изменения показателей заболеваемости рассчитывали как относительную разницу заболеваемости изучаемого года к заболеваемости предшествующего года (лет) по формуле:

$$\begin{array}{l} \text{Темп роста (снижения)} \\ \text{показателя} \\ \text{заболеваемости} \end{array} = \frac{\text{Показатель заболеваемости изучаемого года} - \text{Показатель заболеваемости предшествующего года}}{\text{Показатель заболеваемости предшествующего года}} \times 100$$

С целью изучения гендерных, возрастных, социальных характеристик больных гонококковой инфекцией и клинических проявлений заболевания был проведен анализ 18637 историй болезни пациентов с гонококковой инфекцией (14502 мужчин и 4135 женщин), обследованных в медицинских организациях Архангельской области в период 2001–2013 гг.

Критерием исключения из исследования являлось выявление у пациентов других инфекций, передаваемых половым путем.

Верификация диагноза гонококковой инфекции проводилась на основании результатов бактериоскопического и культурального исследований.

Изучение чувствительности 260 штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в период 2006–2013 годов, было проведено к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину, азитромицину, цефтриаксону. Определение чувствительности штаммов проводилось методом серийных разведений в агаре с оценкой результатов определения чувствительности в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) и EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (таблица 1).

Таблица 1.

Значения минимальной подавляющей концентрации антимикробных препаратов для характеристики чувствительных (S), умеренно-резистентных (I) и резистентных (R) штаммов *N. gonorrhoeae* (мкг/мл)

Антимикробный препарат	Чувствительные штаммы (S)	Нечувствительные штаммы	
		Умеренно – резистентные (I)	Резистентные штаммы (R)
Пенициллин	≤ 0,06	0,12 – 1	≥ 2
Тетрациклин	≤ 0,25	0,5 – 1	≥ 2
Ципрофлоксацин	≤ 0,06	0,12 – 0,5	≥ 1
Спектиномицин	≤ 32	64	≥ 128
Цефтриаксон	≤ 0,25	-	-
Азитромицин	≤ 0,25	≥ 0,5	

С использованием методов молекулярной эпидемиологии изучен 51 штамм *N. gonorrhoeae*: молекулярное типирование проводилось методом секвенирования с определением индивидуальной характеристики штамма - сиквенс-типа; нуклеотидная последовательность генов *por* и *tbp* *N. gonorrhoeae* определялась методом NG-MAST. Филогенетический анализ 48 штаммов осуществлялся с построением дендрограммы.

Для статистической обработки данных использовалось сравнение показателей по количественным ($M \pm m$; p) и качественным (частота встречаемости признака в %, средняя ошибка относительных величин) признакам; достоверность отличий между качественными признаками оценивалась также с применением четырехпольной таблицы, с расчетом показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и коэффициента χ^2 . Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере в системе Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ динамики заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области за период с 2001 года по 2011 год

За исследуемый период было установлено значительное снижение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией как в Архангельской области (с 174,1 до 78,9 случаев на 100000 населения), так и в Северо-Западном федеральном округе (с 138,3 до 41,1 случаев на 100000 населения) и в Российской Федерации (с 129,7 до 45,4 случаев на 100000 населения). Вместе с тем, на протяжении всего анализируемого периода уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области превышал таковой как в федеральном округе, так и в среднем по России, а темпы снижения показателей заболеваемости в субъекте были несколько ниже - 54,7%, 70,3% и 65,0% соответственно. В 2011 году показатель заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области превышал показатели в Северо-Западном федеральном округе в 1,9 раза и в Российской Федерации – в 1,7 раза (рис. 1).

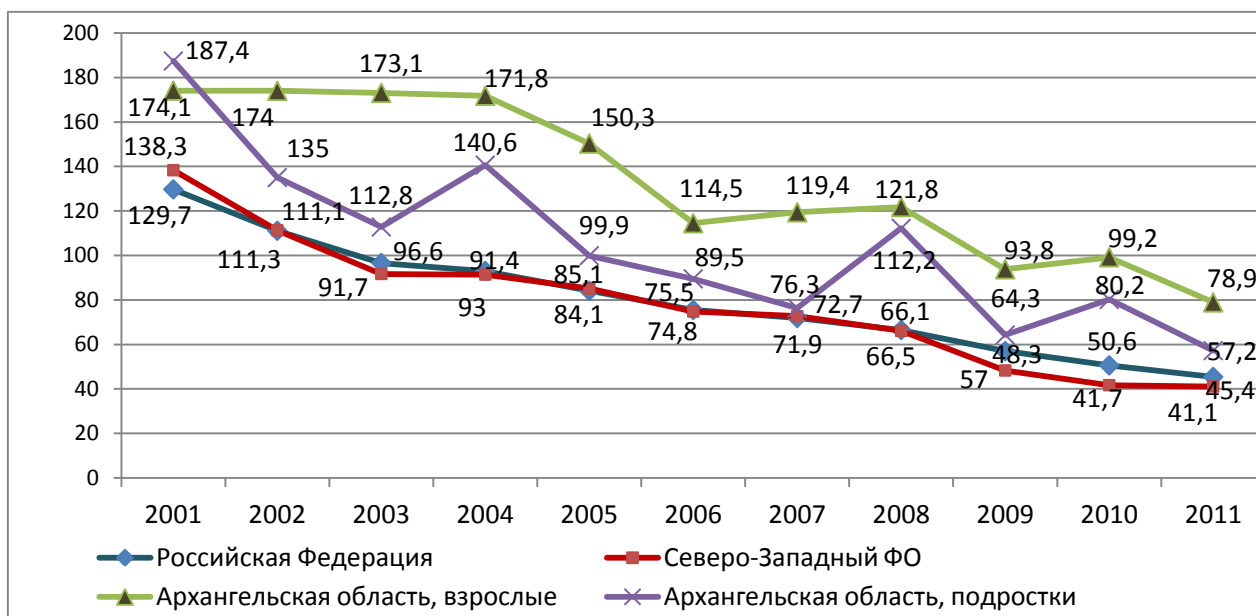


Рисунок 1. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации в 2001 – 2011 гг. (случаев на 100 000 населения).

