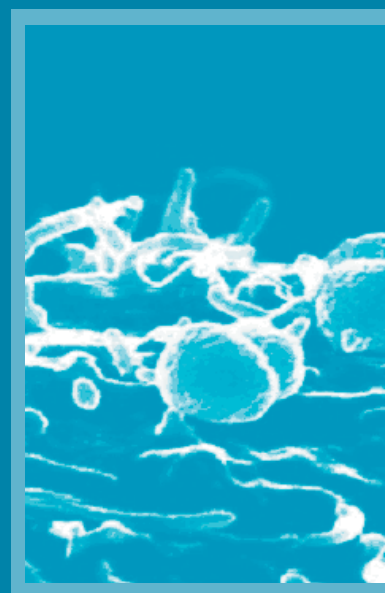
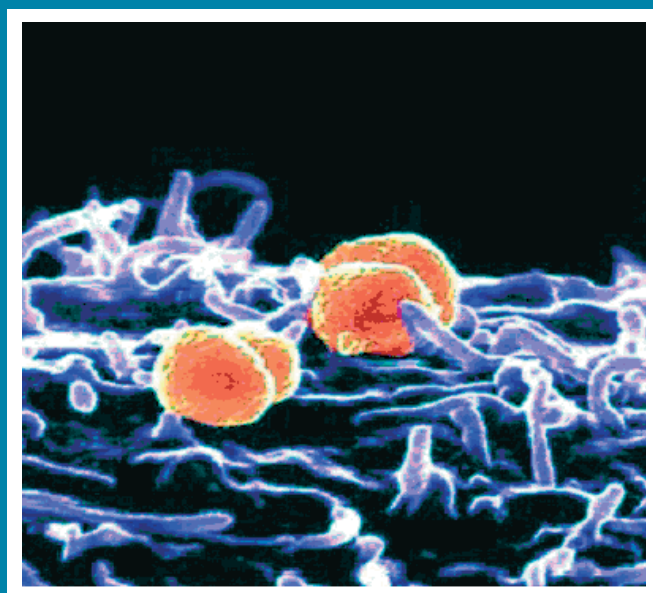


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ»
(ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»)**



**Резистентность возбудителей ИППП
к антибактериальным препаратам
Информационный бюллетень
2008 год**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ»
(ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»)

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ
2008 ГОД**

Москва 2008 г.

УДК 616.97:615.254

ББК 55.81.0

Р34

**Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный
Р34 бюллетень 2008 год.** — М.: ООО «ДЭКС-ПРЕСС», 2008. — 40 с.
ISBN 978-5-9517-0043-8

Информационный бюллетень составлен по результатам выполнения мероприятий подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)» за 2008 год.

Бюллетень подготовлен под руководством академика РАМН, профессора А. А. Кубановой коллективом авторов ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий»: д.м.н. Н. В. Фриго, д.м.н., профессором С. В. Сидоренко, д.м.н. А. А. Кубановым, к.б.н. В. С. Соломкой, н.с. С. А. Полевщиковой, м.н.с. О. С. Нурутдиновой, к.м.н. И. Н. Лесной, к.м.н., доцентом С. В. Ротановым, к.м.н. Н. В. Китаевой, биологом Н. А. Букановым, к.б.н. О. А. Полетаевой, к.х.н. В. В. Лихаревой, н.с. Е. Н. Кухаревой.

УДК 616.97:615.254

ББК 55.81.0

ISBN 978-5-9517-0043-8

© ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008

© Оформление ООО «Дэкс-Пресс», 2008

**Научно-исследовательские и лечебно-профилактические учреждения,
принимаящие участие в мониторинге антибиотикорезистентности
гонококка и бледной трепонемы**

1. ФГУ «Государственный Научный Центр Дерматовенерологии Росмедтехнологий»,
директор, академик РАМН, профессор **Кубанова А. А.**
2. ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии
и иммунопатологии Росмедтехнологий»,
директор, д.м.н., профессор **Кунгуров Н. В.**
3. ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт
Росздрава»,
директор, д.м.н., профессор **Никулин Н. К.**
4. ГУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», г. Санкт-Петербург,
главный врач **Смирнова Т. С.**
5. ГУЗ «Архангельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Приб И. Д.**
6. ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск,
главный врач **Долженицина Н. А.**
7. ГУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи»,
главный врач, к.м.н **Амозов М. Л.**
8. ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Самара,
главный врач, д.м.н, профессор **Шакуров И. Г.**
9. ГУЗ «Ставропольский краевой клинический кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н **Земцов М. А.**
10. ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», г. Владивосток,
главный врач **Искандарова О. В.**
11. ГУЗ «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Тарасова М. А.**
12. ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»,
Республика Татарстан, г. Казань,
главный врач **Минуллин И. К.**
13. ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области»,
главный врач **Кирпичева Н. Н.**
14. ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Беликов А. Н.**
15. ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»,
Республика Чувашия, г. Чебоксары,
главный врач **Чернова Т. А.**
16. ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н. **Сабаев М. И.**
17. ГУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Киселева Л. Ф.**
18. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Удмуртия, г. Ижевск,
главный врач **Мерзляков В. А.**
19. ГУЗ «Астраханский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н. **Думченко В. В.**

20. ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер № 1», г. Пермь,
главный врач **Шарышева О. В.**
21. ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер», Краснодарский край,
главный врач, к.м.н. **Глузмин М. И.**
22. ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер Омской области»,
главный врач, к.м.н. **Новиков Ю. А.**
23. ГУЗ «Читинский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Бердицкая Л. Ю.**
24. Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи, г. Пенза,
главный врач, к.м.н. **Рыбалкин С. Б.**
25. ГУЗ «Калининградский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Букин Ю. К.**
26. ГУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Захарова М. А.**
27. ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Белов Е. Г.**
28. ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной кожно-венерологический
диспансер»,
главный врач **Онипченко В. В.**
29. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Мордовия,
г. Саранск,
главный врач **Калыганов В. В.**
30. ГУЗ «Оренбургский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Карянов В. П.**
31. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Башкортостан, г. Уфа,
главный врач **Латыпов Б. Г.**

Содержание

Термины и условные обозначения	6
Введение	7
1. Анализ заболеваемости гонококковой и сифилитической инфекцией в Российской Федерации	11
2. Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей ИППП	12
2.1. Организация работ по проведению мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей ИППП в 2008 году	13
2.2. Методы исследования	14
2.3. Результаты мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей ИППП (<i>N.gonorrhoeae</i> и <i>T.pallidum</i>)	17
2.3.1. Социально-демографическая характеристика пациентов — источников получения биологического материала, содержащего <i>N.gonorrhoeae</i> и <i>T.pallidum</i> , по данным 2008 года	17
2.3.2. Результаты изучения распространения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам среди гонококков, выделенных от больных в Российской Федерации в целом и в федеральных округах, в 2008 году	19
2.3.2.1. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к β-лактамным антибиотикам (пенициллину, цефтриаксону, цефиксиму) в 2008 году	19
2.3.2.2. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к тетрациклину в 2008 году	20
2.3.2.3. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к ципрофлоксацину в 2008 году	21
2.3.2.4. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к азитромицину в 2008 году	22
2.3.2.5. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к спектиномицину в 2008 году	23
2.4. Результаты сравнительного изучения антибиотикорезистентности <i>N.gonorrhoeae</i> на протяжении 2007—2008 годов и рекомендации по выбору антимикробных препаратов для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации	24
2.5. Результаты изучения <i>N.gonorrhoeae</i> молекулярно-генетическими методами в 2008 году	27
2.6. Результаты изучения молекулярных типов <i>N.gonorrhoeae</i> и распространения генетических детерминант резистентности <i>N.gonorrhoeae</i> на протяжении 2007—2008 годов	29
2.7. Результаты изучения распространения устойчивости <i>T.pallidum</i> к антимикробным препаратам среди клинических изолятов, полученных от больных сифилисом в 2007 и 2008 годах, и рекомендации по выбору препаратов для лечения сифилиса в Российской Федерации	31
Заключение	32
Приложение 1 к Информационному бюллетеню	37

Термины и условные обозначения

АМП — антимикробные препараты.

МПК — минимальная концентрация антимикробного препарата, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма.

Изолят — чистая культура бактерий, выделенная из клинического материала или окружающей среды.

ИППП — инфекции, передающиеся половым путем.

Штамм — единичный изолят или группа изолятов, отличающихся по фенотипическим или генетическим признакам от других изолятов того же вида или рода.

Типирование — фенотипический или генетический анализ изолятов бактерий на уровне вида/подвида, осуществляемый для выявления комплекса характеристик, специфичных для штаммов или клонов.

Дикий тип (wild type) — микроорганизмы, лишенные механизмов устойчивости к конкретному антибактериальному препарату.

Мутантный тип (микробиологически устойчивый) — микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному антибактериальному препарату.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) — Институт клинических и лабораторных стандартов, США.

Por-ген — ген, кодирующий поверхностный белок мембраны *N.gonorrhoeae* порин 1 (PorI), обеспечивающий проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки.

МСМ — мужчины, имеющие сексуальные отношения с мужчинами.

ВВЕДЕНИЕ

В целях стабилизации ситуации с заболеваемостью социально значимыми инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), сложившейся на рубеже XX—XXI веков в Российской Федерации, Правительство Российской Федерации, начиная с 2002 года, утвердило Постановление «О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)» 13 ноября 2001 г., № 790, а в 2007 году — Постановление «О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» № 280. В качестве составной части в обе федеральные целевые программы были включены подпрограммы, направленные на борьбу с распространением инфекций, передаваемых половым путем.

Основной целью выполнения федеральных целевых программ явилось снижение в Российской Федерации заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем.

Государственными заказчиками обеих подпрограмм (далее — программа) — Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Федеральным агентством здравоохранения и социального развития Российской Федерации — в качестве основного исполнителя подпрограмм был определен ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (прежнее название — ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава»).

Актуальность работы по борьбе с распространением ИППП в рамках программы определялась рядом обстоятельств. К моменту начала работы над программой в Российской Федерации отсутствовал системный подход к изучению возможных причин широкой распространенности ИППП и контролю над их распространением. Совершенно не учитывался отмечаемый во всем мире факт возрастания резистентности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам. Исследования антибиотикорезистентности возбудителей ИППП и молекулярных механизмов их развития в России практически не проводились, в связи с чем лечение больным ИППП нередко назначалось эмпирически, без учета чувствительности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам, что обуславливало развитие осложнений ИППП и переход инфекций в хроническую форму.

Одним из наиболее важных разделов работы программ явилась организация системы мониторинга и контроля над распространением ИППП, основной целью создания которой было осуществление мониторинга распространения резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей ИППП и разработка рекомендаций по лечению ИППП.

Работы были начаты по контролю над распространением гонококковой инфекции. Это было обусловлено высоким уровнем заболеваемости гонококковой инфекцией среди населения Российской Федерации, а также широким распространением в разных странах мира резистентности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, применяемым для лечения гонореи.

Необходимым условием создания системы мониторинга распространения резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей ИППП явилось формирование в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» научно-методической базы, обеспечившей проведение микробиологических и молекулярных исследований возбудителей ИППП, подготовку методической документации, регламентирующей стандартность проведения всех этапов исследований и обучение персонала лабораторий специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации, а также разработку рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ИППП. Основой для создания такой базы явился богатый опыт ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в организации работ по предупреждению распространения ИППП на территории Российской Федерации.

Работа по созданию системы мониторинга распространения резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей ИППП проводилась в рамках государственных контрактов, заключенных между Федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию и ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

При методической помощи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в областных кожно-венерологических диспансерах Архангельска, Астрахани, Оренбурга, Пскова, Калининграда, Костромы, Мурманска, Новосибирска, Пензы, Перми, Вологды, Рязани, Самары, Санкт-Петербурга, Читы, краевых кожно-венерологических диспансерах Краснодарского и Приморского краев, республиканских кожно-венерологических диспансерах республик Татарстан, Чувашия, Мордовия, Удмуртия были разработаны и утверждены региональные целевые программы, мероприятия которых соответствовали мероприятиям, запланированным в рамках выполнения федеральных целевых программ «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)» и «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 — 2011 гг.)».