Уровень заболеваемости гонококковой инфекцией среди подростков в возрасте 15-17 лет в Архангельской области также в 2001-2011 годах превышал среднероссийские показатели и показатели по Северо-Западному федеральному округу: в 2011 году было зарегистрировано 57,2 случая, 32,5 случая и 32,5 случая заболевания на 100000 населения соответственно.

Наряду с высокими показателями заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области было установлено неравномерное распределение распространенности заболевания в различных районах субъекта.

Так, на протяжении исследуемого периода наиболее высокий уровень заболеваемости регистрировался в г. Северодвинске (в 2011 году - 149,7 случаев на 100 000 населения), в г. Архангельске (в 2011 году - 101,5 случаев на 100 000 населения), в Ненецком автономном округе (в 2011 году - 97,4 случая на 100 000 населения), Каргопольском районе (в 2011 году - 76,3 случаев на 100 000 населения), г. Котлас (в 2011 году - 73,5 случаев на 100 000 населения) и ряде других.

В тоже время в других районах Архангельской области уровень заболеваемости гонококковой инфекцией был значительно ниже среднероссийского: в Онежском районе (2,8 случаев на 100 000 населения), Мезенском (9,7 случаев на 100 000 населения), Коношском (15,4 случаев на 100 000 населения), Холмогорском (16,0 случаев на 100 000 населения) и Вилегорском (18,0 случаев на 100 000 населения) районах (рис.2).

Таким образом, показатели заболеваемости гонококковой инфекцией, как у взрослого населения, так и у подростков Архангельской области значительно превышали аналогичные показатели в Российской Федерации и Северо-Западном федеральном округе и характеризовались неравномерным распределением в районах субъекта.

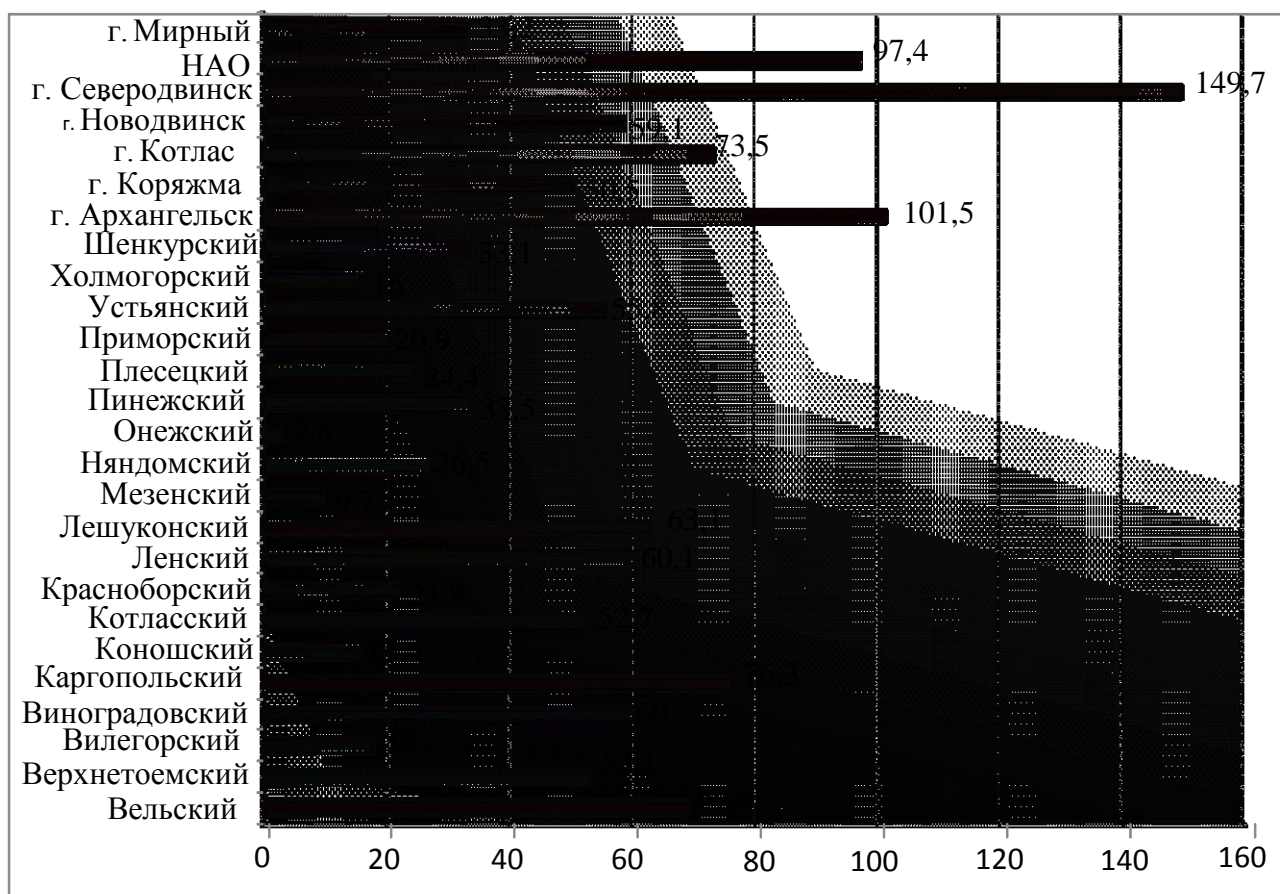


Рисунок 2. Заболеваемость гонококковой инфекцией в районах Архангельской области в 2011 году (случаев на 100000 населения).

Половозрастная и клиническая характеристика больных гонококковой инфекцией

При изучении возрастных характеристик больных гонококковой инфекцией было установлено, что как среди мужчин, так и среди женщин преобладали лица в возрасте от 20 до 30 лет (61,6% и 52,5% соответственно) (рис. 3).

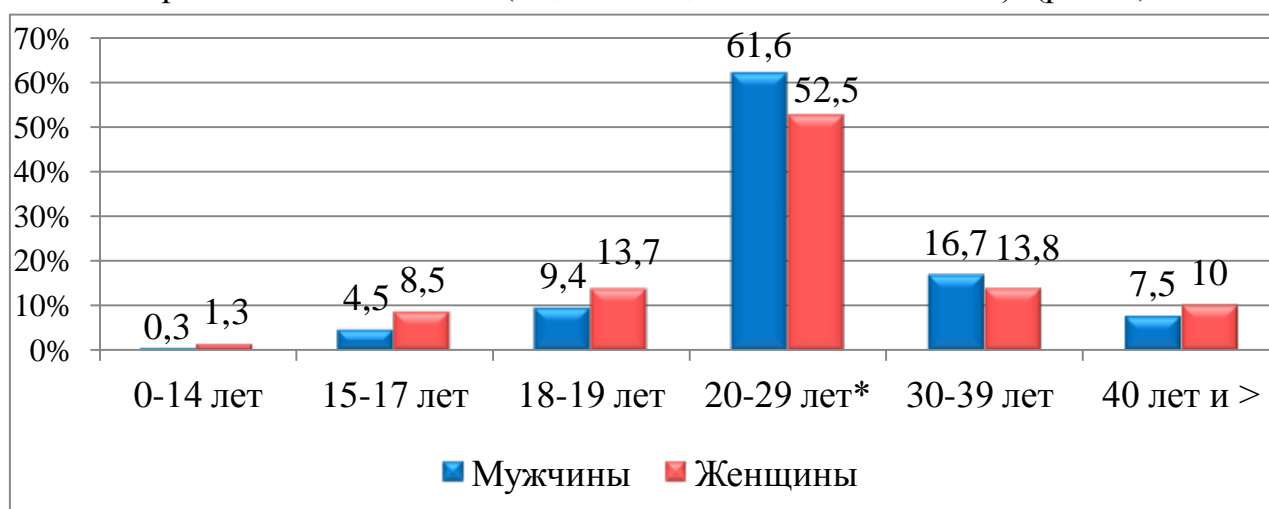


Рисунок 3. Возрастная и гендерная структура больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2001-2011 гг. (%), * $p \leq 0,05$.

При анализе гендерного распределения больных гонококковой инфекцией выявлено, что за исследуемый период число зарегистрированных случаев заболевания среди мужчин было в 2,9-4,4 раза выше, чем среди женщин, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности мероприятий по выявлению и обследованию половых партнеров инфицированных лиц, а также быть следствием применения низкокчувствительных методов идентификации возбудителя заболевания (микроскопического метода), особенно при исследовании цервикальных проб (рис. 4).



Рисунок 4. Заболеваемость гонококковой инфекцией среди лиц мужского и женского пола в Архангельской области в 2001 – 2011 гг. (абс.), * $p \leq 0,05$.

По результатам изучения субъективных проявлений заболевания у пациентов установлено, что на момент обследования 1883 (10,1%) больных гонококковой инфекцией не предъявляли жалоб со стороны мочеполовой системы или обратились за медицинской помощью с наличием симптомов, не характерных для гонококковой инфекции (высыпания на половых органах, выделения из половых путей творожистого характера и т.д.).

У большинства больных (18317; 98,3%) гонококковая инфекция протекала в неосложненной форме (уретрит и/или цервицит), осложненные формы заболевания были зарегистрированы только у 320 (1,7%) больных: у 190 (1,3%) мужчин и 130 (3,1%) женщин ($p \leq 0,05$).

У 10214 (55,8%) больных неосложненными формами гонококковой инфекции отмечалось малосимптомное течение заболевания: жалобы на наличие скудных или умеренных выделений слизисто-гнойного характера из половых путей предъявляли 8183 (44,7%) пациента, на дискомфорт при мочеиспускании – 5121 (27,9%) пациент, на незначительный зуд и/или жжение в области половых органов - 2119 (11,6%) пациентов, на умеренную болезненность во время или после полового контакта - 1075 (5,9%) пациентов.

Выраженная клиническая симптоматика регистрировалась у 6220 (33,9%) больных неосложненными формами гонококковой инфекции: обильные гнойные выделения из половых путей отмечали 4619 (25,2%) пациентов, рези и боль при мочеиспускании – 2198 (12,0%) пациентов, боль в нижней части живота, промежности – 212 (1,2%) пациентов.

Согласно результатам объективного обследования, у 12657 (69,1%) пациентов были выявлены клинические признаки уретрита: патологические выделения из уретры – у 11114 (60,7%) пациентов, гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия уретры – у 8920 (48,7%) пациентов. Патологические выделения из уретры носили слизисто-гнойный и гнойный характер – у 8731 (47,7%) и 2383 (13,0%) обследованных соответственно.

По данным физикального обследования женщин, клинические признаки цервицита - гиперемия и кровоточивость слизистой оболочки шейки матки регистрировались у 2820 (68,2%) и 1131 (27,3%) больных соответственно, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала – у 2456 (59,4%) больных.

Лейкоцитоз в биологическом материале, полученном из уретры, определялся у 12989 (70,9%) больных неосложненными формами гонококковой инфекции, в биологическом материале, полученном из цервикального канала - у 3561 (88,9%) больных.

У 167 (87,9%) мужчин с осложненными формами гонококковой инфекции был диагностирован простатит: у 163 (85,8%) больных при пальпаторном исследовании отмечалась болезненность предстательной железы, у 97 (51,0%) - изменение консистенции и у 46 (24,2%) больных - увеличение размеров предстательной железы. У 23 (12,1%) мужчин осложненная гонококковая инфекция протекала в форме орхоэпидидимита.