Для выполнения работ в рамках мониторинга антибиотикорезистентности гонококковой инфекции в период с 2002-го по 2004 год в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» на основании анализа существующего российского и международного опыта были разработаны сборники стандартных операционных процедур, в которых описаны способы получения, сохранения и доставки клинического материала от больных гонореей из лечебно-профилактических учреждений в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», методы получения культур возбудителя гонококковой инфекции и проведения видовой идентификации *N.gonorrhoeae*, определения чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

В 2003 году для участия в мониторинге антибиотикорезистентности гонококка были выбраны 5 лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации, соответствовавших «Стандартным требованиям к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП», разработанным в ГНЦД, и подтвердивших готовность выделить необходимые средства на выполнение мероприятий. В 2004 г. число участников мониторинга составило 13, в 2005 году — 24, в 2006-м и 2007-м — 36. Расширение географической и популяционной зон мониторинга позволило, начиная с 2005 года, осуществлять анализ результатов антибиотикорезистентности гонококка на уровне федеральных округов Российской Федерации.

Определение чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в процессе мониторинга проводилось методом серийных разведений в агаре, который был предложен Международным комитетом по клиническим лабораторным стандартам в качестве стандарта при определении чувствительности возбудителя гонореи к антимикробным препаратам. Метод предполагает определение минимальной концентрации антибиотика, подавляющей рост микроорганизма (МПК), с подразделением всех штаммов на 3 основные категории, которые в соответствии с существующими критериями в зависимости от величины, определяемой МПК, подразделялись на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные штаммы.

Помимо изучения антибиотикорезистентности гонококка к АМП микробиологическими методами в рамках мониторинга было впервые в России проведено изучение свойств возбудителя гонореи молекулярно-генетическими методами. Данное направление работ осуществлялось путем использования технологической платформы, включавшей совокупность амплификационных технологий и методов генодиагностики (прямое секвенирование фрагментов генома; метод минисеквенирования с определением молекулярных масс продуктов реакции на время-пролетном масс-спектрометре (MALDI TOF MS); идентификация нуклеотидного полиморфизма в локусах генома *N.gonorrhoeae*, ответственных за формирование

резистентности к пенициллинам (*ponA*, *penA*), тетрациклинам (*rpsJ*, *tetM*), фторхинолонам (*gyrA*, *parC*), спектиномицину (ген 16S РНК генома *N.gonorrhoeae*), макролидам (*erm* и *mef* гены); полимеразная цепная реакция с последующей электрофоретической детекцией продуктов амплификации); был изучен нуклеотидный полиморфизм *Por*-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки.

В целях обеспечения стандартизации исследований, проводимых в рамках мониторинга, в учреждениях, участвовавших в выполнении программ, проводилось обучение персонала учреждений стандартным способам проведения работ в соответствии с требованиями стандартных операционных процедур. Обучение проводилось как в профильных учреждениях субъектов Российской Федерации, в процессе командировок сотрудников ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в регионы, так и на съездах, конгрессах, конференциях и семинарах, организованных ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в Москве и других городах Российской Федерации (Екатеринбург, Нижний Новгород, Казань, Архангельск, Санкт-Петербург, Краснодар и др.). Разработка и внедрение стандартных операционных процедур в работу учреждений способствовали значительному повышению качества лабораторной диагностики возбудителей ИППП.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности гонококка, проведенного в рамках программы в 2003 — 2007 годах, позволили сделать обоснованный вывод о том, что препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации является цефтриаксон. Была научно обоснована необходимость исключения из схем лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина, т. к. уровень резистентности к ним *N.gonorrhoeae* во много раз превосходил уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для эффективной терапии гонореи. В связи со значительным увеличением в 2006-м и 2007 годах, в сравнении с 2005 годом, числа штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к спектиномицину, этот препарат было рекомендовано назначать только под контролем чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

Проведенная в рамках программы работа по изучению генетической гетерогенности гонококка и молекулярных механизмов его резистентности к АМП способствовала получению новых знаний о причинах высокого уровня антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции на территории Российской Федерации.

С 2006 года в рамках выполнения мероприятий федеральных целевых программ ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» началось изучение генетической variability бледной трепонемы.

Бледная трепонема относится к числу некультивируемых патогенов, поэтому изучение механизмов резистентности возбудителя к применяемым для ее лечения антибиотикам в настоящее время должно быть основано на применении молекулярно-биологических подходов с определением генетически детерминированных локусов и мутаций в них, отвечающих за развитие устойчивости к АМП.

Изучение возможности прогнозирования антибиотикорезистентности бледной трепонемы осуществляли путем определения генетических маркеров резистентности *T.pallidum* к антимикробным препаратам. Для выполнения работ по изучению резистентности *T.pallidum* к АМП был разработан комплекс молекулярно-генетических методов для детекции генетических маркеров резистентности бледной трепонемы к антимикробным препаратам, позволяющий с высокой чувствительностью и специфичностью на протяжении короткого времени идентифицировать генетические маркеры устойчивости к основным классам антианти-

ков, в той или иной степени используемых при терапии сифилитической инфекции, а также прогнозировать развитие резистентности *T.pallidum* к антимикробным препаратам.

В результате исследований, проведенных в 2006—2007 гг., в биологическом материале, содержащем бледную трепонему, не было обнаружено мутаций в генах *T.pallidum*, обуславливающих устойчивость микроорганизма к антимикробным препаратам, применяемым при лечении сифилиса: β-лактамным антибиотикам, тетрациклинам и макролидам, что позволило сделать заключение об отсутствии на настоящий момент устойчивости возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — к данным видам АМП среди штаммов, циркулирующих на территории Российской Федерации, и дало основание рекомендовать β-лактамные антибиотики (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклин и макролиды для терапии сифилиса, что не противоречит утвержденным в Российской Федерации методическим указаниям и клиническим рекомендациям.

Таким образом, в настоящее время для проведения мониторинга изменчивости возбудителей ИППП и их резистентности к применяемым антимикробным препаратам сотрудниками ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» создана система мониторинга изменчивости возбудителей ИППП. Центральную роль в ней играют Государственный научный центр дерматовенерологии, выполняющий научно-методические, организационные, координирующие и исследовательские функции, и сеть специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор и выделение штаммов возбудителей ИППП и их доставку в центральное учреждение для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований штаммов возбудителей ИППП.

ГНЦД оснащен уникальным современным общелабораторным и исследовательским оборудованием, позволяющим осуществлять все виды работ по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителей ИППП на уровне мировых стандартов и обеспечивает проведение всех видов работ с биологическим материалом, полученным от пациентов, в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Для регистрации получаемых из регионов Российской Федерации культур возбудителей ИППП и биологических образцов разработана электронная база данных, содержащая необходимую информацию обо всех поступающих штаммах *N.gonorrhoeae* и образцах биологического материала, в которых идентифицирована бледная трепонема (анамнестические данные, результаты клинического и лабораторного исследований).

Для хранения возбудителей ИППП и биологических образцов на базе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» создана «Коллекция штаммов, генетического материала и клинических образцов возбудителей инфекций, передаваемых половым путем», где происходит их сохранение в условиях строго контролируемой низкой температуры (–80° С).

Работа по мониторингу изменчивости *N.gonorrhoeae* и резистентности к применяемым антимикробным препаратам, проводимая в 2008 году, явилась продолжением исследований, проводившихся в рамках федеральных целевых программ в указанные ранее годы.

1. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГОНОКОККОВОЙ И СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Наиболее высокий уровень заболеваемости гонореей в Российской Федерации в течение последних трех десятилетий наблюдался в 1993 году (230,9 на 100 тыс. населения), после чего отмечалось снижение уровня заболеваемости вплоть до 1998 года (103,0 на 100 тыс. населения), а в 2000 году был вновь зарегистрирован ее подъем (до 126,2 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 1).

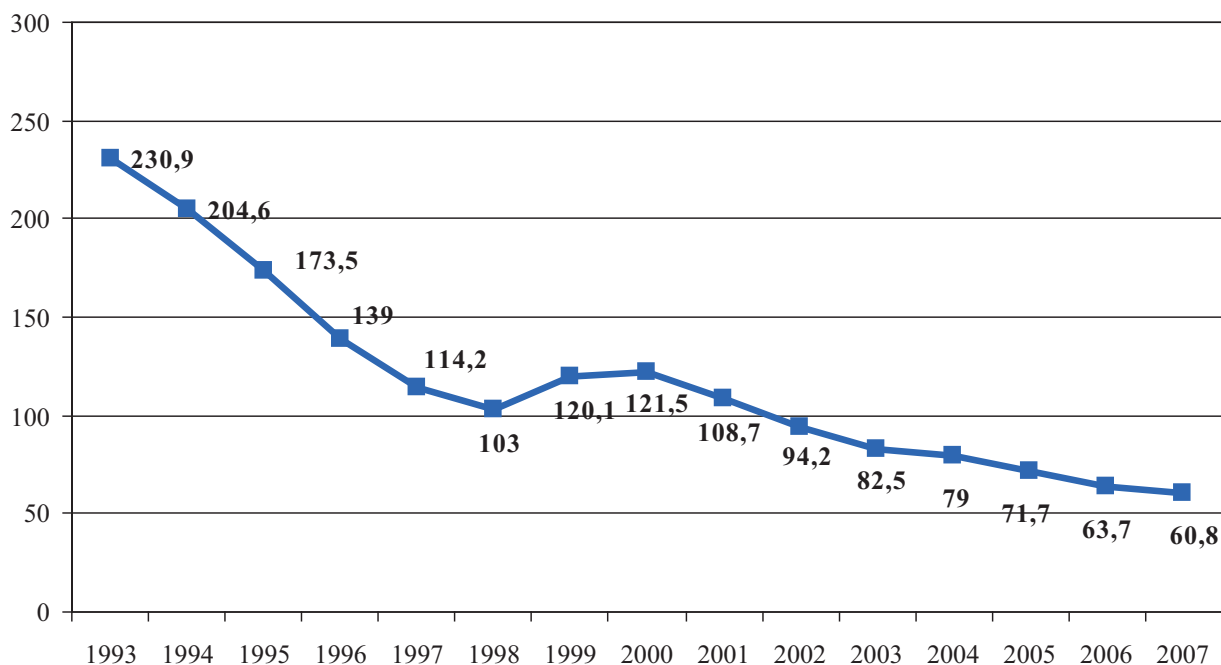


Рисунок 1. Динамика заболеваемости гонokokковой инфекцией в Российской Федерации с 1993-го по 2007 год (количество случаев на 100 тыс. населения)

В течение последующего периода времени (с 2000-го по 2007 год) в Российской Федерации отмечено постепенное снижение уровня заболеваемости гонokokковой инфекцией.

В 90-х годах XX века (1995—1998 гг.) в Российской Федерации отмечался эпидемический подъем заболеваемости сифилисом, который совпал по времени с распадом Советского Союза и возникшими в связи с этим военными, гражданскими, национальными конфликтами, усилением миграционных процессов и появлением беженцев. Уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в период пика заболеваемости, отмеченного в 1997 году (277,3 случая на 100 000 населения), превысил прежний, доэпидемический уровень заболеваемости, более чем в 60 раз. С 1998 года уровень заболеваемости сифилисом начал снижаться и в 2005 году составил уже 63 случая на 100 тыс. населения (рисунок 2).