У 128 (98,5%) женщин с осложненными формами гонококковой инфекции был диагностирован сальпингоофорит (болезненность при пальпации в проекции яичников и маточных труб определялась у 102 (78,5%) больных, увеличение размеров яичников и маточных труб и их ограниченная подвижность – у 99 (76,1%) и 78 (60,0%) больных соответственно), у 2 (1,5%) – эндометрит.

Диагнозы осложненных форм гонококковой инфекции были подтверждены результатами ультразвукового исследования.

У 2087 (11,2%) обследованных пациентов объективные клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса мочеполовых органов отсутствовали.

Таким образом, в структуре гонококковой инфекции у больных Архангельской области установлено преобладание неосложненных форм заболевания, характеризующихся малосимптомным или бессимптомным течением воспалительного процесса, что является одной из причин низкой обращаемости больных за медицинской помощью. Для повышения выявляемости заболевания представляется необходимым проведение скрининговых обследований эпидемиологически значимых групп риска, выявление и обследование их половых партнеров, а также внедрение высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции в практическую деятельность медицинских организаций на территории субъекта.

Результаты изучения антибактериальной чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae* в Архангельской области

Согласно результатам определения антибактериальной чувствительности возбудителя гонококковой инфекции за период 2006 – 2011 гг. было установлено, что на территории Архангельской области регистрировался высокий процент штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину (в 2006 г. - 61,9%; в 2007 г. – 54,3%; в 2008 г. – 50,0%; в 2009 г. – 31,2%; в 2010 г. – 42,3%; в 2011 г. – 44,0%), тетрациклину (в 2006 г. - 57,1%; в 2007 г. – 54,3%; в 2008 г. – 54,0%; в 2009 г. – 6,2%; в 2010 г. – 26,9%; в 2011 г. – 58,0%) и ципрофлоксацину (в 2006 г. - 14,3%; в 2007 г. – 41,3%; в 2008 г. – 8,0%; в 2009 г. – 6,2%; в 2010 г. – 19,2%; в 2011 г. – 36,0%). Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к альтернативным препаратам для лечения гонококковой инфекции - спектиномицину и азитромицину, за исследуемый период возрос с 4,8% до 18,0% и с 6,0% до 16,0% соответственно.

Кроме того, был выявлен высокий процент мультирезистентных штаммов возбудителя, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области: в 2006 г. – 57,1% от выделенных изолятов, в 2007 г. – 43,5%, в 2008 г. – 40,0%, в 2009 г. – 43,7%, в 2010 г. – 50,0%, в 2011 г. – 52% от выделенных изолятов.

Штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к цефтриаксону, на территории Архангельской области зарегистрировано не было. Однако сопоставление значений МПК цефтриаксона в отношении выделенных в субъекте штаммов *N. gonorrhoeae*, и штаммов, полученных ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России из различных территорий Российской Федерации, показало, что в 2011 году в Архангельской области число изолятов возбудителя со значениями МПК цефтриаксона выше 0,032 мкг/мл («микробиологическая» точка, позволяющая дифференцировать «дикие» штаммы от «мутантных» <http://mic.eucast.org/Eucast2/>) было в 1,8 раз больше, чем в Российской Федерации в целом (12% и 6,7% соответственно) (рис. 5).

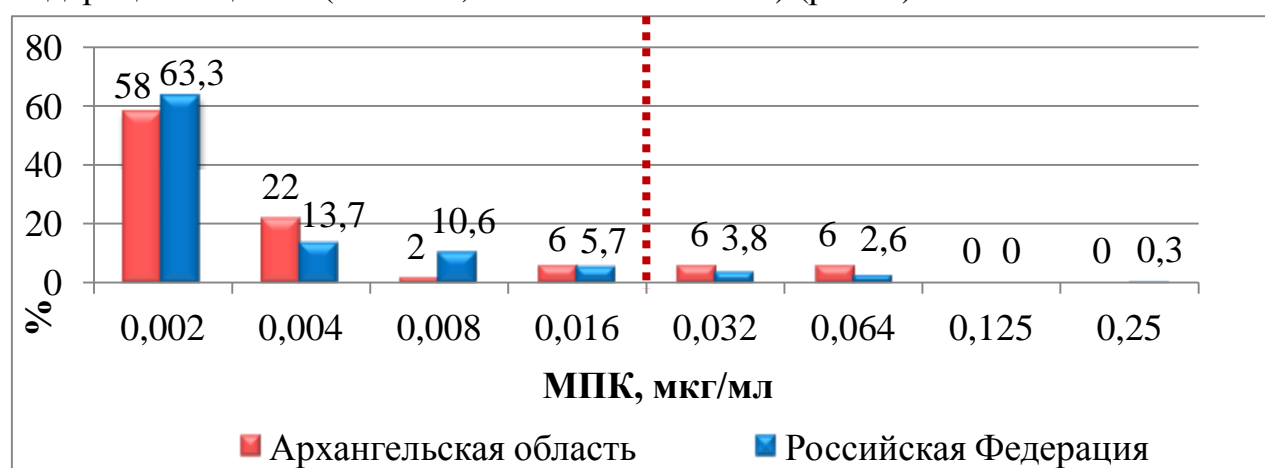


Рисунок 5. Значения МПК цефтриаксона штаммов *N. gonorrhoeae* в Архангельской области и Российской Федерации, 2011 г (%).

В связи с высокими показателями резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину и азитромицину, данные препараты были исключены из схем терапии гонококковой инфекции в Архангельской области. Препаратами выбора для лечения заболевания являлись цефалоспорины III поколения, к которым сохраняли чувствительность все штаммы *N.gonorrhoeae*, полученные от больных. Однако с учетом появления признаков формирующейся устойчивости *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону на территории области, была разработана дополнительная система мер, направленных на предотвращение распространения резистентных к цефалоспорином III поколения штаммов возбудителя.

Молекулярно-генетические особенности штаммов N. gonorrhoeae в Архангельской области

С использованием методов молекулярной эпидемиологии (NG-MAST, филогенетический анализ) было проведено исследование 48 штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных от больных гонококковой инфекцией в 2011 году, по результатам которого выявлена гетерогенность выборки штаммов, распространенных на территории Архангельской области (преобладание единичных сиквенс-типов штаммов *N.gonorrhoeae* - 72,4%).

Филогенетический анализ штаммов *N. gonorrhoeae* позволил выявить 2 крупных кластера (кластеры I, IV), которые подразделялись на субкластеры (1-й – на субкластеры А, В, С, D, I, F; 2-й – на субкластеры А, В, С, D, I), а также 2 более мелких кластера (кластеры II и III, каждый из которых включал по 2 субкластера); все кластеры эволюционно были незначительно удалены друг от друга (эволюционное расстояние 0,01), что свидетельствовало о высокой скорости генетической изменчивости штаммов *N. gonorrhoeae*.

В крупных кластерах, на которые подразделялись все штаммы *N. gonorrhoeae*, выявлялись сиквенс-типы штаммов, полученных из разных районов Архангельской области, а также субкластеры, сформированные сиквенс-типами, которые были распространены в географически близких территориях Архангельской области, например, сиквенс-типы №№ 1523, 5742 (Архангельск), 5042 (Северодвинск), что свидетельствовало об активном обмене штаммами *N. gonorrhoeae* между территориями области.

Также был установлен ряд сиквенс-типов *N.gonorrhoeae* (№№ 228, 285, 807, 1241, 2633), распространенных не только на других территориях Российской Федерации (в Центральном, Южном, Приволжском, Северо-Кавказском, Сибирском, Уральском федеральных округах), но и в других странах мира (в Греции, Великобритании, Германии, Франции), что указывало на возможность интродукции данных штаммов из других регионов России и из-за рубежа вследствие активной миграции населения.

Наряду с этим на территории Архангельской области были зарегистрированы штаммы *N.gonorrhoeae* (26; 51%), не встречающиеся на других территориях (№№ 343, 5042, 1523, 1152, 387, 6238, 5825, 6234) (рис. 6).

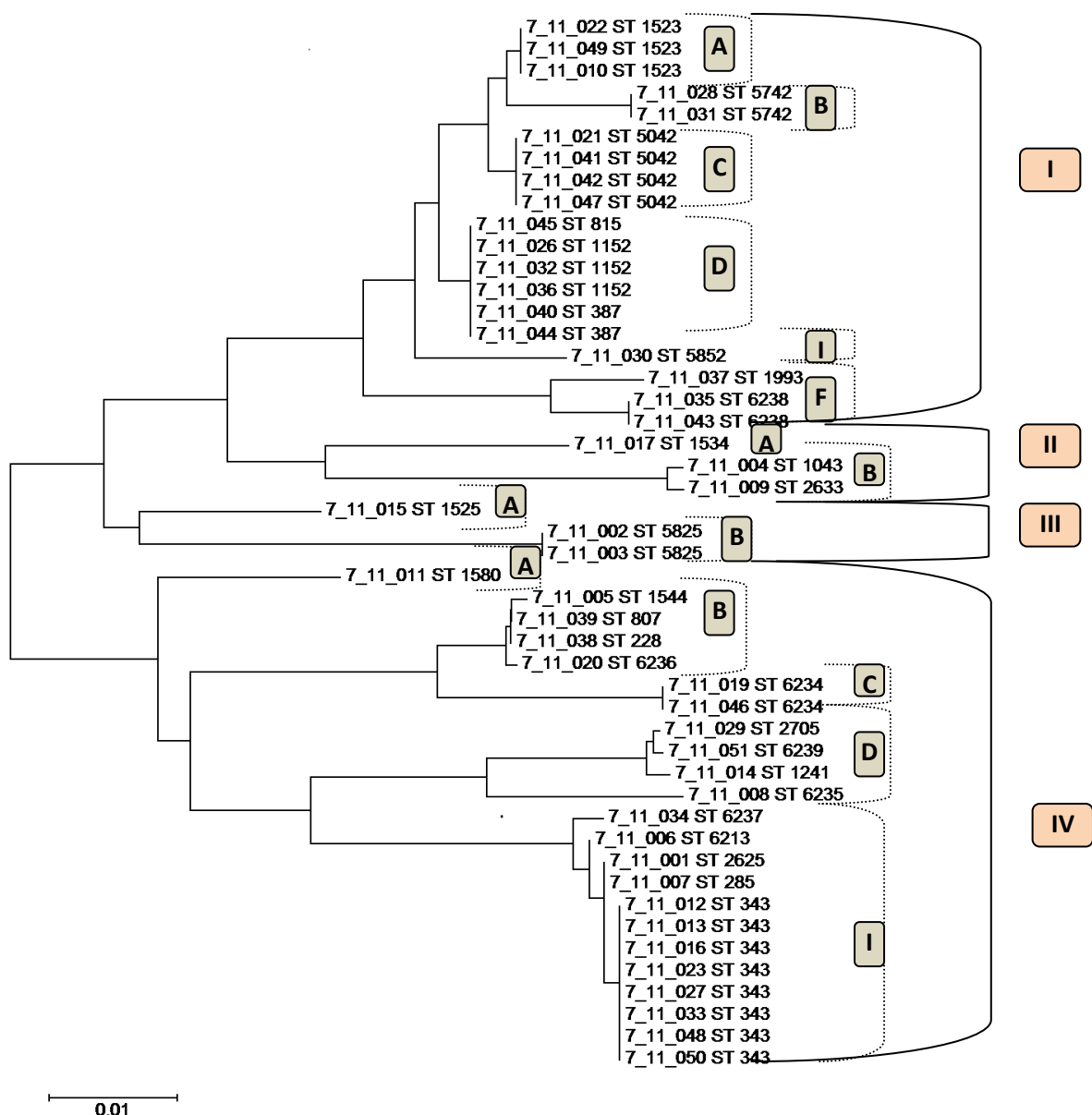


Рисунок 6. Дендрограмма штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области, 2011 г.