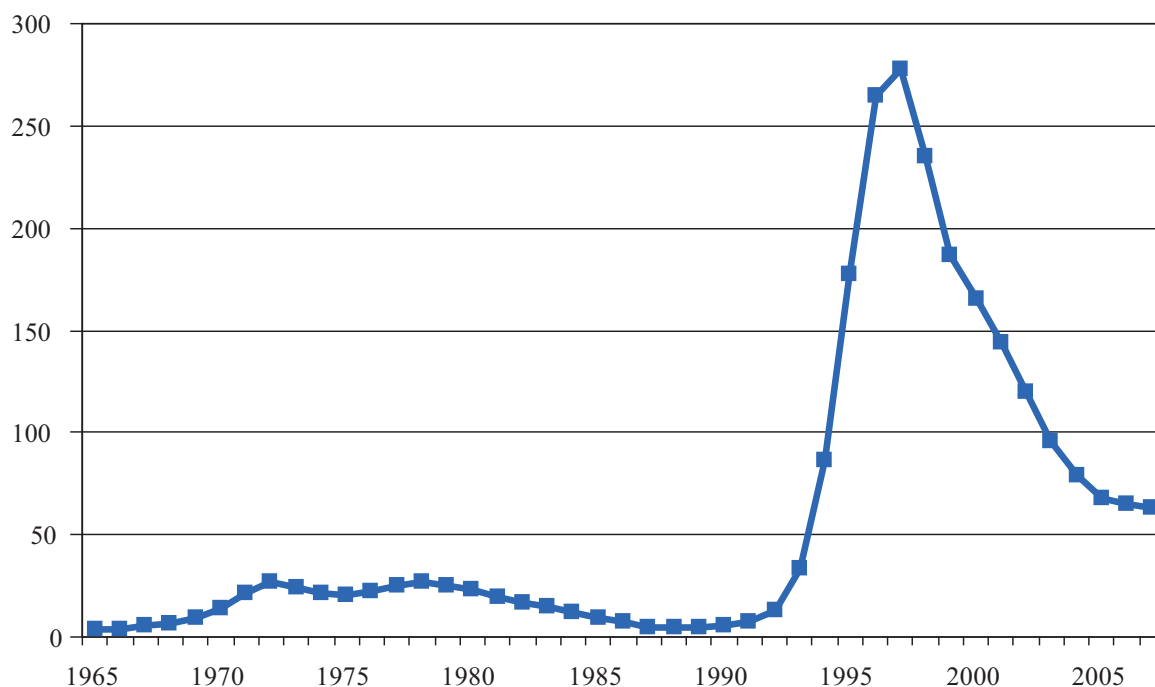


Рисунок 2. Динамика заболеваемости сифилисом в Российской Федерации с 1965-го по 2006 год (количество случаев на 100 тыс. населения)

Большую роль в снижении показателей заболеваемости гонореей и сифилисом на территории Российской Федерации сыграли мероприятия подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы)», выполнявшейся под руководством ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», направленные на развитие системы первичной профилактики ИППП и повышение качества работы лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП.

Мероприятия подпрограммы позволили снизить к 2007 году заболеваемость гонококковой инфекцией (в сравнении с 2003 годом) со 117 572 случаев (82,5 на 100 тыс. населения) до 86 405 случаев (60,8 на 100 тыс. населения); сифилисом (по сравнению с 2003 годом) с 135 702 случаев (95,2 случая на 100 тыс. населения) до 89 644 случаев (63,1 случая на 100 тыс. населения).

Однако заболеваемость гонореей и сифилисом в Российской Федерации продолжает оставаться высокой в сравнении с развитыми странами Европы и США.

Следует также отметить, что темпы снижения заболеваемости гонококковой инфекцией и сифилисом в последние годы заметно замедлились. Так, если для гонококковой инфекции темпы снижения заболеваемости с 2003-го по 2007 год составили в целом по Российской Федерации 73,8%, то в 2006 году в сравнении с 2005 годом процент снижения заболеваемости составил 11,2 %; в 2007 году в сравнении с 2006 годом — 4,6 %; для сифилиса темпы снижения заболеваемости с 2003-го по 2007 год составили в целом по Российской Федерации 33,7%, а в 2006 году в сравнении с 2005 годом процент снижения заболеваемости составил 5,2%; в 2007 году в сравнении с 2006 годом — 4,2 %.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения мероприятий, направленных на стабилизацию в Российской Федерации эпидемиологической ситуации по заболеваемости гонококковой инфекцией и сифилисом.

2. МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП

2.1. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТ ПО ПРОВЕДЕНИЮ МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП В 2008 ГОДУ

В 2008 году в выполнении мероприятий мониторинга антибиотикорезистентности гонококка, кроме ГНЦД, участвовали 30 специализированных лечебно-профилактических и научных учреждений дерматовенерологического профиля, в мониторинге изменчивости возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — 8 учреждений.

В клинических и лабораторных подразделениях лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации осуществлялись:

- получение клинического материала от больных гонореей и сифилисом;
- идентификация гонококка методом микроскопии и выделение чистой культуры *N.gonorrhoeae* путем посева на питательные среды;
- подтверждение обнаружения бледной трепонемы методом темнопольной микроскопии.

Полученный биологический материал сохранялся в условиях низкой температуры (-70° — -80°C) и в дальнейшем транспортировался в ГНЦД в системе «холодовой цепи», представляющей собой комплекс мероприятий, позволяющих сохранять штамм микроорганизма в замороженном виде на протяжении всего пути транспортировки.

В ГНЦД осуществлялись:

- выделение полученных из регионов культур гонококка и их видовая идентификация;
- подтверждение наличия в клиническом материале от больных сифилисом ДНК бледной трепонемы с использованием полимеразной цепной реакции;
- изучение параметров антибиотикорезистентности гонококка микробиологическими методами;
- определение генетических маркеров резистентности гонококка к антимикробным препаратам и молекулярное типирование гонококка молекулярно-генетическими методами;
- определение генетических маркеров антибиотикорезистентности бледной трепонемы с использованием современных молекулярно-биологических технологий.

В соответствии с ранее разработанными критериями включения пациентов в мероприятия мониторинга клинический материал, содержащий *N.gonorrhoeae*, получали от пациентов мужского и женского пола в возрасте от 12 до 60 лет без тяжелой сопутствующей патологии, обратившихся на прием в специализированные лечебно-профилактические учреждения в связи с жалобами, характерными для гонококковой инфекции. Получение материала от больных гонореей осуществлялось учреждениями-участниками в соответствии со стандартной операционной процедурой «Стандартные операционные процедуры по забору клинического материала у пациентов с подозрением на ЗППП» (СОП №002/02 ГОН, 2005 г.).

Забор биологического материала производился от пациентов с неосложненной гонококковой инфекцией уrogenитального тракта. Первичная идентификация гонококка проводилась бактериоскопическим и бактериологическим методами в соответствии со стандартными операционными процедурами «Проведение видовой идентификации возбудителя гонореи» (СОП №003/02 ГОН, СОП №004/02 ГОН, СОП №005/02 ГОН).

Выделенная культура гонококка сохранялась в условиях низкой температуры (-20° — -80°C) и с учетом температурного режима хранения в период 1—2 недели — 1—1,5 месяца направлялась в ГНЦД. Мероприятия по доставке культур *N.gonorrhoeae* проводились в соответствии со стандартной операционной процедурой «Транспортировка и доставка клинического

материала и выделенных культур возбудителя» (СОП № 001/02 ГОН). Экспресс-доставка биологического материала и культур гонококка из всех регионов осуществлялась с соблюдением принципа «холодовой цепи».

В 2008 году из специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации было доставлено 1474 культуры гонококка. В ГНЦД из общего числа доставленных культур было выделено 900 культур *N.gonorrhoeae* (62,8%).

Процент выделения культур из числа доставленных в ГНЦД в 2008 году (62,8%) был значительно выше, чем в 2007 году (47,9%) благодаря проведению среди персонала лечебно-профилактических учреждений участников мониторинга мероприятий по обучению стандартным методам забора клинического материала от больных гонореей, стандартным методам получения, сохранения и транспортировки культур гонококка.

Все получаемые из территорий культуры штаммов *N. gonorrhoeae* находятся на хранении в «Коллекции штаммов, генетического материала и клинических образцов возбудителей ИППП». В настоящее время в ней находится на хранении 3533 образца выделенных культур *N.gonorrhoeae*.

При проведении мероприятий по мониторингу изменчивости возбудителя сифилиса (*Treponema pallidum*), в соответствии с ранее разработанными критериями включения пациентов в выполнение мероприятий мониторинга, биологический материал получали от пациентов мужского и женского пола в возрасте от 15 до 60 лет с установленным диагнозом сифилиса, не имевших тяжелой сопутствующей патологии. Диагноз сифилиса у пациентов в учреждениях — участниках мониторинга подтверждался результатами клинического и лабораторного обследования. Забор, хранение и доставка биологического материала, содержащего бледную трепонему, осуществлялись в соответствии со стандартной операционной процедурой («Сборник стандартных операционных процедур по отбору (СОП № 013/01 СИФ), доставке и хранению (СОП № 014/01 СИФ) образцов биологического материала, содержащего *Treponema pallidum*, от больных сифилисом из дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации»).

Всего за 2008 год из 8 регионов было получено и исследовано 40 образцов биологического материала, содержавшего бледную трепонему. Полученные образцы биологического материала от больных сифилисом, содержавшие *T.pallidum*, были использованы для изучения генетических маркеров, ответственных за резистентности *T.pallidum* к антимикробным препаратам; кроме этого, полученный материал был размещен в «Коллекции штаммов, генетического материала и клинических образцов возбудителей ИППП», при температуре –80°С.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для работы с культурами гонококка использовались бактериоскопический и культуральный методы исследования.

Полученные из регионов культуры гонококка культивировали путем посева на селективные и неселективные питательные среды и осуществляли видовую идентификацию культур возбудителя.

Видовая идентификация производилась на бактериологическом анализаторе «Кристал Авторидер» (Бектон Диккинсон, США) с использованием тест-систем «Кристал нейссерия/гемофилис» (Бектон Диккинсон, США) и контрольного штамма из коллекции типовых культур микроорганизмов штамма *N.gonorrhoeae* ATCC 49226 (США).

После установления принадлежности микроорганизмов к виду *N.gonorrhoeae* определяли чувствительность возбудителя к антимикробным препаратам. При выборе спектра антибактериальных препаратов, к которым определялась резистентность *N.gonorrhoeae*, учитывались данные устойчивости *N.gonorrhoeae* к АМП, рекомендации по лечению гонококковой инфекции и реально существующая практика терапии гонореи в России и за рубежом.

После установления принадлежности микроорганизмов к виду *N.gonorrhoeae* определяли чувствительность возбудителя к следующим антимикробным препаратам:

- пенициллин и тетрациклин (данные антибиотики в настоящее время не рекомендуют для лечения гонореи; в формировании устойчивости гонококков к этим антибиотикам принимают участие ряд общих механизмов, которые могут вносить определенный вклад и в устойчивость бактерий к цефалоспорином и фторхинолонам. Устойчивость к пенициллину и тетрациклину может служить маркером общего уровня антибактериальной резистентности гонококков);
- цефтриаксон (включен в исследование как основной препарат, используемый для лечения гонореи. Этот антибиотик может рассматриваться как индикатор для всей группы цефалоспоринов, поскольку между антибиотиками данной группы наблюдают значительную перекрестную резистентность);
- ципрофлоксацин (включен в исследование как индикаторный препарат для оценки состояния резистентности гонококка к препаратам группы фторхинолонов, т. к. между всеми известными фторхинолонами наблюдают полную перекрестную резистентность);
- спектиномицин (включен в исследование как важный альтернативный препарат для лечения гонореи);
- азитромицин (антибиотик включен в исследование как один из потенциальных препаратов резерва).

Определение чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводилось методом серийных разведений в агаре (Сборник стандартных операционных процедур, СОП № 006/02 ГОН, 2005). Принцип метода основан на определении минимальной концентрации антибиотика, подавляющей рост микроорганизмов (МПК).

Определение чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводили с использованием контрольного штамма из коллекции типовых культур микроорганизмов *N.gonorrhoeae* ATCC 49226 (США).

Оценка чувствительности *N.gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину и цефтриаксону проводилась в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) — Институт клинических и лабораторных стандартов, США; к азитромицину — в соответствии с критериями EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) — Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам (таблица 1).

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

Антимикробный препарат	Чувствительные штаммы (S), мкг/мл	Нечувствительные штаммы	
		Умеренно-резистентные штаммы (I), мкг/мл	Резистентные штаммы (R), мкг/мл
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	—	—

Обработка данных, полученных в результате исследования антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* методом серийных разведений в агаре, проводилась с использованием компьютерной аналитической программы WHONET версии 5.1, в которую включены критерии интерпретации антибиотикограмм.

Кроме микробиологических исследований осуществлялась оценка полученных культур *N.gonorrhoeae* по результатам роq-типирования на основании данных определения нуклеотидной последовательности Роq-гена *N.gonorrhoeae*, а также по наличию генетических детерминант, определяющих устойчивость к бета-лактамам, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам и спектиномицину, в том числе:

- инсерции трех нуклеотидов в гене *penA*, приводящей к появлению аспарагина в 345 положении полипептидной цепи, детерминирующей устойчивость к бета-лактамам;
- замены нуклеотида в гене *ponA*, вызывающей замену аминокислоты Leu в 421 положении полипептидной цепи на аминокислоту Pro, терминирующей устойчивость к бета-лактамам;
- наличия гена бета-лактамазы, определяющего устойчивость к пенициллину;
- нуклеотидных замен в генах *gyrA* и *parC*, детерминирующих устойчивость к хинолонам;
- нуклеотидной замены в гене *mtrR*, приводящей к аминокислотной замене Gly на Asp в 45-й позиции полипептидной цепи;
- инсерции нуклеотидов insTT в положении –10 и делеции delA в положении –35 в промоторной области гена *mtrR*, детерминирующих устойчивость к бета-лактамам и другим антибактериальным препаратам;
- замены С на Т в 1192 положении в гене *rrs* (16S РНК), детерминирующей устойчивость к спектиномицину;
- нуклеотидной замены (С2611Т) в гене *rrl* (23S РНК), детерминирующей устойчивость к макролидам;
- наличия *erm* и *mef* генов, детерминирующих устойчивость к макролидам;
- наличия гена *tetM*, детерминирующего устойчивость к тетрациклинам;
- замены нуклетида в гене *rpsJ*, приводящей к аминокислотной замене Val57Met (рибосомальный белок S10), детерминирующей устойчивость к тетрациклинам.