В целях выявления возможной взаимосвязи между молекулярными типами *N. gonorrhoeae* и показателями антибиотикорезистентности был проведен анализ ассоциаций между принадлежностью штаммов *N. gonorrhoeae* к тому или иному кластеру и наличием мультирезистентности. В результате проведенного анализа была установлена относительно невысокая частота выявления мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в кластерах I-III, объединявших 25 штаммов *N. gonorrhoeae* (16,0%; 4/25) и довольно высокая частота регистрации мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в кластере IV, в состав которого входило 23 штамма *N. gonorrhoeae* (43,5%; 10/23) (таблица 2).

Ассоциации между молекулярными типами *N. gonorrhoeae* и показателями антибиотикорезистентности

Частота выявления мультирезистентных штаммов <i>N. gonorrhoeae</i>	Кластеры	
	I-III	IV
	16,0% (4/25)	43,5% (10/23)
	I-III + IV (субкластеры A-D)	IV субкластер I:
13,8% (5/36)	75% (9/12)	

Разница в частоте выявления мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в данных группах штаммов была статистически достоверной ($p=0,036$).

Обращало на себя внимание, что среди мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*, входивших в состав субкластера I кластера IV, регистрировались эволюционно близкие сиквенс-типы: №№ 343, 285, 2625, 6237.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что принадлежность штаммов *N. gonorrhoeae* к конкретному сиквенс-типу, определенная с использованием молекулярных методов, может являться дополнительным молекулярным маркером мультирезистентности возбудителя.

Разработка и оценка эффективности внедрения комплекса мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области

С учетом результатов настоящего исследования был разработан комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области, включающий:

- организацию скрининговых обследований лиц из групп риска в отношении инфицирования и распространения заболевания (подростков, лиц мужского пола в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в эпидемиологически неблагополучных районах Архангельской области) и их половых партнеров вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов воспалительного процесса;
- разработку и внедрение региональных клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи больным гонококковой инфекцией с учетом данных антибактериальной чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области;
- организацию сбора и доставки биологического материала от больных из медицинских организаций Архангельской области и проведение на регулярной основе мониторинга чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам;
- разработку и внедрение системы мер по предупреждению распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином III поколения:

осуществление учета и проведение анализа клинических случаев неудач терапии больных гонококковой инфекцией цефтриаксоном и другими препаратами группы цефалоспоринов III поколения, повторное определение чувствительности возбудителя к АМП у пациентов с отсутствием эффекта лечения цефалоспоринами III поколения и молекулярный анализ антибиотикорезистентных штаммов.

Для оценки результатов внедрения разработанного комплекса мероприятий было проведено изучение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2012 и 2013 годах и анализ показателей резистентности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

Согласно полученным данным, в 2012 году в Архангельской области был отмечен незначительный рост заболеваемости гонококковой инфекцией (на 4,7%) в сравнении с 2011 годом (с 78,9 случаев до 82,8 случаев на 100000 населения), что было обусловлено проведением скрининговых обследований лиц из групп риска и повышением выявляемости заболевания. Однако в 2013 году в субъекте было установлено снижение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией в сравнении с 2012 годом на 18,2% среди взрослого населения (до 67,7 случаев на 100 000 населения) и на 31,2% среди подростков (до 52,9 случаев на 100 000 населения).

Анализ результатов изучения уровня антибиотикочувствительности *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных в Архангельской области в 2013 году, вновь продемонстрировал высокий процент штаммов возбудителя, резистентных к пенициллину и тетрациклину - 43,1% и 45% соответственно. Однако была установлена выраженная тенденция к снижению количества штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к ципрофлоксацину – с 36,0% до 15,7% от выделенных изолятов. Кроме того, в 2013 году в Архангельской области не было зарегистрировано штаммов *N.gonorrhoeae*, резистентных к спектиномицину, азитромицину и цефтриаксону, а также было отмечено существенное снижение количества мультирезистентных штаммов (с 52,0% до 31,4% от выделенных изолятов) (рис. 7).

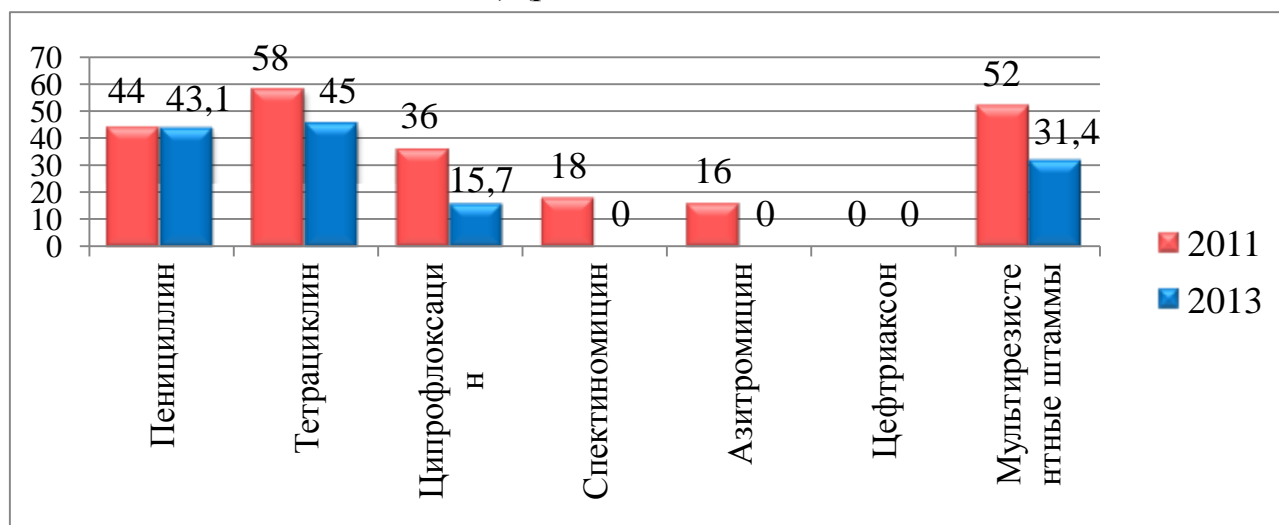


Рисунок 7. Показатели чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области в 2011 г. и 2013 г. (%)

В целом уровень резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам в субъекте в 2013 году был ниже, чем в Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации (рис. 8).

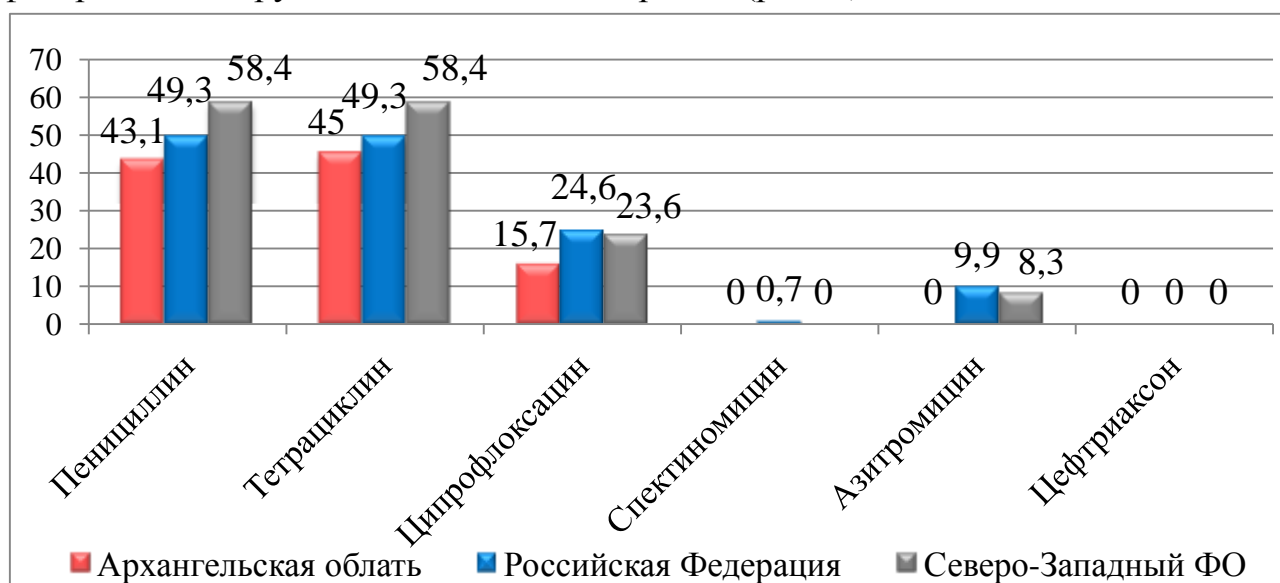


Рисунок 8. Штаммы *N.gonorrhoeae*, не чувствительные к антимикробным препаратам, в Архангельской области, Российской Федерации и Северо-Западном федеральном округе, 2013 г. (%)

Наиболее важным следствием проведенных мероприятий являлось отсутствие выявления в 2013 году на территории Архангельской области штаммов *N.gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью к препарату выбора - цефтриаксону (штаммов со значениями МПК выше 0,032 мкг/мл) (рис. 9).

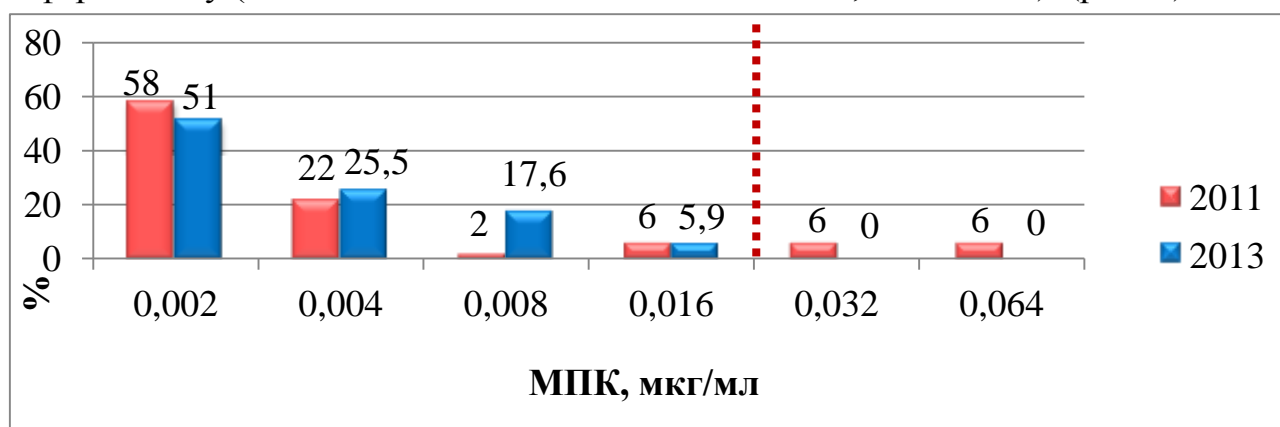


Рисунок 9. Значения МПК цефтриаксона штаммов *N.gonorrhoeae* в Архангельской области в 2011 г. и 2013 г. (%)

Таким образом, внедрение разработанного комплекса мероприятий позволило предупредить распространение штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину и азитромицину и штаммов с наличием признаков формирования резистентности к цефтриаксону, а также снизить количество мультирезистентных штаммов возбудителя.