Выявление генетических детерминант, определяющих устойчивость к бета-лактамам, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам и спектиномицину, осуществлялось с использованием методов полимеразной цепной реакции, определения нуклеотидных

последовательностей генов-мишеней (секвенирование), а также методом минисеквенирования с последующей масс-спектрометрической детекцией нуклеотидных полиморфизмов фрагментов генома *N.gonorrhoeae*.

Для проведения молекулярно-генетических исследований по изучению изменчивости возбудителя сифилиса подтверждалось наличие в полученных образцах ДНК *T.pallidum* методом ПЦР. В качестве мишени для амплификации применялся фрагмент гена поверхностного антигена бледной трепонемы — *tpp47* (PCR *tpp47*), который отсутствует у других видов рода *Treponema*.

После подтверждения наличия в исследуемом биологическом материале ДНК бледной трепонемы осуществлялась детекция полученных образцов биологического материала, содержащего *T.pallidum*, на наличие генетических детерминант, определяющих устойчивость к бета-лактамам, макролидам и тетрациклинам. Исследования проводились путем проведения амплификации, выделенной из клинических образцов геномной ДНК *T.pallidum*, с последующей очисткой продуктов, полученных в результате проведения полимеразной цепной реакции; определения нуклеотидных последовательностей генов-мишеней (секвенирование).

2.3. РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП (*N.GONORRHOEAE* И *T.PALLIDUM*)

2.3.1. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ — ИСТОЧНИКОВ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, СОДЕРЖАЩЕГО *N.GONORRHOEAE* И *T.PALLIDUM*, ПО ДАННЫМ 2008 ГОДА

В соответствии с техническим заданием Государственного контракта по выполнению работ по развитию системы мониторинга изменчивости и контроля качества лабораторной диагностики возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, № 602-ПД от 25 ноября 2008 года в 2008 году для исследования был получен клинический материал из 30 межтерриториальных центров мониторинга и ГНЦД от 1 474 пациентов с установленным диагнозом гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта.

Среди пациентов были 1 254 мужчины (85,1%) и 220 женщин (14,9%).

Наиболее высокие показатели заболеваемости гонококковой инфекцией были зарегистрированы у 541 (75,0%) пациента, находящегося в возрасте наибольшей сексуальной активности — от 20 до 29 лет (рисунок 3).

Гражданами России являлись 1 444 (98,0%) пациента. На миграцию в течение последних 6 месяцев до времени обследования указали 132 (9,0%) пациента.

Большинство пациентов (1 268 чел., 86%) имели полное или неполное среднее или среднее специальное образование. Уровень пациентов с высшим и незаконченным высшим образованием составил 14%.

Среди больных гонореей преобладали лица, не имевшие постоянной работы (442 чел., 30,0%), и лица рабочих специальностей (663 чел., 45,0%). Остальные пациенты являлись служащими.

Анализ семейного положения пациентов показал, что абсолютное большинство пациентов (1 268 чел., 86%) на момент обследования в браке не состояли.

Большинство пациентов (1 400 чел., 95%) обратились к врачу самостоятельно в связи с наличием жалоб на выделения из половых путей и дизурию, и только 74 (5%) пациента были обследованы как половые партнеры больных гонококковой инфекцией.

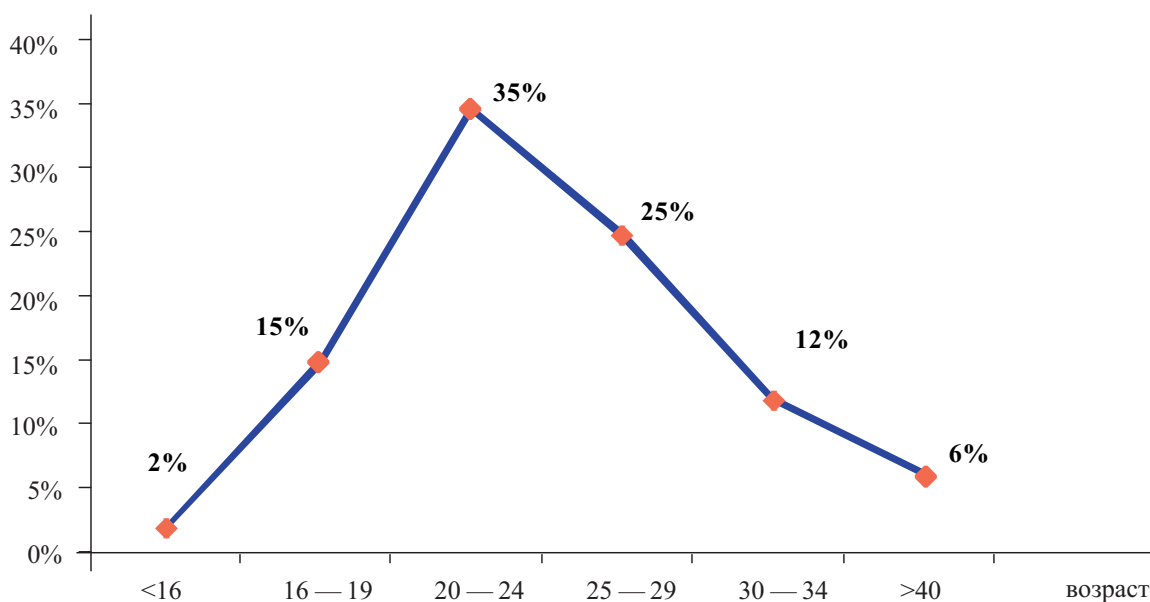


Рисунок 3. Распределение пациентов — участников мониторинга по возрасту

Анализ особенностей сексуального поведения пациентов показал, что большинство из них (1 105 чел., 75,0%) не имели постоянных половых партнеров. На половые контакты с двумя и более половыми партнерами в течение последнего года указали 1 238 (84,0%) пациентов. Большинство пациентов (1 268 чел., 86%) указали на эпизодическое использование при половых контактах средств барьерной контрацепции, что, несомненно, повышало риск инфицирования.

Лишь 369 (25%) пациентов указали в качестве источника заражения гонореей постоянного полового партнера, тогда как основную часть обследованных (1 105 чел., 75%) составили лица, зараженные в результате случайной связи.

При обследовании у значительной части пациентов (619 чел., 42,0%) регистрировались сопутствующие ИППП, в том числе: у 96 человек (6,5%) — урогенитальная хламидийная инфекция, у 147 человек (10%) — трихомоноз, у 29 (2,0 %) — сифилитическая инфекция; 20 (1,4%) пациентов из общего числа обследованных являлись ВИЧ-инфицированными.

456 (31,0%) обследованных лиц указали на наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем. Среди перенесенных ИППП регистрировались: трихомоноз (205 чел., 45,0%), урогенитальный хламидиоз (у 160 чел., 35%), гонококковая инфекция (137 чел., 30,0%), сифилис (9 чел., 2,0%).

368 (25%) пациентов в течение последних 6 месяцев до обследования принимали анти-микробные препараты по поводу интеркуррентных заболеваний или ИППП: урогенитального хламидиоза, трихомоноза, гонококковой инфекции. При этом среди лиц, принимавших антимикробные препараты, наиболее часто использовались: цефалоспорины — у 129 (35,0%) пациентов, пенициллины — у 92 (25,0%) пациентов, макролиды — у 92 (25,0%) пациентов. Препараты других фармакологических групп применялись значительно реже.

Таким образом, среди пациентов с гонококковой инфекцией нижних отделов мочеполового тракта преобладали лица в возрасте наибольшей сексуальной активности (от 20 до 29 лет — 75,0% пациентов), не состоявшие в браке (86%), преимущественно

мужчины (85,1%). Большинство пациентов имели полное или неполное среднее или среднее специальное образование (86%). Более половины обследованных пациентов не имели постоянных половых партнеров (75%), не состояли в браке (86%) и указывали на половые контакты в течение последнего года с двумя и более половыми партнерами (84%), при этом средства барьерной контрацепции использовали эпизодически (86%), что повышало риск инфицирования ИППП. Большую часть обследованных (75%) составили пациенты, зараженные в результате случайной связи. У 42% пациентов выявлены сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, 31% обследованных лиц указали на наличие в анамнезе ИППП.

Среди больных сифилисом, от которых были получены клинические изоляты, содержавшие бледную трепонему, было 26 мужчин и 14 женщин в возрасте от 17 до 66 лет. По диагнозу пациенты распределялись следующим образом: сифилис первичный был диагностирован у 18, сифилис вторичный — у 22 пациентов. Ввиду малой численности выборки пациентов подробный анализ социально-эпидемиологических особенностей больных сифилисом не проводился.

2.3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAЕ* К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СРЕДИ ГОНОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ЦЕЛОМ И В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ, В 2008 ГОДУ

2.3.2.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAЕ* К В-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ (ПЕНИЦИЛЛИНУ, ЦЕФТРИАКСОНУ, ЦЕФИКСИМУ) В 2008 ГОДУ

По данным 2008 года, среди всех исследованных штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительными к пенициллину оказались 80,4% штаммов (рисунок 4).

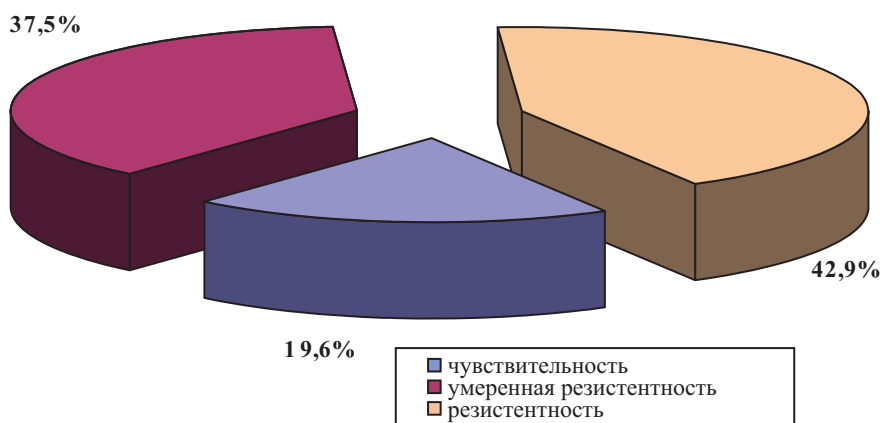


Рисунок 4. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и нечувствительных к пенициллину, в Российской Федерации в 2008 году

Наибольшая часть изученных штаммов (42,9%) относилась к категории резистентных. Отмечена вариабельность показателей в отношении процента нечувствительных к пенициллину штаммов *N.gonorrhoeae* по федеральным округам; при этом самый низкий уровень нечувствительных штаммов был зарегистрирован в Северо-Западном федеральном округе; самый высокий (91,6%) — в Уральском федеральном округе.

Среди изученных в 2008 году штаммов *N.gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, нечувствительных по отношению к препаратам группы **цефалоспоринов**: цефтриаксону и цефиксиму. Уровень чувствительности как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%, что позволило считать препараты группы цефалоспоринов — цефтриаксон и цефиксим — препаратами выбора при лечении гонококковой инфекции в Российской Федерации. Вместе с тем анализ распределения МПК цефтриаксона показал, что в 2008 году было выявлено незначительное (6%) количество штаммов *N.gonorrhoeae* со значениями МПК цефтриаксона, превышающими значения эпидемиологической точки отсечения (0,032 мкг/мл), представленной в международной базе данных EUCAST. Полученные данные свидетельствуют о тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону среди гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации.

Таким образом, при изучении чувствительности штаммов гонококка к бета-лактамам — пенициллину и представителям группы цефалоспоринов — цефтриаксону и цефиксиму — было установлено, что как в целом по Российской Федерации, так и в отдельных ее округах в 2008 году был выявлен значительный процент нечувствительных к пенициллину штаммов, что подтвердило нецелесообразность применения данного препарата для лечения гонококковой инфекции.

Изучение чувствительности гонококка к цефтриаксону и цефиксиму показало отсутствие резистентности *N.gonorrhoeae* к препаратам группы цефалоспоринов и подтвердило возможность их дальнейшего использования в качестве препаратов выбора для лечения гонококковой инфекции. Однако анализ данных распределения МПК цефтриаксона свидетельствует о появлении штаммов *N.gonorrhoeae*, которые в ближайшем будущем могут оказаться устойчивыми к препаратам группы цефалоспоринов. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего проведения наблюдения за распространением резистентности к цефтриаксону среди гонококков на территории Российской Федерации и расшифровки формирующихся молекулярных механизмов устойчивости *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону.

2.3.2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAE* К ТЕТРАЦИКЛИНУ В 2008 ГОДУ

Результаты изучения антибиотикорезистентности гонококка к тетрациклину, полученные в 2008 году, показали, что чувствительность штаммов *N.gonorrhoeae* к данному антибиотику была низкой. Процент штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к данному антибиотику, составил 85,1% от общего числа изученных штаммов.

Анализ данных изучения резистентности *N.gonorrhoeae* к тетрациклину в федеральных округах Российской Федерации показал, что уровень нечувствительных к данному антимикробному препарату штаммов в отдельных округах Российской Федерации отличался незначительно и варьировал в пределах 76,8—89,9%.

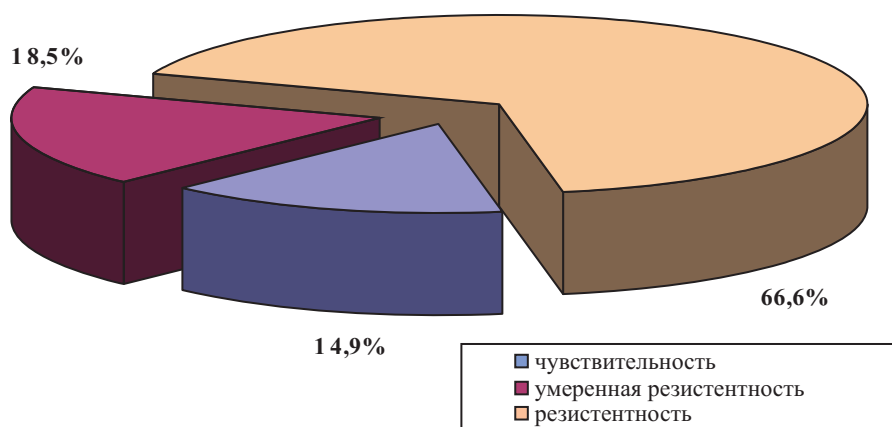


Рисунок 5. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и нечувствительных к тетрациклину, в Российской Федерации в 2008 году

Таким образом, результаты изучения чувствительности штаммов гонококка к тетрациклину позволили установить высокий процент нечувствительных штаммов и подтвердить рекомендации о нецелесообразности применения данного препарата для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, т. к. уровень чувствительности к нему *N.gonorrhoeae* был существенно ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

2.3.2.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAE* К ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ В 2008 ГОДУ

В результате проведения мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в 2008 году среди общего числа изученных штаммов *N.gonorrhoeae* нечувствительными к ципрофлоксацину были 53,9% штаммов (рисунок 6).

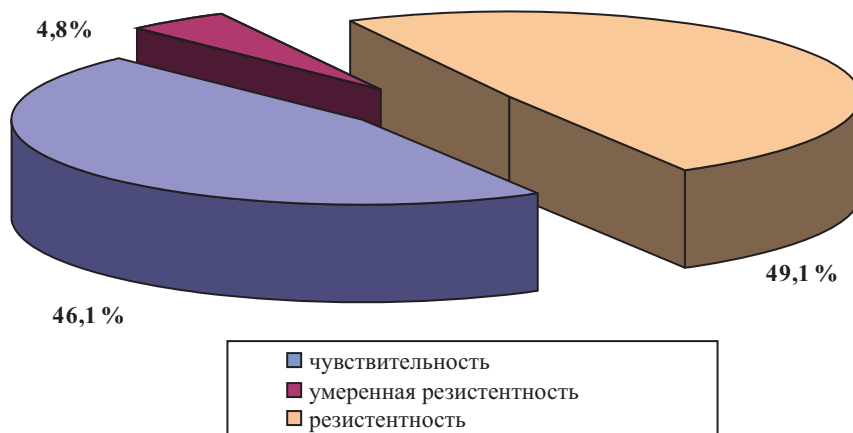


Рисунок 6. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и нечувствительных к ципрофлоксацину, в Российской Федерации в 2008 г.

Анализ данных состояния чувствительности *N.gonorrhoeae* к ципрофлоксацину в регионах Российской Федерации показал, что наиболее высокий процент нечувствительных к данному антибиотику штаммов регистрировался в Уральском (83,3% нечувствительных штаммов) и Сибирском (71,4% нечувствительных штаммов) федеральных округах. Наиболее низкий процент нечувствительных штаммов — 34,0% — наблюдался в Южном федеральном округе. В остальных округах процент нечувствительных к ципрофлоксацину штаммов варьировал незначительно — в пределах 50,7—58,8%.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в 2008 году уровень резистентности гонококка к ципрофлоксацину как в целом по Российской Федерации, так и в ее округах являлся довольно высоким; отмечена значительная вариабельность показателей между федеральными округами, в части из которых уровень устойчивости штаммов гонококка продолжал оставаться высоким (Урал, Сибирь), а в других (Южный округ) — значительно более низким. Результаты определения антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* к ципрофлоксацину, полученные в 2008 году, позволили подтвердить данные ранее рекомендации о недопустимости применения ципрофлоксацина для терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации.

2.3.2.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAE* К АЗИТРОМИЦИНУ В 2008 ГОДУ

В результате мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в 2008 году общий по Российской Федерации уровень нечувствительных к азитромицину штаммов составил 5,5%. Число чувствительных к азитромицину штаммов составило 94,5% (рисунок 7). Значительная разница в уровне чувствительных к азитромицину штаммов гонококка была выявлена между федеральными округами Российской Федерации. Наиболее высокий процент нечувствительных к данному антимикробному препарату штаммов регистрировался в Центральном (10,1%) и Северо-Западном (9,6%) федеральных округах. В Южном и Приволжском федеральных округах процент штаммов, нечувствительных к азитромицину, составил соответственно 5,4% и 3,4%. Вместе с тем все штаммы, полученные из Уральского и Сибирского федеральных округов, оказались чувствительными к азитромицину (100% чувствительных штаммов).

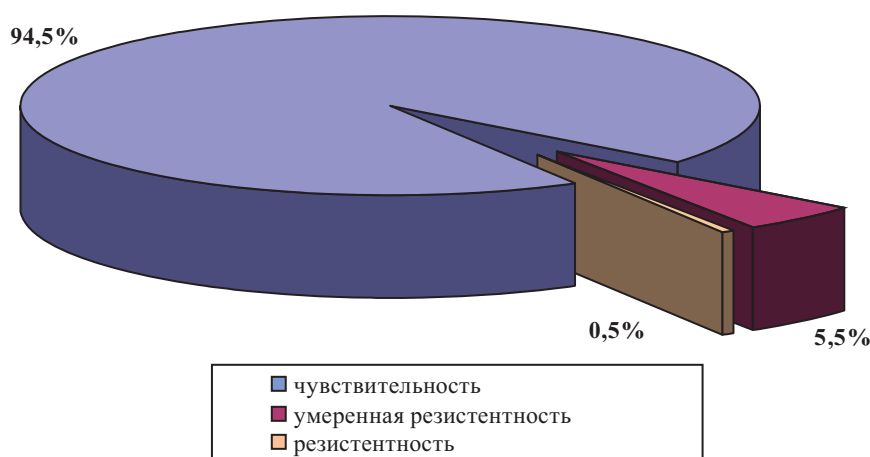


Рисунок 7. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и нечувствительных к азитромицину, в 2008 году

Таким образом, проведенный анализ чувствительности изученных штаммов *N.gonorrhoeae* к азитромицину показал, что штаммы *N.gonorrhoeae*, выделенные из разных регионов Российской Федерации, в основном (94,5%) сохраняют высокую чувствительность к азитромицину. Однако данный препарат не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, т. к. уровень устойчивости к нему *N.gonorrhoeae* (5,5%) превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробными препаратами.

В соответствии с полученными данными азитромицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции в Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Южном федеральных округах только под контролем определения чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*. Вместе с тем в двух округах Российской Федерации (Уральском и Сибирском) все штаммы *N.gonorrhoeae* являются чувствительными к данному препарату, что позволяет рекомендовать его для лечения гонококковой инфекции в данных федеральных округах.

2.3.2.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAE* К СПЕКТИНОМИЦИНУ В 2008 ГОДУ

По данным мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, в 2008 году в среднем по Российской Федерации к спектиномицину были нечувствительными 8,5% от общего числа изученных штаммов *N.gonorrhoeae* (в том числе 7,3% были резистентными, а 1,2% имели промежуточный уровень чувствительности). Число чувствительных к данному антибиотику штаммов составило 91,5% (рисунок 8).

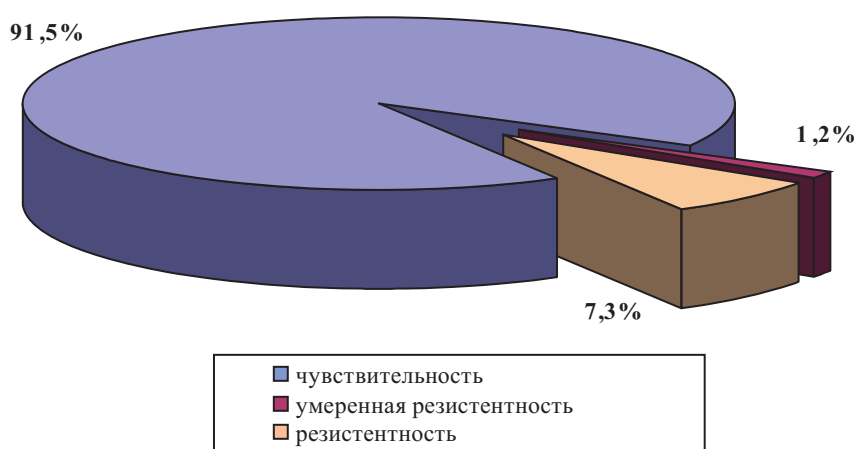


Рисунок 8. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и нечувствительных к спектиномицину, в 2008 году

Анализ состояния резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину в федеральных округах Российской Федерации в 2008 году показал, что максимально высокий уровень резистентности к данному препарату наблюдался в Северо-Западном (12,1% нечувствительных штаммов), Приволжском (9,6% нечувствительных штаммов) и Южном (8,7% нечувствительных штаммов) федеральных округах. В Уральском федеральном округе процент нечувствительных к спектиномицину штаммов составил 6,5%; в Центральном и Сибирском — соответственно 6,0% и 5,1%.

Таким образом, результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проведенного в 2008 году, показали, что на настоящий момент наблюдается значительное снижение чувствительности большинства штаммов *N.gonorrhoeae* по отношению к данному антимикробному препарату и во всех обследованных регионах Российской Федерации уровень резистентности к спектиномицину *N.gonorrhoeae* существенно превышает уровень, не рекомендуемый ВОЗ для проведения терапии гонококковой инфекции.

В соответствии с данными, полученными в результате мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину в 2008 году, назначение спектиномицина не может быть рекомендовано для эмпирической терапии гонококковой инфекции; данный препарат может назначаться конкретным пациентам только при условии определения к нему чувствительности *N.gonorrhoeae*.

Распределение чувствительных и нечувствительных штаммов *N.gonorrhoeae* по федеральным округам и по России в целом, по результатам мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* 2008 года, представлены в таблице 2 и Приложении 1 к Информационному бюллетеню.

Таблица 2

Процент (%) штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к антимикробным препаратам, в федеральных округах России, 2008 год

АМП Округа	Пенициллин	Тетрациклин	Ципрофлоксацин	Спектиномицин	Цефтриаксон Цефиксим	Азитромицин
ЦФО	83,2	89,9	58,8	6,0	0	10,1
СЗФО	74,0	83,7	53,8	12,1	0	9,6
ЮФО	80,4	76,8	34,0	8,7	0	5,4
ПрФО	81,4	85,5	50,7	9,6	0	3,4
УрФО	91,6	87,5	83,3	6,5	0	0
СибФО	78,6	85,7	71,4	6,0	0	0
ДВФО	—	—	—	—	—	—
Всего по РФ	80,4	85,1	53,9	8,5	0	5,5

2.4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *N.GONORRHOEAE* НА ПРОТЯЖЕНИИ 2007—2008 ГОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Сравнительный анализ результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проводившегося в 2007—2008 годах, показал, что у штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных из субъектов Российской Федерации в 2008 году, как в среднем по Российской Федерации, так и по отдельным округам отмечена тенденция к нарастанию резистентности *N.gonorrhoeae* практически ко всем антимикробным препаратам, применявшимся для мониторинга:

— число штаммов, нечувствительных к пенициллину, увеличилось с 72,4% в 2007 году до 80,4% в 2008 году;

- число штаммов, нечувствительных к тетрациклину, увеличилось с 67,2% в 2007 году до 85,1% в 2008 году;
- число штаммов, нечувствительных к ципрофлоксацину, в среднем по Российской Федерации изменилось незначительно (в 2007 году — 55,1%; в 2008 году — 53,9%, однако уровень устойчивости к данному препарату значительно повысился в ряде субъектов Российской Федерации: в Южном федеральном округе (с 24% в 2007 году до 34% в 2008 году), в Уральском федеральном округе (с 40% в 2007 году до 83,3% в 2008 году);
- отмечено возрастание резистентности *N.gonorrhoeae* к азитромицину (с 1,3% в 2007 году до 5,5% в 2008 году); отсутствие устойчивых к данному антимикробному препарату штаммов выявлено лишь в двух федеральных округах: Уральском и Сибирском.

На протяжении 2007—2008 годов в Российской Федерации продолжал регистрироваться высокий уровень чувствительности *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону (100%), что позволяет на настоящий момент рассматривать данный препарат как препарат выбора для лечения гонokokковой инфекции на территории Российской Федерации.

Результаты мониторинга, проведенного в 2006—2007 годах, показали, что прогноз в отношении возможного возрастания резистентности штаммов *N.gonorrhoeae* к спектиномицину, сделанный в 2005 году, был подтвержден. В среднем по Российской Федерации показатели резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину возросли с 4,5% в 2007 году до 8,5% в 2008 году; в ряде регионов Российской Федерации уровень устойчивости *N.gonorrhoeae* к спектиномицину в 2007 году достигал 10—13,2% (Уральский и Сибирский округа), а в 2008 году — 12,1%, 9,6% и 8,7% (Северо-Западный, Приволжский и Южный округа).

Динамика распространения устойчивости *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам по федеральным округам Российской Федерации в 2007—2008 годах представлена в таблице 3.

Таблица 3

Число штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к антимикробным препаратам, в федеральных округах Российской Федерации в 2007—2008 годах (%)

Антимикробные препараты Федеральные округа	Пенициллин (%)		Тетрациклин (%)		Ципрофлоксацин (%)		Спектиномицин (%)		Азитромицин (%)	
	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008
годы	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008
ЦФО	79,7	83,2	72,9	89,9	52,5	58,8	5,1	6,0	0	10,1
СЗФО	59,2	74,0	56,3	83,7	51,5	53,8	2,9	12,1	0	9,6
ЮФО	72,0	80,4	64,0	76,8	24,0	34,0	4,0	8,7	0	5,4
ПрФО	76,0	81,4	65,7	85,5	60,3	50,7	2,7	9,6	0	3,6
УрФО	60,0	91,6	70,0	87,5	40,0	83,3	10,0	6,5	0	0
СибФО	86,9	78,6	94,7	85,7	73,7	71,4	13,2	5,1	13,2	0
ДВФО	97,7	—	81,1	—	71,1	—	1,2	—	0	—
Всего по Российской Федерации	72,4	80,4	67,2	85,1	55,1	53,9	4,5	8,5	1,3	5,5

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проведенного на протяжении 2007—2008 гг., позволили подтвердить необходимость исключения препаратов группы пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина из схем лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, т. к. уровень резистентности к ним *N.gonorrhoeae* значительно (в десятки раз) превосходил уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции данными препаратами.

В связи с увеличением в 2008 году, в сравнении с 2007 годом, числа штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к спектиномицину, данный препарат рекомендуется исключить из схем эмпирической терапии гонококковой инфекции в Российской Федерации и назначать лечение спектиномицином только под контролем определения чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

Исследования по мониторингу антибиотикорезистентности гонококка, проведенные на протяжении 2007—2008 гг. на уровне федеральных округов Российской Федерации, показали, что на настоящий момент препаратом выбора гонококковой инфекции является цефтриаксон, к которому сохраняли чувствительность 100% штаммов гонококка, полученных из всех федеральных округов.

Изучение в 2008 году результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* по отношению к двум препаратам (цефиксиму и азитромицину), впервые включенным в мониторинг с 2007 года, показало, что данные препараты также могут быть рекомендованы для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации:

- цефиксим — аналогично цефтриаксону — как препарат выбора для лечения гонококковой инфекции (к данному препарату оказались чувствительны все штаммы *N.gonorrhoeae* вне зависимости от федерального округа);
- азитромицин — как препарат выбора в двух округах Российской Федерации — Уральском и Сибирском (к данному препарату оказались чувствительны все полученные из Уральского и Сибирского федеральных округов); в остальных округах Российской Федерации лечение гонореи азитромицином может назначаться только под контролем чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

Рекомендации по применению антимикробных препаратов для лечения гонококковой инфекции по итогам мониторинга антибиотикорезистентности гонококка в Российской Федерации 2008 года представлены в таблице 4.

Таблица 4

Препараты, рекомендованные для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации (на основании данных мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* 2008 г.)

Федеральный округ	Антимикробные препараты
ЦФО	цефтриаксон, цефиксим
СЗФО	цефтриаксон, цефиксим
ЮФО	цефтриаксон, цефиксим
ПрФО	цефтриаксон, цефиксим
УрФО	цефтриаксон, цефиксим, азитромицин
СибФО	цефтриаксон, цефиксим, азитромицин
ДВФО	цефтриаксон, цефиксим

Примечания к таблице 4:

1. Рекомендации для лечения гонококковой инфекции в специализированных лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля Дальневосточного федерального округа, не участвовавших в мониторинге (ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер», г. Хабаровск) и не предоставивших жизнеспособных культур возбудителя гонореи (МУЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер», г. Владивосток), даны на основании результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в целом по Российской Федерации.

2. Лечение гонореи спектиномицином во всех федеральных округах РФ и лечение гонореи азитромицином во всех федеральных округах РФ, кроме Уральского и Сибирского, проводится только под контролем чувствительности *N.gonorrhoeae*.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности гонококка в Российской Федерации изложены в информационных бюллетенях за 2004, 2005, 2006, 2007 и 2008 годы.

2.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ *N.GONORRHOEAE* МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ В 2008 ГОДУ

В 2008 году в рамках мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* был изучен нуклеотидный полиморфизм Por-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки. Por-ген имеет две структурные разновидности: PIA и PIB, первая из которых (PIA) чаще коррелирует с диссеминированной формой гонококковой инфекции, тогда как вторая (PIB) связана с формированием резистентности к антибиотикам.

В результате исследования нуклеотидного полиморфизма Por-гена *N.gonorrhoeae* в 2008 году была выявлена гетерогенность выделенных штаммов *N.gonorrhoeae* с преобладанием среди них штаммов, относившихся к PIB-серовару (90,2% штаммов), ассоциированному с резистентностью к антибактериальным препаратам, над штаммами, относившимися к PIA-серовару (9,8%) (рисунок 9).

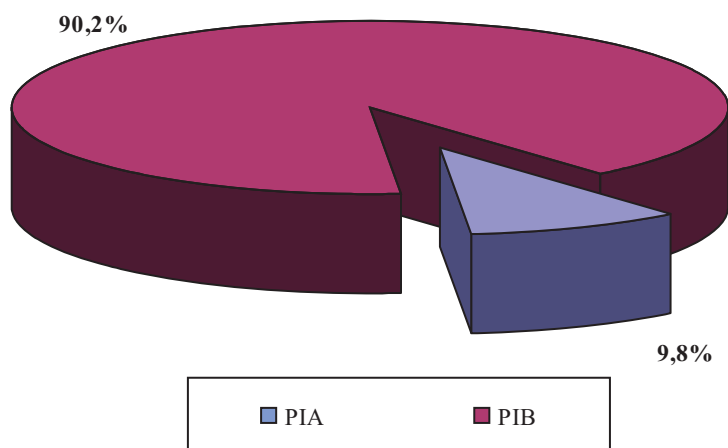


Рисунок 9. Распределение Por-типов *N.gonorrhoeae* в российской популяции гонококков в 2008 году

Среди штаммов *N.gonorrhoeae*, относившихся к РІВ-серовару, преобладали РІВ2 (40%) и РІВ3 (42%) — серотипы; в сероваре РІА доминировали серотипы РІА 6 (51%) и РІА 10 (31%).

Результаты рог-типирования штаммов *N.gonorrhoeae*, проведенного в рамках мониторинга в 2008 году, позволили подтвердить полученные ранее данные о преобладании штаммов *N.gonorrhoeae*, относящихся к РІВ-серовару, и констатировать сохранение высокого уровня распространенности таких штаммов на протяжении 2007—2008 гг. (в 2007 году — 89,2%, в 2008 году — 90,2%), что подтвердило данные определения чувствительности *N.gonorrhoeae* к АМП, полученные микробиологическими методами, и может свидетельствовать о сохранении высокого уровня антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации; четких географических закономерностей распространения отдельных серотипов и сероваров *N.gonorrhoeae*, изученных методом рог-типирования, выявить не удалось.

По данным 2008 года, идентификация генов, ответственных за развитие плазмидных и хромосомных механизмов резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину, показала наличие плазмидных механизмов устойчивости к пенициллину (ген *bla*) — у 5,3% штаммов, наличие плазмидной детерминанты устойчивости к тетрациклину — *tetM* — у 3,0% штаммов (таблица 5).

Таблица 5

Частота распространения генетических детерминант устойчивости *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам (Российская Федерация, 2008 год)

№ п/п	Группы антимикробных препаратов	Наличие гена или мутации в гене	Процент штаммов, несущих ген или мутацию	Процент диких штаммов
1.	Пенициллин	<i>bla</i> <i>pon A</i> <i>pen A</i>	5,3 81,0 70,6	94,7 19,0 29,4
2.	Тетрациклин	<i>tet M</i> <i>rpsJ</i> ,	3,0 67,9	97,0 32,1
3.	Ципрофлоксацин	<i>gyr A</i> <i>par C</i>	72,9 69,3	27,1 30,7
4.	Спектиномицин	<i>rrs</i>	3,1	96,9
5.	Азитромицин	<i>rrl</i> <i>erm</i> <i>mef</i>	0,0 0,0 0,0	100,0 100,0 100,0

Мутации в локусах генома *N.gonorrhoeae*, ответственных за развитие устойчивости к пенициллину, были обнаружены: в гене *ponA* у 81,0% исследованных штаммов *N.gonorrhoeae*, в гене *penA* — у 70,6% штаммов; к тетрациклину: в гене *rpsJ* у 67,9% штаммов.

Таким образом, у абсолютного большинства исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* устойчивость к пенициллинам и тетрациклинам обуславливалась хромосомными механизмами.

Идентификация нуклеотидного полиморфизма в локусах генома *N.gonorrhoeae*, ответственных за формирование резистентности к фторхинолонам (*gyrA*, *parC*), позволила установить наличие генетических маркеров резистентности в гене *gyrA* — у 72,9 % штаммов, в гене *parC* — у 69,3% штаммов. Штаммы *N.gonorrhoeae* с мутациями в генах *gyrA* и *parC* проявляли выраженную микробиологическую устойчивость к фторхинолонам.

У 70% штаммов *N.gonorrhoeae* было установлено наличие мутаций в гене *mtr*, ответственном за активный выброс — эффлюкс — антимикробных препаратов (прежде всего — тетрациклинов и фторхинолонов) из клеток микроорганизмов.

При изучении нуклеотидного полиморфизма в гене 16S РНК генома *N.gonorrhoeae*, ответственном за формирование резистентности к спектиномицину, среди исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* известные механизмы резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину (мутации в гене *rrs*) выявлены далеко не во всех штаммах *N.gonorrhoeae*, демонстрирующих снижение чувствительности к этому антибиотику (лишь у 3,1% штаммов). Отмеченный факт свидетельствует о необходимости детального анализа механизмов действия спектиномицина и поиска новых механизмов устойчивости.

Мутации не были обнаружены в гене *rrl*; не были также выявлены гены *erm* и *mef*, ответственные за развитие устойчивости *N.gonorrhoeae* к макролидам.

Таким образом, по результатам исследований, проведенных в 2008 году с использованием молекулярно-генетических методов:

- подтверждена генетическая гетерогенность штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, с преобладанием серовара РІВ (у 90,2% штаммов), ассоциированного с развитием мультирезистентности к АМП;
- выявлены преобладающие (хромосомные) механизмы развития резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину (мутации в гене *ponA* у 81,0% штаммов; в гене *penA* — у 70,6%, в гене *rpsJ* — у 67,9% штаммов);
- установлена высокая частота появления мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости к фторхинолонам (в гене *gyrA* — у 72,9 % штаммов, в гене *parC* — у 69,3% штаммов и за эффлюкс антибиотиков из бактериальной клетки (частота мутаций в гене *mtr* — у 70% штаммов);
- известные механизмы резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину (мутации в гене *rrs*) выявлены у 3,1% штаммов *N.gonorrhoeae*, что свидетельствует о необходимости поиска новых механизмов устойчивости данного препарата;
- не установлено мутаций в гене *rrl* и наличие генов *erm* и *mef*, ответственных за развитие устойчивости *N.gonorrhoeae* к макролидам.

2.6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТИПОВ *N.GONORRHOEAE* И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *N.GONORRHOEAE* НА ПРОТЯЖЕНИИ 2007—2008 ГОДОВ

Результаты *por*-типирования штаммов *N.gonorrhoeae* (изучения нуклеотидного полиморфизма *Por*-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки), проведенного в рамках мониторинга в 2007—2008 годах, позволили подтвердить полученные ранее данные о преобладании штаммов с РІВ-сероваром, связанных с формированием резистентности к антибиотикам, и констатировать сохранение высокого уровня распространенности таких штаммов в течение 2007—2008 гг. (в 2007 году — 89,2%, в 2008 году — 90,2%), что подтвердило данные определения чувствительности *N.gonorrhoeae* к АМП, полученные микробиологическими методами, и может свидетельствовать о сохранении высокого уровня антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации; четких географических закономерностей распространения отдельных серотипов и сероваров *N.gonorrhoeae*, изученных методом *por*-типирования, выявить не удалось.

В результате изучения нуклеотидного полиморфизма штаммов *N.gonorrhoeae* в 2007—2008 гг. было установлено наличие генетических маркеров резистентности *ponA*, *penA*, *bla*, ответственных за формирование устойчивости к пенициллинам; *gyrA*, *parC* — к фторхинолонам;

rpsJ, *tetM* — к тетрациклинам и *I6SPHK* — к спектиномицину, что соответствовало полученным микробиологическим результатам.

На протяжении 2007—2008 гг. на территории Российской Федерации отмечено сохранение преобладания хромосомных механизмов развития резистентности к пенициллину и тетрациклину над плазмидными, о чем свидетельствует высокий процент мутаций в генах, ответственных за развитие резистентности к данным видам АМП (в гене *ponA* — на уровне 65—81%, в гене *penA* — на уровне 53—70,6 %) в сравнении с плазмидными механизмами резистентности (наличие плазмидных генов *bla* — у 1,0 — 5,3% штаммов, генов *tetM* — у 1,3 — 3,0% штаммов (таблица 6).

Таблица 6

**Частота распространения генетических детерминант устойчивости
N.gonorrhoeae к антимикробным препаратам
(Российская Федерация 2007—2008 гг.)**

№ п/п	Антимикробные препараты	Наличие гена или мутации	Процент штаммов, несущих ген или мутацию		Процент диких штаммов	
			2007	2008	2007	2008
1	Пенициллин	<i>bla</i>	1,0	5,3	99,0	94,7
		<i>ponA</i>	65,0	81,0	35,0	19,0
		<i>penA</i>	53,0	70,6	47,0	29,4
2	Тетрациклин	<i>tetM</i>	1,3	3,0	98,7	97,0
		<i>rpsJ</i>	58,5	67,0	41,5	32,1
3	Ципрофлоксацин	<i>gyrA</i>	42,3	72,9	57,7	27,1
		<i>parC</i>	30,7	69,3	69,3	30,7
4	Спектиномицин	<i>rrs</i>	0,0	3,1	100,0	89,9

Частота мутаций в генах *N.gonorrhoeae*, обуславливающих резистентность к пенициллину и тетрациклину, в течение 2007—2008 гг. имела тенденцию к увеличению: с 53% до 70,6% по гену *penA*; с 65 до 81% по гену *ponA*; с 58,5% до 67% по гену *rpsJ*, что может свидетельствовать о возрастании резистентности *N.gonorrhoeae* к данным препаратам и совпадает с тенденциями, отмечаемыми при изучении резистентности к АМП микробиологическими методами.

В период мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* 2007—2008 гг. отмечена также тенденция к некоторому возрастанию числа «мутантных» штаммов *N.gonorrhoeae*, резистентных к антимикробным препаратам группы фторхинолонов (увеличение числа штаммов с мутациями в гене *gyrA* с 42,3% до 72,9%, в гене *parC* — 30,7% до 69,3%) и спектиномицину (с 0 до 3,1%). Данное обстоятельство также в определенной степени может говорить о возрастании резистентности *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, к фторхинолонам и спектиномицину.

Таким образом, в результате изучения штаммов *N.gonorrhoeae* молекулярно-генетическими методами на протяжении 2007—2008 гг. была:

- подтверждена генетическая гетерогенность гонококка;
- определены маркеры его устойчивости к антимикробным препаратам: пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и спектиномицину;

- установлено преобладание хромосомных механизмов устойчивости гонококка к пеницилину и тетрациклину над плазмидными;
- среди нечувствительных к антимикробным препаратам штаммов *N.gonorrhoeae* выявлено преобладание штаммов с мутантным генотипом.

Проведенная работа по генотипированию гонококка и изучению молекулярных механизмов его резистентности способствует оптимизации мер мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* по предотвращению распространения на территории Российской Федерации штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к АМП.

2.7. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ *T.PALLIDUM* К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СРЕДИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ В 2007 И 2008 ГОДАХ, И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Работы, проводившиеся в 2008 году на третьем этапе мониторинга изменчивости *Treponema pallidum* и резистентности к применяемым антимикробным препаратам, явились продолжением аналогичных исследований, проводившихся в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 — 2011 гг.)».

T.pallidum является некультивируемым патогеном, в связи с чем исследования проводились с использованием молекулярно-генетических методов и были направлены на определение генетических детерминант, обуславливающих устойчивость микроорганизма к антимикробным препаратам, применяемым при лечении сифилиса.

С использованием ранее разработанного комплекса молекулярно-генетических методов был проанализирован биологический материал, содержащий бледную трепонему, — было исследовано 40 клинических изолятов, содержащих бледную трепонему, полученных из Саратовского, Иркутского и Астраханского областных кожно-венерологических диспансеров, Санкт-Петербургского городского кожно-венерологического диспансера, Ставропольского краевого кожно-венерологического диспансера, окружного кожно-венерологического диспансера Ханты-Мансийского автономного округа Московской городской клинической больницы № 14 им. В.Г. Короленко, Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института.

В клинических образцах, содержащих *T.pallidum*, проводились исследования генетических маркеров резистентности *T.pallidum* к β-лактамным антибиотикам — пенициллину, цефтриаксону (гены *tp47* и *tromp1*), тетрациклинам — тетрациклину, доксициклину (ген *tetB*) и макролидам — эритромицину, азитромицину (гены, кодирующие 23S rRNA), а также изучение мутаций в пенициллинсвязывающих белках *T.pallidum* (гены *PBp1*, *PBp2*, *PBp3*), изменения в которых потенциально могут явиться причиной резистентности *T.pallidum* к β-лактамным антибиотикам.

В результате проведенных в 2008 году исследований в клинических образцах, содержащих бледную трепонему, не было выявлено генетических маркеров резистентности *T.pallidum* к β-лактамным антибиотикам (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклинам и макролидам.

Таким образом, результаты исследований по определению генетических маркеров резистентности бледной трепонемы к β-лактамным антибиотикам (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклинам и макролидам, проводившиеся в течение 2006—2008 гг. с использованием клинических изолятов, полученных от больных сифилисом из разных федеральных округов Российской

Федерации: Приволжского (Саратов, Нижний Новгород), Сибирского (Иркутск), Уральского (Ханты-Мансийск), Центрального (Москва), Северо-Западного (Санкт-Петербург) и Южного (Ставрополь, Астрахань) позволяют заключить, что на настоящий момент в Российской Федерации отсутствует устойчивость возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — к данным видам АМП. Это дает основание рекомендовать β -лактамы антибиотики (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклин и макролиды для терапии сифилиса в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках Государственного контракта № 602-ПД от 25.11.2008 г. в 2008 году ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» проводились исследования по изучению резистентности к антимикробным препаратам возбудителя гонококковой инфекции — *N.gonorrhoeae* и возбудителя сифилиса — *T.pallidum* с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов.

В выполнении мероприятий мониторинга антибиотикорезистентности гонококка участвовали 30 специализированных лечебно-профилактических и научных учреждений дерматовенерологического профиля и ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» из 6 федеральных округов Российской Федерации; в мониторинге изменчивости возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — 8 учреждений, представлявших 6 федеральных округов Российской Федерации (Центральный, Северо-Западный, Приволжский, Южный, Уральский и Сибирский).

В 2008 году из специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации было доставлено 1 474 культуры гонококка. В ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» из доставленных штаммов было выделено 900 культур *N.gonorrhoeae* (61,0%). В связи с интенсификацией работ по обучению персонала лечебно-профилактических учреждений — участников мониторинга стандартным методам забора клинического материала от больных гонореей, стандартным методам получения, сохранения и транспортировки культур гонококка количество выделенных культур было значительно выше, чем в 2007 году (47,9%).

На настоящий момент в «Коллекции штаммов, генетического материала и клинических образцов возбудителей ИППП» ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий» в условиях низкой температуры (–80°C) находятся на хранении 3 533 штамма *N.gonorrhoeae*.

Для проведения исследований изменчивости возбудителя сифилиса из 8 учреждений, участвовавших в выполнении данного раздела программы, от больных ранними формами сифилиса (первичным и вторичным) было получено 40 клинических изолятов, содержащих патогенную бледную трепонему. На настоящий момент в «Коллекции штаммов, генетического материала и клинических образцов возбудителей ИППП» находятся на хранении 55 клинических изолятов, содержащих *T.pallidum*.

Для проведения работ по мониторингу антибиотикорезистентности гонококка и бледной трепонемы сотрудниками ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» проводилось обучение персонала лабораторий специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации дерматовенерологического профиля на рабочих местах методам получения, сохранения и доставки биологического материала от больных гонококковой и сифилитической инфекцией; методам выделения гонококка и его идентификации. Обучение проводилось в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), разработанными сотрудниками ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий». Стандартные операционные процедуры размещены на сайте института: <http://www.cnikvi.ru>.

В течение 2008 года в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» у выделенных штаммов *N.gonorrhoeae* была определена чувствительность к семи антимикробным препаратам: пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, цефтриаксону, цефиксиму, спектиномицину и азитромицину. Изучение чувствительности проводили методом серийных разведений в агаре с использованием комплекса стандартных операционных процедур (СОПов) и в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) — Института клинических и лабораторных стандартов, США

При изучении чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в 2008 году была обнаружена высокая резистентность выделенных штаммов гонококка к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину с существенным различием ее уровня в федеральных округах Российской Федерации.

Наиболее высокий процент штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к пенициллину, был зарегистрирован в Уральском (91,6%) федеральном округе. В остальных федеральных округах процент нечувствительных к пенициллину штаммов *N.gonorrhoeae* варьировал в пределах 74—83,2%.

Анализ данных изучения резистентности *N.gonorrhoeae* к тетрациклину в федеральных округах Российской Федерации показал, что уровень нечувствительных к данному антимикробному препарату штаммов в отдельных округах Российской Федерации отличался незначительно и варьировал в пределах 76,8—89,9%.

Уровень резистентности гонококка к ципрофлоксацину как в целом по Российской Федерации, так и в ее округах являлся довольно высоким; при этом в среднем по Российской Федерации нечувствительными к ципрофлоксацину были 53,9% штаммов. Отмечена значительная вариабельность показателей между федеральными округами, в части из которых уровень устойчивости штаммов гонококка продолжал оставаться высоким (Урал — 83,3% нечувствительных штаммов, Сибирь — 71,4% нечувствительных штаммов), а в других (Южный округ — 34,0% нечувствительных штаммов) — значительно более низким.

По данным мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, в 2008 году в среднем по Российской Федерации к спектиномицину были нечувствительными 25,8% от общего числа изученных штаммов *N.gonorrhoeae*; при этом максимально высокий уровень резистентности к данному препарату наблюдался в Северо-Западном (46,5% нечувствительных штаммов), Приволжском (35,9% нечувствительных штаммов) и Южном (26,7% нечувствительных штаммов) федеральных округах. В Уральском федеральном округе процент нечувствительных к спектиномицину штаммов составил 12,6%; в Центральном и Сибирском — соответственно 8,0% и 8,3%.

Среди изученных в 2008 году штаммов *N.gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, нечувствительных к препаратам группы цефалоспоринов: цефтриаксону и цефиксиму. Уровень чувствительности как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Однако анализ распределения МПК цефтриаксона показал, что в 2008 году было выявлено незначительное (6%) количество штаммов *N.gonorrhoeae* со значениями МПК цефтриаксона, превышавшими значения эпидемиологической точки отсечения (0,032 мкг/мл), представленной в международной базе данных EUCAST. Полученные данные свидетельствуют о тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону среди гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации.

В 2008 году была установлена достаточно высокая (94,5%) чувствительность *N.gonorrhoeae* к представителю группы макролидов — азитромицину: общий по Российской Федерации процент устойчивых к данному препарату штаммов составил 5,5%. Значительная разница в уровне чувствительных к азитромицину штаммов гонококка была выявлена между

федеральными округами Российской Федерации: наиболее высокий процент нечувствительных к данному антимикробному препарату штаммов регистрировался в Центральном (10,1%) и Северо-Западном (9,6%) федеральных округах. В Южном и Приволжском федеральных округах процент штаммов, нечувствительных к азитромицину, составил соответственно 5,4% и 3,4%. Вместе с тем все штаммы, полученные из Уральского и Сибирского федеральных округов, оказались чувствительными к азитромицину (100% чувствительных штаммов).

Сравнительный анализ результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проводившегося в 2007—2008 гг., показал, что у штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных из субъектов Российской Федерации в 2008 году, как в среднем по Российской Федерации, так и по отдельным округам отмечена тенденция к нарастанию резистентности *N.gonorrhoeae* практически ко всем антимикробным препаратам, применявшимся для мониторинга. Отмечено увеличение числа штаммов, нечувствительных к пенициллину (с 72,4% в 2007 году — до 80,4% в 2008 году) и к тетрациклину (с 67,2% в 2007 году — до 85,1% в 2008 году).

Отмечено возрастание резистентности *N.gonorrhoeae* к азитромицину (с 1,3% в 2007 году — до 5,5% в 2008 году); отсутствие устойчивых к данному антимикробному препарату штаммов выявлено лишь в двух федеральных округах — Уральском и Сибирском.

Хотя число штаммов, нечувствительных к ципрофлоксацину, в среднем по Российской Федерации изменилось в процессе мониторинга 2007—2008 гг. незначительно (в 2007 году — 55,1%; в 2008 году — 53,9%), уровень устойчивости к данному препарату существенно повысился в ряде субъектов Российской Федерации: в Южном федеральном округе (с 24% в 2007 году — до 34% в 2008 году), в Уральском федеральном округе (с 40% в 2007 году — до 83,3% в 2008 году).

В 2008 году в среднем по Российской Федерации показатели резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину возросли с 4,5% в 2007 году до 8,5% в 2008 году; в ряде регионов Российской Федерации уровень устойчивости *N.gonorrhoeae* к спектиномицину в 2007 году достигал 10—13,2% (Уральский и Сибирский округа), а в 2008 году — 12,1%; 9,6% и 8,7% (Северо-Западный, Приволжский и Южный округа).

На протяжении всего периода мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в 2007—2008 гг. установлен высокий уровень чувствительности гонококка к препаратам из группы цефалоспоринов — цефтриаксону и цефиксиму (100%).

Результаты проведенного мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проведенного на протяжении 2007—2008 гг., позволили подтвердить необходимость исключения препаратов группы пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина из схем лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, т.к. уровень резистентности к ним *N.gonorrhoeae* значительно (в десятки раз) превосходил уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции данными препаратами.

В связи со значительным увеличением в 2007—2008 гг. в сравнении числа штаммов *N.gonorrhoeae*, нечувствительных к спектиномицину, данный препарат рекомендуется исключить из схем эмпирической терапии гонококковой инфекции в Российской Федерации; назначение данного препарата для лечения гонореи необходимо проводить только под контролем определения чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

Исследования по мониторингу антибиотикорезистентности гонококка, проведенные на протяжении 2007—2008 гг. на уровне федеральных округов Российской Федерации, показали, что на настоящий момент препаратом выбора гонококковой инфекции является цефтриаксон, к которому сохраняли чувствительность 100% штаммов гонококка, полученных из всех федеральных округов.

Изучение в 2008 году результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* по отношению к двум препаратам (цефиксиму и азитромицину), впервые включенным в мониторинг с 2007 года, показало, что данные препараты также могут быть рекомендованы для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации:

- цефиксим — аналогично цефтриаксону — как препарат выбора для лечения гонококковой инфекции (к данному препарату оказались чувствительны все штаммы *N.gonorrhoeae*, вне зависимости от федерального округа);
- азитромицин — как препарат выбора в двух округах Российской Федерации: Уральском и Сибирском (к данному препарату оказались чувствительны все полученные из Уральского и Сибирского федеральных округов). В остальных федеральных округах России азитромицин может назначаться для лечения гонореи только под контролем определения чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

В 2008 году были продолжены исследования *N.gonorrhoeae* с использованием молекулярно-генетических методов: изучен нуклеотидный полиморфизм Png-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки; определялось наличие генов плазмид и генетических детерминант в хромосоме *N.gonorrhoeae*, определяющих устойчивость *N.gonorrhoeae* к бета-лактамам, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам и спектиномицину. Последний метод основан на изучении различий в нуклеотидной последовательности мутантных типов *N. gonorrhoeae* и диких типов *N.gonorrhoeae*, не имеющих мутаций.

В результате идентификации генов, ответственных за развитие плазмидных и хромосомных механизмов резистентности *N.gonorrhoeae* по результатам исследований, проведенных в 2008 году с использованием молекулярно-генетических методов:

- подтверждена генетическая гетерогенность штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, с преобладанием серовара P1B (у 90,2% штаммов), ассоциированного с развитием мультирезистентности к АМП;
- выявлены преобладающие (хромосомные) механизмы развития резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину (мутации в гене *ponA* у 81,0% штаммов; в гене *penA* — у 70,6%, в гене *rpsJ* — у 67,9% штаммов);
- установлена высокая частота появления мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости к фторхинолонам (в гене *gyrA* — у 72,9 % штаммов, в гене *parC* — у 69,3% штаммов) и за эффлюкс антибиотиков из бактериальной клетки (частота мутаций в гене *mtr* — у 70% штаммов);
- известные механизмы резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину (мутации в *rrs* гене) выявлены у 3,1% штаммов *N.gonorrhoeae*, что свидетельствует о необходимости поиска новых механизмов устойчивости данного препарата;
- не установлено мутаций в гене *rrl1*; не были также выявлены гены *erm* и *mef*, ответственные за развитие устойчивости *N.gonorrhoeae* к макролидам.

На протяжении 2007—2008 гг. на территории Российской Федерации отмечено сохранение преобладания хромосомных механизмов развития резистентности к пенициллину и тетрациклину над плазмидными, о чем свидетельствует высокий процент мутаций в генах, ответственных за развитие резистентности к данным видам АМП (в гене *ponA* — на уровне 65—81%, в гене *penA* — на уровне 53—70,6%) в сравнении с плазмидными механизмами резистентности (наличие плазмидных генов *bla* — у 1,0 — 5,3% штаммов, генов *tetM* — у 1,3 — 3,0% штаммов).

Частота мутаций в генах *N.gonorrhoeae*, обуславливающих резистентность к пенициллину и тетрациклину, в течение 2007—2008 гг. имела тенденцию к увеличению: с 53% до 70,6%

по гену *penA*; с 65 до 81% по гену *ponA*; с 58,5% до 67% по гену *rpsJ*, что может свидетельствовать о возрастании резистентности *N.gonorrhoeae* к данным препаратам и совпадает с тенденциями, отмечаемыми при изучении резистентности к АМП микробиологическими методами.

В период мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* 2007—2008 гг. отмечена также тенденция к некоторому возрастанию числа мутантных штаммов *N.gonorrhoeae*, резистентных к антимикробным препаратам группы фторхинолонов (увеличение числа штаммов с мутациями в гене *gyrA* с 42,3% до 72,9%, в гене *parC* — 30,7% до 69,3%) и спектиномицину (с 0 до 3,1%). Данное обстоятельство также в определенной степени может говорить о возрастании резистентности *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, к препаратам фторхинолонам и спектиномицину.

В 2007—2008 гг. проводились исследования по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителя сифилиса — *T.pallidum* с использованием клинических изолятов, содержащих бледную трепонему, полученных от больных сифилисом из 6 федеральных округов Российской Федерации. Исследования проводились с использованием молекулярно-генетических методов и были направлены на определение генетических детерминант, обуславливающих устойчивость микроорганизма к антимикробным препаратам, применяемым при лечении сифилиса: к β-лактамам антибиотикам (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклинам и макролидам.

В результате проведенных исследований в клинических изолятах, содержащих бледную трепонему, не было обнаружено мутаций в генах, обуславливающих устойчивость микроорганизма к антимикробным препаратам, применяемым при лечении сифилиса: β-лактамам антибиотикам, тетрациклинам и макролидам, что позволило сделать заключение об отсутствии на настоящий момент устойчивости возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — к данным видам АМП в Российской Федерации. Это дает основание рекомендовать β-лактамы антибиотиками (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклин и макролиды для терапии сифилиса в Российской Федерации в соответствии с методическими указаниями «Лечение и профилактика сифилиса» №98/273, протоколом ведения больных «Сифилис», утвержденным приказом №327 МЗ РФ от 25 июля 2003 г., и «Клиническими рекомендациями дерматовенерология 2006—2007», изданными Российским обществом дерматовенерологов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 к Информационному бюллетеню

Результаты проведения мониторинга антибиотикорезистентности гонококка на территории Российской Федерации с изучением микробиологических показателей, генотипирования и определения маркеров резистентности молекулярно-генетическими методами в 2008 году.

Рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации

Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Центральный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим	100 100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	пенициллин, тетрациклин, цiproфлоксацин	16,8 10,1 41,2
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин, азитромицин	94,0 89,9
Северо-Западный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим	100 100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	тетрациклин, пенициллин, цiproфлоксацин	16,3 26,0 46,2
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин азитромицин	87,9 90,4
Южный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим	100 100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	пенициллин, тетрациклин, цiproфлоксацин	19,6 23,2 66,0
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин, азитромицин	91,3 94,6
Приволжский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим	100 100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	пенициллин, тетрациклин, цiproфлоксацин	18,6 14,5 49,3
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин, азитромицин	90,4 96,6

Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Уральский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим, азитромицин	100 100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	пенициллин, тетрациклин, цiproфлоксацин	8,4 12,5 16,7
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин	93,5
Сибирский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим, азитромицин	100 100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	тетрациклин, пенициллин, цiproфлоксацин	21,4 14,3 28,6
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин	94,0
Дальневосточный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон, цефиксим	100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	пенициллин, тетрациклин, цiproфлоксацин	
Может применяться только под контролем определения чувствительности гонококка	спектиномицин, азитромицин	

Примечание. Рекомендации для лечения гонококковой инфекции в специализированных лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля Дальневосточного федерального округа, не участвовавших в мониторинге (ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер», г. Хабаровск) и не предоставивших жизнеспособных культур возбудителя гонореи (МУЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер», г. Владивосток), даны на основании результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в целом по Российской Федерации.

Для заметок

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ 2008 ГОД**

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 5. Тираж 500 экз. Заказ № 368-8

Издатель ООО «ДЭКС-Пресс», 125167 Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а