ВЫВОДЫ

1. При анализе заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области в период с 2001 по 2011 годы установлены ее более высокие показатели по сравнению с показателями в Российской Федерации (в 1,3-2,0 раза) и Северо-Западном федеральном округе (в 1,2-2,4 раза), выявлено неравномерное распределение заболеваемости между отдельными территориями области (от 2,8 случаев до 149,7 случаев на 100000 населения) и определены эпидемиологически неблагополучные регионы субъекта (г. Северодвинск, г. Архангельск, г. Котлас, Ненецкий автономный округ, Каргопольский, Лешуконский и Вельский районы).
2. Изучены клинические проявления гонококковой инфекции у больных в Архангельской области и установлено преобладание неосложненных форм заболевания (98,3%, $p \leq 0,05$), характеризующихся бессимптомным (10,1%) и малосимптомным (55,8%) течением воспалительного процесса.
3. Определена антибактериальная чувствительность штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2006-2011 годах, и выявлены: высокий уровень резистентности возбудителя к пенициллину (от 31,2% до 61,9%), тетрациклину (от 6,2% до 58,0%), ципрофлоксацину (от 6,2% до 41,3%), рост количества штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину (с 4,8% до 18,0%) и азитромицину (с 6,0% до 16,0%), наличие признаков формирования резистентности к цефтриаксону (12%) и высокая частота распространения мультирезистентных штаммов (40,0% - 57,1%).

Среди выделенных в субъекте штаммов возбудителя гонококковой инфекции определены сиквенс-типы *N. gonorrhoeae*, характерные только для Архангельской области (№№ 343, 5042, 1523, 1152, 387, 6238, 5825, 6234).

4. Разработан комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области, включающий стандартизацию оказания медицинской помощи, проведение скрининговых обследований лиц из групп риска в отношении инфицирования и распространения заболевания и их половых партнеров, внедрение высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции, мониторинг резистентности *N. gonorrhoeae* к АМП и систему мер по предупреждению распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином III поколения.

Внедрение комплекса мероприятий в практическое здравоохранение позволило улучшить выявляемость гонококковой инфекции в Архангельской области, снизить уровень заболеваемости у взрослых лиц и подростков к 2013 году (на 18,2% и 31,2% соответственно), уменьшить количество мультирезистентных штаммов (с 52,0% до 31,4%) и предупредить распространение на территории субъекта штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к препарату выбора (цефтриаксону) и альтернативным препаратам (спектиномицину и азитромицину) для лечения гонококковой инфекции.

Практические рекомендации

Для предупреждения распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области необходимы:

1. Организация скрининговых обследований для выявления гонококковой инфекции в группах риска по инфицированию и распространению заболевания (подростки в возрасте 15-17 лет, лица мужского пола в возрасте от 20 до 30 лет и их половые партнеры), проживающих в эпидемиологически неблагополучных районах области (в городах: Северодвинске, Архангельске, Котласе; в Ненецком автономном округе, в Каргопольском, Лешуконском, Вельском районах).
2. Разработка и ежегодная актуализация региональных стандартов оказания медицинской помощи больным гонококковой инфекцией.
3. Внедрение в практическую деятельность высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции (культурального, молекулярно-биологических).
4. Организация сбора и доставки биологического материала от больных гонококковой инфекцией из медицинских организаций Архангельской области с целью своевременного мониторинга резистентности гонококковой инфекции на территории субъекта.
5. Проведение на регулярной основе мониторинга чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в крупных медицинских организациях области, оказывающих специализированную медицинскую помощь больным гонококковой инфекцией (г.Архангельск, г.Северодвинск и др.).
6. Назначение терапии гонококковой инфекции строго с учетом показателей антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории Архангельской области, лекарственными препаратами, к которым чувствительны не менее 95% штаммов возбудителя.
7. При отсутствии эрадикации *N. gonorrhoeae* после проведенного лечения - обязательное определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам и назначение антибактериальных препаратов других фармакологических групп согласно результатам определения чувствительности выделенных изолятов.
8. Осуществление учета и проведение анализа клинических случаев неудач терапии больных гонококковой инфекцией цефтриаксоном, повторное определение чувствительности возбудителя к АМП у пациентов с отсутствием эффекта лечения цефалоспоридами III поколения и молекулярный анализ антибиотикорезистентных штаммов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Барышков, К.В.** Заболеваемость сифилисом и гонореей в Архангельской области / **К.В. Барышков, Н.В. Фриго** // Тезисы научных работ. XI Всероссийский съезд дерматовенерологов, г. Екатеринбург, 9-12 ноября 2010 г, С.15-16.
2. **Барышков, К.В.** Чувствительность *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области (2005—2011 годы) / **К.В. Барышков, Н.В. Фриго, В.С. Соломка, С.А. Полевщикова** // Тезисы научных работ. XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 26-29 июня 2012 г, С.65-66.
3. **Барышков, К.В.** Эпидемиологические аспекты заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области / **К.В. Барышков, И.Д. Приб, Н.В. Фриго, В.С. Соломка** // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. - №3. – С. 5-16.
4. **Барышков, К.В.** Молекулярный мониторинг и определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам как инструменты контроля над распространением гонококковой инфекции в Архангельской области / **К.В. Барышков, Н.В. Фриго, В.С. Соломка** // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. - №4. – С. 52-62.
5. **Барышков, К.В.** Гонококковая инфекция в Архангельской области: эпидемиологические аспекты заболеваемости / **К.В. Барышков, Н.В. Фриго, В.С. Соломка** // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов, г. Казань, 2013, С. 6-7.
6. Кубанов, А.А. Разработка и оценка эффективности комплекса профилактических мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области / А.А. Кубанов, Н.В. Фриго, **К.В. Барышков, И.Д. Приб** // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №2. – С. 16-25.
7. Рахматулина, М.Р. Особенности клинических проявлений гонококковой инфекции и тактика терапии заболевания с учетом антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae* в Архангельской области / М.Р. Рахматулина, **К.В. Барышков, Н.К. Абудуев** // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №6. – С. 100-106.

Список сокращений и обозначений

АМП – антимикробные препараты

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

Кластер - структурная часть генеральной совокупности, выделяемая при построении графической модель-схемы в виде иерархически разветвленного древа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

NG-MAST – *N. gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing