

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

БАРЫШКОВ КОНСТАНТИН ВИТАЛЬЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА ОРГАНИЗАЦИОННЫХ И ЛЕЧЕБНО-
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ
РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В
АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

(14.01.10 – КОЖНЫЕ И ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент М.Р Рахматулина

Москва

2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7-16
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕРЫ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ <i>N.GONORRHOEAE</i> И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОЗБУДИТЕЛЯ (обзор литературы)	
1.1. Эпидемиология гонококковой инфекции в Российской Федерации и в мире	17-24
1.2. Современные особенности клинических проявлений гонококковой инфекции	24-28
1.3. Методы эпидемиологического контроля за распространением возбудителя гонококковой инфекции и мониторинг чувствительности штаммов <i>N.gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам.....	28-35
1.4. Методы молекулярной эпидемиологии в предупреждении распространения инфекционных заболеваний..	35-40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Статистические отчетные формы.....	41-41
2.2. Клинические методы обследования	42-42
2.3. Лабораторные (бактериологические, молекулярно-биологические) методы исследования	42-45
2.4. Методы статистической обработки.....	45-45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (2001 – 2011 Г.Г.)	
3.1. Организация специализированной медицинской помощи	

по профилю «дерматовенерология» в Архангельской области.	46-47
3.2. Сравнительный анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации с 2001 по 2011 годы.....	47-49
3.3. Анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в районах Архангельской области.....	49-53
ГЛАВА 4. ВОЗРАСТНАЯ, ГЕНДЕРНАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.	
4.1. Половозрастная и социальная характеристика больных гонококковой инфекцией.....	54-59
4.2. Субъективные и объективные проявления гонококковой инфекции у обследованных пациентов.....	59-63
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ШТАММОВ <i>N.GONORRHOEAE</i> НА ТЕРРИТОРИИ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ	
5.1. Результаты изучения биологических особенностей штаммов <i>N.gonorrhoeae</i> , выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2006 – 2011 годах	64-71
5.2. Результаты изучения молекулярно-генетических особенностей штаммов <i>N.gonorrhoeae</i> в Архангельской области.....	71-77

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ	78-89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90-98
ВЫВОДЫ.....	99-100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101-102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103-127
ПРИЛОЖЕНИЯ	

СОКРАЩЕНИЯ

АМП	антимикробные препараты
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
Изолят	чистая культура бактерий, выделенная из клинического материала или окружающей среды.
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
Кластер	структурная часть генеральной совокупности, выделяемая при построении графической модель-схемы в виде иерархически разветвленного древа
МПК	минимальная концентрация антимикробного препарата, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма
ПЦР	полимеразная цепная реакция
CDC	Centers of Diseases Control and Prevention (Центр по контролю над заболеваемостью инфекциями, г. Атланта, США)
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institution), США.
EUCAST	Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing).
MIC	Minimum Inhibitory Concentration (минимальная ингибирующая концентрация)
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test (тесты амплификации нуклеиновых кислот)
NG-MAST	<i>N.gonorrhoeae</i> Multi Antigen Sequence Typing

STD Sexually Transmitted Disease
STI Sexually Transmitted Infection

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Гонококковая инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), социальная значимость которой определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и негативным влиянием на состояние репродуктивного здоровья населения.

Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по заболеваемости гонококковой инфекцией в последнее десятилетие, в мире ежегодно выявляется около 60 миллионов случаев заболевания (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; World Health Organization, 2012). В Российской Федерации, начиная с 2001 года, также отмечается снижение заболеваемости гонококковой инфекцией, однако ее показатели продолжают оставаться высокими, составляя 29,8 случаев на 100 000 населения (Кубанова А.А., 2014).

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

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

К мерам контроля над распространением устойчивых к АМП штаммов *N.gonorrhoeae* относятся программы мониторинга антибиотикорезистентности возбудителя, одной из которых является RU-GASP (The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme), реализуемая Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии Минздрава России с 2002 года (Кубанова А.А. и соавт., 2010). Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты выбора для терапии гонококковой инфекции должны быть эффективны в отношении как минимум 95% штаммов, выделяемых в предполагаемом регионе инфицирования больного. В связи с этим актуальным является учет данных по антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и разработка рекомендаций по терапии гонококковой инфекции в конкретном субъекте Российской Федерации, т.к. штаммы возбудителя, распространенные в определенном регионе, могут иметь свои индивидуальные биологические свойства. К числу современных инструментов изучения биологических свойств инфекционных агентов относятся молекулярные методики типирования микроорганизмов, основанные на методе ПЦР и секвенировании (Nigel J Saunders et al. 2007; Wing-Wai Wong, et al., 2008).

Архангельская область является одним из крупнейших регионов Северо-запада России, входит в состав Северо-Западного федерального округа и характеризуется такими социально-демографическими особенностями, как низкая плотность населения наряду со значительной протяженностью территории, высокий уровень безработицы и высокая доля населения с доходом ниже установленного прожиточного минимума.

В настоящее время уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области составляет 68,6 случаев на 100000 населения и значительно превышает показатели в Российской Федерации (29,8 случаев на 100000 населения) и в Северо-Западном федеральном округе (38,5 случаев на 100000 населения), что требует совершенствования существующих и

создания новых систем контроля над распространением заболевания на территории субъекта.

К настоящему времени имеются единичные публикации, посвященные изучению показателей антибиотикорезистентности и распространения молекулярных типов *N. gonorrhoeae* на территории Архангельской области (М. Unemo, V. Vorobieva, 2007). Исследования по научному обоснованию выбора и разработке системы мер предупреждения распространения гонококковой инфекции с использованием методов молекулярной эпидемиологии на территории Архангельской области не проводились.

Все вышеперечисленное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучение эпидемиологических особенностей, клинического течения гонококковой инфекции в Архангельской области и разработка тактики лечебно-диагностических мероприятий с учетом антибактериальной чувствительности и молекулярно-генетических характеристик штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных на территории субъекта.

Задачи исследования:

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

Научная новизна результатов исследования

Установлено, что в период 2001-2011 годов уровень заболеваемости

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

Изучено клиническое течение гонококковой инфекции у больных в Архангельской области и продемонстрировано достоверно более частое выявление в структуре заболевания неосложненных форм (98,3%), характеризующихся бессимптомным и малосимптомным течением инфекционного процесса (65,9%) по сравнению с осложненными формами (1,7%) ($p \leq 0,05$).

Впервые изучены биологические особенности *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области, и выявлено достоверно большее число штаммов возбудителя с наличием признаков формирования резистентности к препарату выбора для терапии заболевания – цефтриаксону, чем в Российской Федерации (МПК выше 0,032-0,064 мкг/мл - 12% и 6% штаммов соответственно), а также высокая частота распространения мультирезистентных штаммов на территории субъекта (40,0% - 57,1% за исследуемый период).

Впервые выявлены сиквенс-типы штаммов *N.gonorrhoeae*, характерные только для Архангельской области, что позволяет идентифицировать лиц, заразившихся гонококковой инфекцией в данном субъекте.

Впервые на основании системного подхода, включающего анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в районах Архангельской области, выявление эпидемиологически значимых групп риска, изучение клинических проявлений заболевания, определение показателей антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* и биологических особенностей возбудителя, разработаны региональные клинические рекомендации,

стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией и комплекс мероприятий по предупреждению распространения заболевания на территории Архангельской области.

Практическая значимость

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

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

Внедрение результатов в практику

Региональные клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекцией и комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области внедрены в практику работы учреждений здравоохранения Архангельской области:

- ГБУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер»,
- ГБУЗ АО «Архангельская городская поликлиника №2»,
- ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая больница №1»,
- ГБУЗ АО «Северодвинская городская больница №1»,
- ГБУЗ АО «Котласская центральная городская больница»,
- ГБУЗ АО «Коряжемская городская больница»,
- ГБУЗ АО «Мирнинская центральная городская больница»,
- ГБУЗ АО «Новодвинская центральная городская больница»,
- ГБУЗ АО «Вельская центральная районная больница»,

- ГБУЗ АО «Виноградовская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Няндомская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Коношская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Карпогорская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Онежская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Приморская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Устьянская центральная районная больница»,
- ГБУЗ АО «Холмогорская центральная районная больница»,
- ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница».

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

II положение. Преобладание бессимптомных и малосимптомных форм инфекционного процесса в структуре гонококковой инфекции приводит к несвоевременному обращению инфицированных лиц за медицинской помощью. С целью повышения выявляемости гонококковой инфекции необходимо проведение скрининговых обследований эпидемиологически значимых групп риска – подростков и лиц в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в районах Архангельской области с неблагоприятной

эпидемиологической ситуацией, выявление и обследование их половых партнеров, а также внедрение высокочувствительных методов диагностики гонококковой инфекции на территории субъекта.

III положение. Актуальность мониторинга за уровнем антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* на территории Архангельской области обусловлена наличием признаков формирования резистентности возбудителя к цефтриаксону и высоким процентом мультирезистентных штаммов.

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

Апробация работы

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на:

1. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания дерматовенерологической помощи в Архангельской области», г. Архангельск, 2010 г.
2. XII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 2012 г.
3. V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов, г. Казань, 2013 г.
4. XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 2014 г.

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

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведено изучение баз данных научных статей и медицинских ресурсов по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности по заболеваемости гонококковой инфекцией населения Российской Федерации и Архангельской области; изучены гендерные, возрастные, социальные и клинические характеристики больных гонококковой инфекцией, обратившихся в медицинские учреждения Архангельской области в период 2001–2013 годов.

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

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует научной специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни и областям исследования: п.2 - эпидемиология и статистика дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, в меняющихся условиях жизни. Особенности кожных и венерических болезней в разных регионах РФ. Особенности дерматозов у детей, подростков и взрослых. Организация борьбы с заразными кожными болезнями и инфекциями, передающимися половым путем; п. 3. - современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем; п.4.- совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями. Санаторно-курортное лечение. Реабилитационные мероприятия. Разработка новых критериев излеченности; п.5 - совершенствование методов первичной и вторичной профилактики дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диспансерные методы работы с кожными и венерическими больными.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на **120** страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание методов исследования, четыре главы, содержащие результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, заключение, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 21 рисунком. Список

литературы содержит 121 источник, в том числе 31 отечественных и 89 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕРЫ ПО
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.
МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
N.GONORRHOEAЕ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ВОЗБУДИТЕЛЯ (обзор литературы)**

**1.1 Эпидемиология гонококковой инфекции в Российской
Федерации и в мире**

Гонококковая инфекция – инфекционное заболевание человека, вызываемое *Neisseria gonorrhoeae* - до настоящего времени остается одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и является частой причиной воспалительных заболеваний органов малого таза и серьезных нарушений репродуктивной функции.

О высокой эпидемиологической значимости гонококковой инфекции свидетельствует сохранение высокого уровня заболеваемости в ряде стран Европы и США. Так, по данным Европейского регионального Отдела ВОЗ (World Health Organization. Regional Office for Europe; available at: <http://data.euro.who.int/CISID>), в 2011 году¹ относительно высокий уровень заболеваемости гонококковой инфекцией (более 20 случаев на 100 000 населения) наблюдался в некоторых странах постсоветского пространства (Беларусь, Молдова, Латвия, Россия) и Западной Европы (Нидерланды, Великобритания). Вместе с тем в ряде стран Европы (Албания, Андорра, Босния и Герцеговина, Хорватия, Кипр, Израиль, Италия, Люксембург, Мальта, Монтенегро, Польша, Португалия, Румыния, Сан-Марино, Сербия, Словакия, Словения, Испания, Югославия, Македония) уровень

¹ Данные по заболеваемости гонококковой инфекцией в странах Европы в 2012 году в официальных материалах ВОЗ пока отсутствуют.

заболеваемости гонококковой инфекцией является низким (от 0 до 5 случаев на 100 000 населения), в связи с чем Россия и другие страны постсоветского пространства продолжают представлять эпидемиологическую опасность в отношении распространения гонококковой инфекции в Европе.

Значительно более высоким, чем в Европе, остается уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в США, где заболевание занимает второе место среди ИППП после урогенитальной хламидийной инфекции; в 2012 году в США было зарегистрировано 334826 новых случаев заболевания (CDC. Sexually Transmitted Diseases Surveillance, 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2013). Уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в США в 2012 году составил 107,5 случаев на 100 000 населения со значительными вариациями в отдельных территориях: очень высокий (100 и более случаев на 100 00 населения) уровень заболеваемости зарегистрирован в южных штатах – Миссисипи, Луизиана, Алабама, Южная Каролина и др., а низкий уровень заболеваемости (7,7 – 10,8 случаев на 100 000 населения) - в штатах Вайоминг, Айдахо, Монтана.

На протяжении 2008 - 2012 годов в США не было отмечено существенной тенденции к снижению заболеваемости гонококковой инфекцией (110,7 случаев на 100 000 населения в 2008 г., 98,1 случаев – в 2009 г., 100,2 случаев – в 2010 г., 103,3 случаев – в 2011 и 107,5 случаев на 100 000 населения в 2012 г.).

По данным статистического анализа CDC, в США гонококковой инфекцией чаще болеют молодые женщины (в возрасте от 15 до 25 лет) и мужчины (в возрасте от 20 до 30 лет), преимущественно афроамериканцы, среди которых наблюдается наиболее высокий уровень заболеваемости (рис 1), (рис 2).

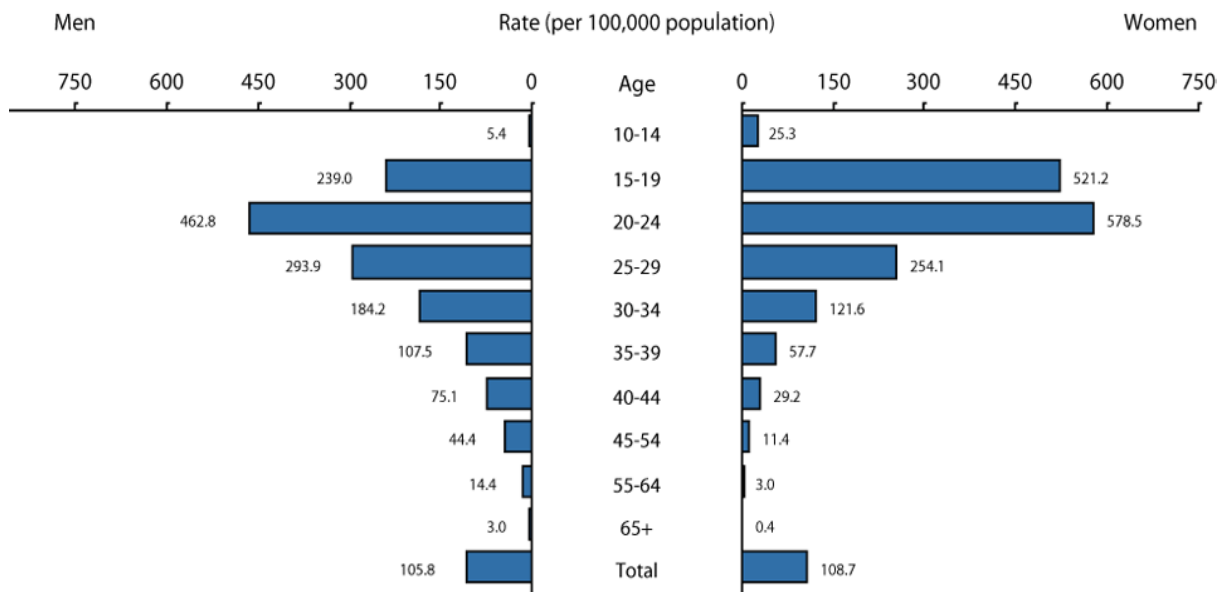
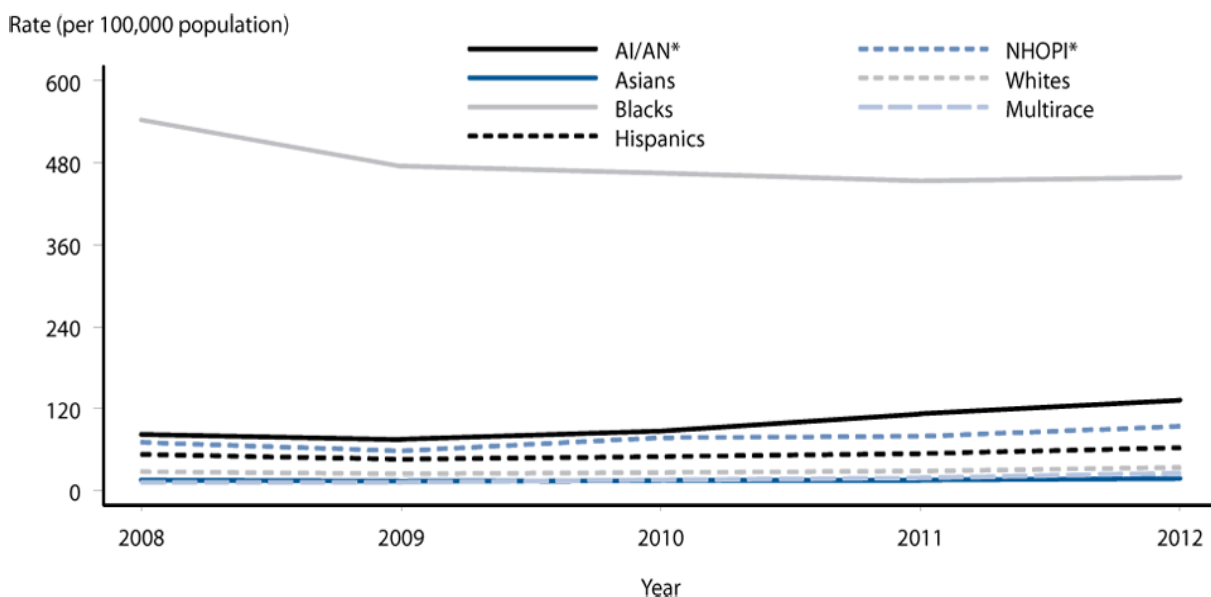


Рис. 1 Gonorrhea — Rates by Age and Sex, United States, 2012 (<http://www.cdc.gov/std/stats12/figures/16.htm>)



* AI/AN= American Indians/Alaska Natives; NHOPI= Native Hawaiian and Other Pacific Islanders.

Рис. 2. Gonorrhea — Rates by Race/Ethnicity, United States, 2008 – 2012 (<http://www.cdc.gov/std/stats12/figures/19.htm>)

По данным ВОЗ, среди других стран мира, ведущих учет случаев заболеваемости гонококковой инфекцией, высокий уровень заболеваемости наблюдается в Корее (в 2011 году выявлено 106,1 случаев на 100 000

населения) и Новой Зеландии (80,8 случаев на 100 000 населения) (Baseline report on global sexually transmitted infections surveillance 2012. World Health Organization, 2013).

В Российской Федерации заболеваемость гонококковой инфекцией в настоящее время характеризуется заметной тенденцией к снижению, чему способствовали мероприятия по профилактике распространения ИППП, выполнявшиеся под руководством Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии (ГНЦДК) в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социально значимого характера (2007-2012 годы)», подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем».

В 2012 году уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации составил 36,4 случаев на 100 000 населения. В период с 2002 по 2012 годы отмечено снижение общего показателя заболеваемости населения гонококковой инфекцией с 134950 до 52009 новых случаев (с 94,4 до 36,4 случаев на 100 тысяч населения; по относительным показателям – снижение на 61,4 %) (Кубанова А.А. и соавт., 2010, 2013). При этом обращают на себя внимание различия в уровне заболеваемости гонококковой инфекцией в отдельных федеральных округах и субъектах Российской Федерации. Так, если в Центральном, Южном, Северо-кавказском федеральных округах показатели заболеваемости являются относительно невысоким (18,0, 23,2 и 24,6 случаев на 100 000 населения соответственно), то в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, напротив, превышают среднероссийские (62,0 и 73,4 случаев на 100 000 населения соответственно). В Сибирском федеральном округе наиболее высокий уровень заболеваемости гонококковой инфекцией регистрируется в Республиках Бурятия и Тыва, где средний показатель в 2012 году составлял 166,4 и 141,3 случаев на 100000 населения соответственно; а в

Дальневосточном федеральном округе - в Республике Саха и Еврейской области (132,6 и 122,1 случаев на 100 000 населения соответственно).

В распространении гонококковой инфекции среди населения большое эпидемиологическое значение имеют, так называемые, «ключевые», или «ядерные» группы, выявление которых помогает разрабатывать целенаправленную стратегию по предотвращению распространения заболевания. При этом в разных регионах мира эти группы и факторы риска инфицирования гонококковой инфекцией могут отличаться.

«Ядерные» группы включают лиц, которые часто инфицируются гонококковой инфекцией и являются источниками заражения для большого числа сексуальных партнеров. К числу классических ядерных групп относятся работники коммерческого секса и мужчины, имеющие секс с мужчинами (Lewis D.A., 2013).

В исследованиях, проведенных в Китае, было показано, что распространенность гонококковой инфекции среди женщин-работниц коммерческого секса составляет 5,42% - 5,91%. В качестве факторов риска в отношении заражения гонококковой инфекцией авторы выделяют: молодой возраст, проживание отдельно от родителей или с партнерами, занимающимися коммерческим сексом и страдающими ИППП; в качестве дополнительного фактора риска инфицирования отмечена низкооплачиваемая, неквалифицированная работа. Исследователями подчеркивается, что работницы коммерческого секса являются важнейшей ключевой группой в распространении ИППП, в том числе гонококковой инфекции, своеобразным «мостом» по передаче инфекции в гетеросексуальную популяцию. Среди «стратегий вмешательства» (интервенции), направленных на предупреждение распространения ИППП у данного контингента, авторы предлагают программы, направленные на коррекцию поведения высокого риска, программы скрининга и

терапевтического вмешательства (Chen XS, Yin YP., 2013; Jan Tang W, Pan J, Jiang N., 2014).

Также к одной из важнейших «ядерных» групп по распространению гонококковой инфекции относятся мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ). В исследовании, проведенном американскими учеными в Сан-Франциско, установлено, что частота регистрации гонококковой инфекции при скрининге МСМ составила 6.7% (Freeman АН, Bernstein КТ, 2011), и даже среди ВИЧ-негативных МСМ превалентность ИППП (в частности, гонококковой инфекции) значительно выше, чем среди гетеросексуальных мужчин, при этом проявления гонококковой инфекции – в основном субклинические (Sanders EJ, Thiong'o AN., 2010).

В работах, посвященных эпидемиологии гонококковой инфекции и ИППП, также отмечено, что одной из групп риска могут являться «свингеры» - гетеросексуальные пары, обменивающиеся партнерами (van Liere GA, Hobe CJ, Niekamp AM., 2013); военнослужащие, работники полиции, путешественники, лица, употребляющие наркотики, лица молодого возраста, одинокие пожилые люди и члены уличных банд, представители «мобильных» профессий (водители, моряки и т.д.) (Lewis DA., 2012); больные ИППП, в частности, урогенитальной хламидийной инфекцией, лица, имеющие большое число сексуальных партнеров, не использующие методов барьерной контрацепции (Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S, 2013; Nakashima K, Shigehara K, 2014); женщины, имеющие половые контакты с половыми партнерами за рубежом и с иностранцами (Fenton KA, Mercer СН, Johnson AM, 2005), Высокий риск фарингеальной гонококковой инфекции установлен для пациентов, половые партнеры которых инфицированы ИППП, имели половые контакты со случайными половыми партнерами или высказывали опасения в отношении развития фарингеальной инфекции (Jenkins WD, Nessa LL, Clark T., 2013).

В целях предупреждения распространения гонококковой инфекции и других ИППП за рубежом разрабатываются и проводятся различные «стратегии интервенции», ключевым компонентом которых является расследование эпидемических вспышек заболеваний и обследование контактных лиц в период эпидемий.

Важной составляющей «стратегий интервенции» признаются:

- программы скрининга на ИППП среди беременных, молодежи, лиц, занимающихся коммерческим сексом, МСМ (Baseline report on global sexually transmitted infections surveillance 2012. World Health Organization 2013; Full report World Health Organization; available at: <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/978924156444>);
- пропаганда применения средств барьерной контрацепции при половом контакте (Crosby RA, Milhausen RR, Sanders SA, 2014; Faye A, Faye MD, Leye MM, Diongue M, 2014);
- лечение представителей ядерных групп.

Согласно результатам исследования, проведенного в Перу, установлена эффективность стратегии вмешательства, направленной на снижение заболеваемости ИППП среди женщин, занимающихся коммерческим сексом (20 двухмесячных циклов). Стратегия включала пропаганду применения средств барьерной контрацепции при половом контакте, скрининг и проведение специфического лечения по поводу гонококковой, хламидийной и трихомонадной инфекций, а также периодическое профилактическое применение метронидазола. В результате примененной стратегии в течение 9 циклов в исследуемой популяции снизилась заболеваемость урогенитальным хламидиозом (с 12,9% до 6,0% ($p < 0,001$)); трихомониазом (с 4,6% до 1,5% ($p < 0,001$)) и гонококковой инфекцией (с 0,8% до 0,4% ($p = 0,07$)) (Campos PE, Buffardi AL, Cárcamo CP, 2013).

В целях выявления бессимптомной гонококковой инфекции продемонстрирована целесообразность тестирования на наличие заболевания

лиц, больных урогенитальной хламидийной инфекцией (Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S, 2013).

По результатам современных исследований, отмечена высокая эффективность «сплошного» тестирования с исследованием биологических образцов, полученных от пациентов из урогенитальной, аноректальной и орофарингеальной областей, на ИППП, в частности, на гонококковую инфекцию, у пациентов клиник ИППП – МСМ и «свингеров» (van Liere GA, Hobe CJ, Niekamp AM., 2013).

Таким образом, высокий уровень заболеваемости гонококковой инфекцией отмечается в ряде регионов мира, в том числе в отдельных федеральных округах Российской Федерации. Широкая распространенность гонококковой инфекции среди населения диктует необходимость поиска групп и факторов риска распространения заболевания, а также разработки стратегий профилактики. Ключевые группы риска и эпидемиологические факторы распространения инфекции в разных регионах мира могут отличаться, что определяет актуальность и направление проведения настоящего исследования по выявлению эпидемиологических факторов риска распространения гонококковой инфекции в Архангельской области – территории Северо-Западного региона России с высоким уровнем заболеваемости гонококковой инфекцией.

1.2 Современные особенности клинических проявлений гонококковой инфекции

Инфицирование возбудителем гонококковой инфекции – *N. gonorrhoeae* происходит при любых формах половых контактов с больным. На поверхности слизистой оболочки гонококки фиксируются на эпителиальных клетках и достигают подэпителиальной соединительной ткани через межклеточные пространства, вызывая воспалительную реакцию. Воспалительный процесс приводит к дегенеративным и инфильтративным

изменениям слизистой оболочки органов уrogenитальной и репродуктивной систем, прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы. При антиперистальтических движениях матки или семявыносящего протока возможен ретроградный занос гонококков в полость матки или придаток яичка. В воспалительный процесс также могут вовлекаться парауретральные и бульбоуретральные железы, семенные пузырьки, семявыносящие протоки, большие вестибулярные железы и другие органы. Прогрессирование инфекционного процесса приводит к образованию в подслизистом слое инфильтрата из лимфоидных элементов, который в дальнейшем замещается рубцовой тканью, что приводит к нарушению репродуктивной функции, в том числе механическому бесплодию (Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и уrogenитальными инфекциями, 2012; Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., 2013).

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра, выделяют следующие формы гонококковой инфекции:

- А 54.0 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (включает: уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит).
- А 54.1 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (включает: гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез).
- А 54.2 Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (включает: эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин).
- А 54.3 Гонококковая инфекция глаз (включает: конъюнктивит, иридоциклит, гонококковую офтальмию новорожденных).
- А 54.4 Гонококковая инфекция костно-мышечной системы (включает: артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит).
- А 54.5 Гонококковый фарингит.

А 54.6 Гонококковая инфекция аноректальной области.

А 54.8 Другие гонококковые инфекции (включает: абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, сепсис, поражение кожи).

Неосложненные формы гонококковой инфекции урогенитальной системы клинически проявляются гнойными или слизисто-гнойными выделениями из половых путей, зудом и/или жжением в области наружных половых органов, явлениями диспареунии и дизурии, дискомфортом или болью в области нижней части живота. При объективном обследовании наблюдается гиперемия и отечность слизистых оболочек наружных половых органов, патологические слизисто-гнойные или гнойные выделения из уретры, цервикального канала.

Осложненные формы гонококковой инфекции, как правило, сопровождаются симптомами общей интоксикации (повышением температуры тела, общей слабостью, утомляемостью и др.). У женщин наиболее частыми осложнениями заболевания являются сальпингит и/или оофорит, характеризующиеся болью в области нижней части живота, гнойными или слизисто-гнойными выделениями из половых путей, межменструальными кровотечениями; при объективном обследовании определяются увеличенные, болезненные маточные трубы и/или яичники, укорочение сводов влагалища. Реже осложненная гонококковая инфекция протекает в форме вестibuлита, эндометрита и пельвиоперитонита (Hook EW, Handsfield HH., 2008; Mejebi T. Mayor., 2012).

У мужчин при распространении инфекционного процесса возможно развитие гонококкового эпидидимита и/или орхита, при этом наблюдается болезненность в области придатка яичка, яичка и паховой области, боль может иррадиировать в область семенного канатика, пахового канала, крестца; также характерны явления дизурии, диспареунии и гнойные

/

/ слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала. Объективно определяется увеличение, уплотнение и пальпаторная болезненность пораженных органов. При развитии гонококкового простатита основными клиническими проявлениями являются боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, явления дизурии; при пальпации определяется болезненная, уплотненная предстательная железа (Sherrard J, Barlow D., 1996; Bignell C., Unemo M. 2012; Mejebi T. Mayor, 2012).

Следует отметить, что в течение последних десятилетий наблюдается изменение клинической картины гонококковой инфекции в связи с широким распространением нетрадиционных форм половых контактов и рискованного сексуального поведения. Все чаще регистрируются бессимптомные формы заболевания, имеющие высокую эпидемиологическую значимость в распространении инфекции. Так, по данным Toyer AL et al. (2012), бессимптомная гонококковая инфекция регистрируется у 0,7% женщин, направляемых на искусственное прерывание беременности. Среди ВИЧ-инфицированных бессимптомная гонококковая инфекция и другие бессимптомно протекающие ИППП (урогенитальная хламидийная инфекция, сифилис) выявляются в 5,4% - 16% случаев (Lewis DA, Chirwa TF, 2012; Heiligenberg M, Rijnders B, Schim van der Loeff MF, 2012). По данным Eduard J. et al. (2014), бессимптомная уrogenитальная гонококковая и хламидийная инфекция аногенитальной локализации регистрируется у 18,4% MSM.

В связи с распространением гомосексуальных контактов среди мужчин растет число случаев гонококковой инфекции с экстрагенитальной (в частности, с фарингеальной и ректальной) локализацией. Так, в исследовании, проведенном в Германии, установлено, что при гонококковой инфекции у MSM фарингеальная и ректальная локализация поражений наблюдалась у 5,5% и 4,6% обследованных соответственно (Dudareva-Vizule S, Naar K, Sailer A, Wisplinghoff H, 2014).

В других работах продемонстрирован рост числа случаев диссеминированной гонококковой инфекции. В исследовании, проведенном во Франции с 2009 по 2011 г.г., отмечено, что у пациентов с лабораторно подтвержденной гонококковой инфекцией наблюдались клинические проявления в виде артрита, тендосиновиита, кожные высыпания, эндокардит, простатит и ВЗОМТ. При этом большему риску развития диссеминированной гонококковой инфекции подвергались мужчины, что связано с использованием нетрадиционных форм половых контактов и гомосексуальной ориентацией (Belkacem A, Caumes E, Ouanich J, Jarlier V., 2013).

1.3 Методы эпидемиологического контроля за распространением возбудителя гонококковой инфекции и мониторинг чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам

Эпидемиологическое наблюдение за распространением ИППП в целом и, гонококковой инфекции, в частности, включает регистрацию новых случаев заболевания, число которых обозначается как в абсолютных числах, так и в относительных величинах, рассчитываемых на 100 000 соответствующего населения (Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений, 2005; 2006; 2007).

Данная форма эпидемиологического контроля предполагает констатацию имеющегося на настоящий момент состояния распространения инфекции, а также позволяет проводить анализ заболеваемости в динамике, отмечая тенденции распространения заболевания и тренды заболеваемости (снижение, повышение) в отдельных географических регионах и группах населения.

Вместе с тем, в настоящее время имеется большое число научных публикаций, свидетельствующих о том, что немаловажное значение в распространении инфекции имеют свойства возбудителя, в том числе

биологические (фенотипические и генотипические) особенности штаммов, циркулирующих в отдельных популяциях, что может быть связано с географическим положением региона или с принадлежностью части населения к какой-либо группе (например, к группе риска). Выявление биологических особенностей штаммов возбудителей и изучение закономерностей их распространения лежит в основе молекулярной эпидемиологии - современного направления эпидемиологического контроля.

В настоящее время одним из важных аспектов эпидемиологического контроля над распространением гонококковой инфекции, основанном на изучении фенотипических свойств штаммов возбудителя заболевания, является мониторинг антибиотикорезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, что позволяет не только отслеживать их распространение, но и осуществлять выбор рациональной тактики антимикробной терапии гонококковой инфекции на уровне конкретного географического региона.

Контроль над распространением антибиотикорезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae* в настоящее время осуществляется на международном уровне в рамках программ ВОЗ Gonorrhea Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) в Азии и Тихоокеанском регионе (Implications of current recommendations for third-generation cephalosporin use in the WHO Western Pacific Region following the emergence of multiresistant gonococci), в Австралии (Australian Gonococcal Surveillance Programme, AGSP), Англии и Уэльсе (the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme, GRASP), странах Европы - The European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) и в США (the Gonococcal Isolate Surveillance Project, GISP).

В Российской Федерации мониторинг антибиотикорезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae* осуществляется в рамках российской программы RU-GASP (Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme), организатором и координатором которого на территории

Российской Федерации является Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России (Kubanova A., Frigo N., Kubanov A., 2010).

Во многих странах мира в настоящее время наблюдается неуклонный рост резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам. Так, в США с 2006 по 2012 годы отмечена тенденция к росту числа штаммов возбудителя, резистентных к пенициллину (с 11,2% до 13,2%), тетрациклину (с 16,7% до 22,8%) и ципрофлоксацину (с 9,6% до 14,8%). (Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2012; Kirkcaldy RD, Kidd S, Weinstock HS, 2013).

Высокий уровень резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам зарегистрирован и в странах Европы, Азии, Африки. Так, в Норвегии, по данным мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, в 2009 году выявлено 78% штаммов, резистентных к ципрофлоксацину, 11% - к азитромицину, 3,5% - к цефиксиму и 1,8% штаммов, резистентных к цефтриаксону (S Jørgensen; D H Skutlaberg, 2012).

Во Вьетнаме исследователями установлена резистентность к ципрофлоксацину у 98% выделенных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, к тетрациклину – у 82%, к пенициллину G - у 48%, к азитромицину – у 11%, к цефтриаксону – у 5%, к цефиксиму – у 1% выделенных штаммов (Birgitta Olsen; Daniel Golparian; Emma Johansson, 2013).

В Индии, Пакистане и Бутане в 2007 – 2011 годах отмечен высокий уровень резистентности штаммов *Neisseria gonorrhoeae* к ципрофлоксацину (94% штаммов), пенициллину G (68% штаммов), эритромицину (62% штаммов), тетрациклину (55% штаммов) (Sunil Sethi; Manju Bala; Dorji Dorji; Daniel Golparian, 2013).

В Уганде среди штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выделенных у работниц коммерческого секса в 2008-2009 годах, 68,2% были резистентны к

пенициллину, 97,3% – к тетрациклину, 83,1% - к ципрофлоксацину и 2,7% - к азитромицину (Vandepitte J, Hughes P, Matovu G, 2014).

В Российской Федерации в период 2006 – 2010 гг. отмечался стабильно высокий уровень резистентности штаммов *N.gonorrhoeae* к пенициллину (50,6%-74,8%), тетрациклину (55-85,1%), ципрофлоксацину (37,1-56,2%) наряду с ростом резистентности возбудителя к спектиномицину (1,4-18,5%) и азитромицину (1,3-23,3%) при сохранении 100% чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону (Кубанова А.А. и соавт., 2006, 2007, 2008, 2010).

Одной из групп АМП, к которым штаммы *Neisseria gonorrhoeae* начали приобретать резистентность относительно недавно, в конце 90-х годов XX века, являются фторхинолоны. По данным ВОЗ (2010), в странах Юго-Восточной Азии процент штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, резистентных к ципрофлоксацину, составил от 10% (в Индии) до 97,6% (в Тайланде); в странах Западной части Тихого океана - от 0,6% (на Фиджи) до 95,1% (в Корее). На протяжении последних лет высокий уровень резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам отмечался в абсолютном большинстве стран мира (от 29,2% Новой Зеландии до 98,6% в Гонконге), в странах Европы показатели резистентности варьировали в широких пределах и составляла от 1% (в Латвии) до 90,9% (в Словакии).

В последние годы учеными – исследователями, занимающимися вопросами изучения резистентности *N.gonorrhoeae* к АМП, существенное внимание уделяется развитию устойчивости возбудителя к цефалоспорином III поколения, которые до настоящего времени являются препаратами выбора для лечения гонококковой инфекции (Jakopanec I., Borgen K., Aavitsland P., 2009; Joshua Tomberg, Magnus Unemo, 2010).

Первые случаи выделения штаммов *N.gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью к цефалоспорином III поколения относятся к 2001–2003 годам. В своих исследованиях Ito M. et al. (2004), Su X. et al. (2007), Goire N.

et al. (2012), Takahashi S. et al. (2013) отмечали снижение чувствительности возбудителя гонококковой инфекции к цефтриаксону. А рост резистентности к цефалоспорином III поколения был первоначально зарегистрирован на Гавайях, в Японии, Канаде и Швеции (Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T, 2001; Wang S.A., Lee M.V., O'Connor N., 2003; Allen VG, Farrell DJ, Rebbapragada A, Tan J, 2011).

В метаанализе, посвященном обзору публикаций на тему распространения штаммов с пониженной чувствительностью к цефиксиму и цефродоксину - цефалоспорином III поколения, принимаемым перорально, показано, что чувствительность к данным препаратам зависела от пола пациентов и географического региона, в котором производился сбор штаммов (Rui-xing Yu, Yueping Yin, Guan-qun Wang, Shao-chun Chen, 2014). Отмечено, что среди мужчин процент штаммов со сниженными показателями чувствительности к цефиксиму и цефродоксину был выше, чем в популяциях с необозначенной гендерной принадлежностью или у женщин (Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, 2003; Unemo M, Golparian D, Syversen G., 2010, 2011, 2012). Также установлен высокий процент штаммов нечувствительных к цефиксиму и цефродоксину среди МСМ (Kirkcaldy RD, Zaidi A, 2013).

Исследователями выявлено, что в странах Азии (в особенности в Японии) штаммы со сниженной чувствительностью к пероральным цефалоспорином III поколения встречаются чаще, чем в Европе и Северной Америке, но наибольшее число изолятов со сниженной чувствительностью к пероральным цефалоспорином III поколения (цефиксиму и цефродоксину) зарегистрировано в США (Rui-xing Yu, Yueping Yin, 2014).

На основании проведенных исследований препарат цефалоспоринового ряда цефиксим был исключен из терапии гонококковой инфекции как препарат выбора для лечения гонококковой инфекции в Японии, Австралии,

странах Европы и США (Rui-xing Yu, Yueping Yin, Guan-qun Wang, Shao-chun Chen, 2014).

В 2011 году в Японии был впервые выявлен штамм *N.gonorrhoeae*, высоко резистентный к цефалоспорином III поколения (МИК = 2-4 mg/L,) (Makoto Ohnishi, Daniel Golparian, Ken Shimuta, 2011.), далее о регистрации высоко резистентных штаммов сообщили исследователи из Франции (Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, 2012) и Испании (Camara J, Serra J, Ayats J., 2012).

По данным ВОЗ, процент штаммов, резистентных к цефтриаксону (МПК цефтриаксона > 0,125 мг/мл) составил: в странах Юго-Восточной Азии: от 0,3% (в Брунее) до 19,9% (в Таиланде); в странах Западной части Тихоокеанского региона: от 0,37% (на Фиджи) до 36,9% (в Китае), странах Американского региона: от 0,1% (в США) до 31% (в Канаде), в странах Европы: от 1,4% (в Португалии) до 25,0% (в Словении) (World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895_eng.pdf?ua=1). В США рост числа штаммов с повышенными значениями МПК цефалоспоринов III поколения регистрировался с в 2006 г (0,1%) по 2010 г. (1,4%), но в первые 6 месяцев 2012 года было установлено отсутствие динамики данного показателя (1,1% от выделенных изолятов).

Появление и распространение штаммов резистентных к цефалоспорином III поколения является серьезной проблемой общественного здравоохранения и вызывает необходимость проведения эффективного, глобального контроля над распространением антибиотикорезистентных штаммов на региональном, национальном и общемировом уровне (Deguchi T, Yasuda M, Maeda S, 2008). В США разработан специальный План по предотвращению распространения таких штаммов на территории страны (US Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Public Health Response Plan August 2012). План включает рекомендации для врачей, лабораторных

работников, государственных и региональных департаментов здравоохранения, а также рекомендации CDC по отслеживанию случаев неудач лечения гонореи цефалоспоридами III поколения, мониторингу и тщательному анализу этих случаев, определению чувствительности гонококка к антимикробным препаратам в динамике, тактики терапии таких пациентов.

ВОЗ разработан и внедряется Глобальный план по сдерживанию антибиотикорезистентности гонококка (World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012). В соответствии с планом ВОЗ, основой эффективного подхода общественного здравоохранения к сдерживанию роста антибиотикорезистентности гонококка являются:

- увеличение осведомленности населения о правильном использовании антибактериальных препаратов, в особенности в ключевых группах, включая мужчин, имеющих секс с мужчинами и работников секс-бизнеса;
- эффективная профилактика, адекватная диагностика, лечение и контроль над распространением гонококковой инфекции;
- систематический мониторинг случаев неэффективности лечения путем создания специальных протоколов и их анализа, представления докладов;
- разработка эффективных законодательных актов о лекарственных средствах и их отпуске по рецептам врачей;
- систематический мониторинг антибиотикорезистентности гонококка, в особенности в странах с высокой заболеваемостью гонококковой инфекцией, другими ИППП и ВИЧ;
- расширение сети лабораторий, выполняющих микробиологические исследования с использованием культурального метода, с обязательным проведением контроля качества проводимых исследований;

- изучение возможностей применения новых молекулярных методов для мониторинга и выявления антимикробной резистентности;
- разработка эффективных альтернативных схем лечения гонококковой инфекции.

В качестве альтернативных режимов лечения гонококковой инфекции при неудачах лечения цефалоспоридами III поколения учеными США предлагаются: комбинированное применение инъекционного гентамицина с пероральным приемом азитромицина, комбинированный пероральный прием гемифлоксацина и азитромицина (www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2013), цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно в комбинации с азитромицином 1 г однократно (US Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Public Health Response Plan August, 2012). В Европе изучаются схемы лечения с использованием цефтриаксона, инъекционных цефалоспоринов в высоких дозах, двойной антимикробной терапии, применение антимикробных препаратов, разработанных для эрадикации других инфекционных агентов, «забытых» препаратов (Ison CA, Deal C, Unemo M, 2013). По мнению Unemo M. et al., с учетом сложившейся ситуации необходима разработка новых антимикробных препаратов для лечения и вакцины – для профилактики гонококковой инфекции.

1.4 Методы молекулярной эпидемиологии в предупреждении распространения инфекционных заболеваний

В настоящее время ведущее место в решении различных вопросов медицинской микробиологии и эпидемиологии занимают молекулярно-генетические методы. Методы типирования ДНК являются наиболее информативными для изучения генетики и филогении бактериальных популяций ввиду высокой дискриминирующей способности этих методов, оцениваемой по индексу разнообразия Симпсона (Hunter P. R., Gaston M. A., 1988; Gaston M. A., Hunter P. R., 1989), высокой пропускной способности,

воспроизводимости, быстроте выполнения, возможности сопоставления и передачи результатов, выявления ранее неизвестных генетических полиморфизмов (Unemo M, Dillon JA., 2011).

В статье Кубановой А.А. и соавт. отмечено, что данными молекулярной эпидемиологии успешно дополняется изучение закономерностей эпидемиологии многих инфекционных болезней, включая ВИЧ-инфекцию и такие ИППП, как гонококковая и хламидийная инфекция (Кубанова А.А., Фриго Н.В., Китаева Н.В., 2006).

Зарубежными исследователями опубликованы данные о результатах изучения методами молекулярной эпидемиологии путей распространения субтипов ВИЧ-1 В и Е (Santiago M.L., Santiago E.G., Hafalla J.C., 1998), *C.trachomatis* (Moore S.A., Moes R., Van Valkengoed I., 1998), *T.pallidum* (Pillay A., Liu H., Chen C.Y., 1998; Madeline Y. Sutton, His Liu, 2001; Pillay A., Liu H., Ebrahim S., Chen C.Y., 2002), о широком распространении двух субтипов ВИЧ-1 в Таиланде (Clin-Yih O., Yutaka T., Chi-Cheng L., 1992) и преобладании субтипа ВИЧ-1 в популяции с высокой превалентностью ВИЧ в Северной Америке (Нью-Йорк) (Irwin K.L., Pau C.P., Lupo D., 1997). По мнению авторов проведенных исследований, применение методов молекулярного типирования способствует пониманию закономерностей распространения генотипов возбудителя между регионами одной страны и странами мира, изучению биологических особенностей возбудителей, циркулирующих в разных географических регионах, в том числе установлению возможной связи субтипов с вирулентностью, определению особенностей передачи инфекции между половыми партнерами.

Одним из известных и признанных методов молекулярного типирования *N.gonorrhoeae* является метод NG-MAST-типирования (*Neisseria gonorrhoeae*-multi-antigen-sequence-typing), основанный на секвенировании фрагментов двух генов *N. gonorrhoeae* - *porB* гена, кодирующего белок поринового канала, и *tbpB* гена, кодирующего трансферрин-связывающий

белок (Martin I.M., Ison C.A., Aanensen D.M., 2004). В результате применения метода каждому штамму гонококка присваивается свой индивидуальный номер – сиквенс-тип, который является уникальной характеристикой штамма. Метод NG-MAST обладает высокой дискриминирующей способностью, позволяет регистрировать сиквенс-типы *N.gonorrhoeae* в международной базе данных NG-MAST (<http://www.ng-mast.net>), при этом впервые обнаруженным сиквенс-типам присваиваются новые номера. По мнению Unemo M, Dillon JA., метод NG-MAST, быстро выполняемый, объективный, хорошо воспроизводимый, обладающий высокой пропускной способностью, наиболее применим для эпидемиологических наблюдений, проводимых в рамках так называемой «микрoэпидемиологии» в ограниченный период времени, касающихся изучения эпидемических вспышек заболевания, отслеживания путей передачи инфекции, при необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы, получения молекулярных характеристик ядерных групп и клонов возбудителя (Unemo M, Dillon JA., 2011). Для «макрoэпидемиологии» - долгосрочных исследований, проводимых на протяжении многих лет и десятилетий с целью изучения эволюционной изменчивости микроорганизмов, более удобным является метод MLST (multilocus sequence typing), основанный на секвенировании высоко вариабельных генов.

К настоящему времени опубликованы сообщения:

- о возможности использования данных NG-MAST для изучения штаммов *N. gonorrhoeae*, циркулирующих в определенном географическом регионе (Thakur SD, Levett PN, Horsman GB, 2014);
- об ассоциациях отдельных кластеров штаммов *N. gonorrhoeae*, установленных методом NG-MAST, с эпидемиологически значимыми группами пациентов – в частности, с МСМ (Singh AE, Gratrix J, Read R, Lovgren M, 2013);

- о возможностях использования метода NG-MAST и других методов ДНК-типирования для изучения закономерностей распространения гонококковой инфекции среди половых партнеров (Ghani A.C., Ison C.A., Ward H. et al., 1996; Viscidi R. P., Demma J. C., 2000; Bilek N., et al., 2007; Fernando I, Palmer HM, Young H., 2009; Abu-Rajab K., et al., 2009);
- об использовании метода NG-MAST для получения генетической характеристики штаммов, резистентных к антимикробным препаратам (Chen H., et al., 2008; Singh AE, Gratrix J, Read R, Lovgren M, 2013; Mlynarczyk-Bonikowska B, Serwin AB, Golparian D, 2014).

Первые исследования штаммов *Neisseria gonorrhoeae* с использованием методов молекулярного типирования в России были проведены в Государственном научном центре дерматовенерологии и косметологии в 2004 – 2005 годах (Кубанова А.А., Кубанов А.А., 2006). Молекулярное типирование штаммов проводилось с использованием методов секвенирования Por-гена, Ора-типирования и минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим анализом продуктов амплификации. В результате молекулярного типирования на основании изучения нуклеотидного полиморфизма Por-гена была установлена гетерогенность выделенных российских штаммов *N.gonorrhoeae* с абсолютным преобладанием штаммов, принадлежавших к РІВ- серовару (93% штаммов) над штаммами, относившимися к РІА-серовару (7%). Среди штаммов, относившихся к РІВ-серовару, превалировали РІВ2 (41,3%) и РІВ3 (29,1%) – серотипы; в сероваре РІА абсолютно доминировал РІА 6 серотип. В популяциях с высокой заболеваемостью гонококковой инфекцией (Урал, Сибирь, Дальний Восток) регистрировался довольно высокий уровень серотипа РІВ 22 (более 10%)

В 2007 году были опубликованы результаты изучения штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, полученные группой шведских и российских исследователей в Архангельске (Unemo M., Vorobieva V., Firsova N., 2007).

Штаммы *Neisseria gonorrhoeae*, полученные от 76 пациентов, были охарактеризованы по показателям чувствительности к антимикробным препаратам и NG-MAST типированию. Популяция *N.gonorrhoeae*, циркулирующая в Архангельске, была высоко изменчивой и по молекулярным характеристикам отличалась от популяций *N.gonorrhoeae*, распространенных в западноевропейских странах (таких как Швеция, Шотландия, Англия) и США.

В исследовании Ильиной Е.Н. и соавт., проведенном на 103 штаммах *N.gonorrhoeae*, полученных от больных гонококковой инфекцией из регионов Российской Федерации, также было продемонстрировано значительное генетическое разнообразие российской популяции штаммов возбудителя. На основании результатов проведенных исследований было показано, что метод MLST предпочтительнее применять для долговременных эпидемиологических наблюдений, а метод NG-MAST – для изучения локальных вспышек заболевания (Pina EN, Oparina NY, Shitikov EA, 2010).

В результате исследований, проведенных в РФ в 2011 – 2012 г.г. на большой выборке штаммов *N.gonorrhoeae* (n=429) методом NG-MAST были определены сиквенс-типы данных штаммов, осуществлен их филогенетический анализ, установлена генетическая близость отдельных сиквенс-типов штаммов *N. gonorrhoeae* и выявлены общие и доминирующие сиквенс-типы штаммов *N. gonorrhoeae*, распространенные не только в различных федеральных округах Российской Федерации, но и за рубежом, что могло свидетельствовать о возможности переноса данных штаммов между территориями Российской Федерации и в Российскую Федерацию из-за рубежа за счет активной миграции населения (Соломка В.С., Чупров-Неточин Р.Н., 2012).

Таким образом, определение чувствительности гонококка к антимикробным препаратам является одним из действенных методов эпидемиологического контроля над распространением гонококковой

инфекции на различных географических территориях., т.к. позволяет отслеживать появление резистентных штаммов, разрабатывать меры профилактики по их распространению и рациональные схемы лечения заболевания. Вместе с тем определение чувствительности микроорганизма к АМП относится к фенотипическим методам оценки биологических свойств микроорганизма, которые могут меняться вследствие способности микроорганизмов изменять экспрессию соответствующих генов. Кроме того, фенотипические методы отличаются значительной трудоемкостью и недостаточной воспроизводимостью. В связи с этим важной современной составляющей системы эпидемиологического надзора является применение молекулярно-генетических методов типирования, основанных на исследовании структуры ДНК.

Изучение молекулярных особенностей и генетической изменчивости молекулярных типов возбудителя гонококковой инфекции *N. gonorrhoeae* является важным фактором обеспечения контроля над распространением гонококковой инфекции, как на уровне Российской Федерации, так и ее отдельных территорий, так как позволяет на регулярной основе осуществлять молекулярное наблюдение (мониторинг) и определять эволюцию, молекулярно-генетических особенностей, пути распространения и удельный вес отдельных сиквенс-типов штаммов *N. gonorrhoeae* внутри географических территорий, отдельных эпидемиологически значимых групп и между половыми партнерами, устанавливать связь отдельных сиквенс-типов штаммов *N. gonorrhoeae* с антибиотикорезистентностью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Статистические отчетные формы

В работе использованы данные государственной статистической отчетности по заболеваемости ИППП в Российской Федерации за период 2001 – 2011 гг., представленные в сборниках «Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений» за 2001 – 2013 годы, данные статистической отчетности по заболеваемости ИППП в Архангельской области за период 2001 – 2013 гг., в том числе - статистические отчетные формы: № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем и заразными кожными болезнями», №9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем и заразными кожными болезнями», утвержденные Приказом Росстата от 29.12.2011 № 520 (ред. от 14.01.2013); № 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом: сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза, герпеса уrogenитального, аногенитальными бородавками, микроспории, фавуса, трихофитии, микоза стоп, чесотки», утвержденная приказом Минздрава России от 12.08.03 № 403; материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания дерматовенерологической помощи в Архангельской области» (под редакцией К.В.Барышкова. г. Архангельск, 2010 г).

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

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

2.2 Клинические методы обследования

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

Анализировались причины обращения пациентов к дерматовенерологу, характер субъективных и объективных проявлений заболевания. При оценке локального статуса анализировались данные физикального обследования, которое включало осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, лимфатических узлов паховой области, оценку состояния наружных половых органов, осмотр шейки матки на зеркалах Куско.

С целью изучения сексуального анамнеза проведен анализ анкет 216 пациентов, проходивших в Архангельской области обследование и лечение по поводу гонококковой инфекции в 2006-2011 годах.

2.3 Лабораторные (бактериологические, молекулярно-биологические) методы исследования

Комплекс лабораторных методов исследования для диагностики гонококковой инфекции включал в себя бактериоскопическое и культуральное исследование биологического материала, полученного из уретры и цервикального канала.

Изучение чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам (пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину, азитромицину, цефтриаксону) было проведено у 260 штаммов, полученных от больных гонококковой инфекцией из Архангельской области в период 2006–2013 годов.

Полученные культуры штаммов *N. gonorrhoeae* проверялись на чистоту и правильность их идентификации с использованием тест-систем

«Кристал нейссерия/гемофилис» (Бектон Диккинсон, США) и контрольного штамма из коллекции типовых культур микроорганизмов штамма *N.gonorrhoeae* ATCC 49226.

После установления принадлежности микроорганизмов к виду *N.gonorrhoeae* методом серийных разведений в агаре определяли чувствительность возбудителя к шести антимикробным препаратам: пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину, азитромицину и цефтриаксону. Оценка чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводилась в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution); к азитромицину – в соответствии с критериями EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (таблица 1).

Таблица 1

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

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	-	-
Азитромицин	≤ 0,25	≥ 0,5	

Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости применялся термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы.

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием компьютерной аналитической программы WHONET, версии 5.4, в которую включены критерии интерпретации антибиотикограмм.

Для проведения сравнительного анализа результатов определения чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к АМП в Архангельской области и Северо-Западном федеральном округе были использованы данные ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, полученные в ходе выполнения НИР в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 - 2011 г.г.)» и НИР «Разработка систем прогнозирования распространения штаммов возбудителей инфекций, передаваемых половым путём (на модели *N.gonorrhoeae*), на территории Российской Федерации на основе методов молекулярной эпидемиологии»; Государственный контракт от 10 ноября 2011 г. № К-32-НИР/121-3).

Молекулярное типирование штаммов *N.gonorrhoeae* проводилось путем определения нуклеотидной последовательности генов *por* и *tbp* *N.gonorrhoeae* методом NG-MAST, который позволяет регистрировать сиквенс-типы *N.gonorrhoeae* в международной базе данных NG-MAST (<http://www.ng-mast.net>). Исследование проводилось в несколько этапов: выделение ДНК из культур *N.gonorrhoeae*, амплификация ДНК переменных участков генов *por* и *tbp* *N.gonorrhoeae* методом ПЦР; детекция, визуализация и осаждение продуктов амплификации ДНК, проведение реакции секвенирования, анализ нуклеотидных последовательностей, определение порядковых номеров аллелей и сиквенс-типов.

С целью выявления кластеров штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Архангельской области, а также возможных путей их распространения, был проведен филогенетический анализ. Анализ

осуществлялся на основании сравнения выровненных последовательностей генов *por* и *tbp* *N.gonorrhoeae*. Филогенетический анализ был проведен с использованием биоинформатического метода "Neighborjoining", позволяющего осуществлять объединение последовательностей белков и/или ДНК в кластеры на основании вычисления эволюционных расстояний между парами таксонов (Xavier Didelot, 2010).

С использованием методов молекулярной эпидемиологии были проведены исследования: методом секвенирования 51 штамма *N.gonorrhoeae*, полученного из регионов Архангельской области в 2011 году, филогенетический анализ проведен для 48 штаммов *N.gonorrhoeae*.

Результаты определения сиквенс-типов штаммов *N.gonorrhoeae* из регионов Архангельской области были сопоставлены с данными ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, полученными в 2011 году в ходе выполнения НИР в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 - 2011 г.г.)».

2.4 Методы статистической обработки

Сравнение показателей было проведено по количественным ($M \pm m$; p) и качественным (частота встречаемости признака в %, средняя ошибка относительных величин) признакам; достоверность отличий между качественными признаками оценивалась также с использованием четырехпольной таблицы, с расчетом показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и коэффициента χ^2 .

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере в системе Excel 2007.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (2001 – 2011 гг.)

3.1 Организация специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Архангельской области

Специализированная медицинская помощь по профилю «дерматовенерология» в Архангельской области в настоящее время оказывается ГБУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер», который является координатором деятельности всей дерматовенерологической службы области, и сетью кожно-венерологических кабинетов в г. Архангельске, городах и районах области.

В структуре областного учреждения имеется амбулаторно-поликлиническое отделение на 250 посещений в смену, стационарное отделение (круглосуточного пребывания) на 55 коек, дневной стационар на 20 койко-мест, подростковый специализированный центр профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем «Ювентус- II», отделение платных медицинских услуг «Клиника Мед Лайн+», клиничко-диагностическая лаборатория, организационно–методический отдел, отделение функциональной диагностики и физиотерапевтических методов лечения.

Всего в Архангельской области специализированная медицинская помощь больным по профилю «дерматовенерология» оказывается в 54 медицинских организациях (в г. Архангельске – 25, в городах и районах области - 29), где также проводятся профилактические медицинские осмотры. Кроме этого, в области работают 9 кабинетов анонимного обследования и лечения инфекций, передаваемых половым путем, расположенных в городах: Архангельск, Северодвинск, Котлас.

Врачи - дерматовенерологи работают в городах: Северодвинск, Новодвинск, Котлас, Коряжма, Мирный, Нарьян-Мар, а также в 16 районах области. В муниципальных образованиях «Котласский район», «Онежский район» и «Красноборский район» специализированную медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология» оказывают средние медицинские работники, получившие подготовку на курсах усовершенствования по дерматовенерологии на базе ГОУ ДПО «Архангельский областной центр повышения квалификации специалистов со средним медицинским образованием».

3.2 Сравнительный анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации с 2001 по 2011 годы

За исследуемый период было установлено значительное снижение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области (с 174,1 до 78,9 случаев на 100000 населения), в Северо-Западном федеральном округе (с 138,3 до 41,1 случаев на 100000 населения) и в Российской Федерации (с 129,7 до 45,4 случаев на 100000 населения). Вместе с тем на протяжении всего периода наблюдения уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области превышал показатели заболеваемости данной инфекцией как в среднем по России, так и по Северо-Западному федеральному округу. В 2011 году показатель заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации составил 45,4 случая на 100 000 населения, в Северо-Западном федеральном округе – 41,1 случай на 100000 населения, в Архангельской - 78,9 случаев на 100 000 населения (в 1,7 раз выше, чем по России и в 1,9 раз выше, чем по Северо-Западному федеральному округу) (рис. 3).

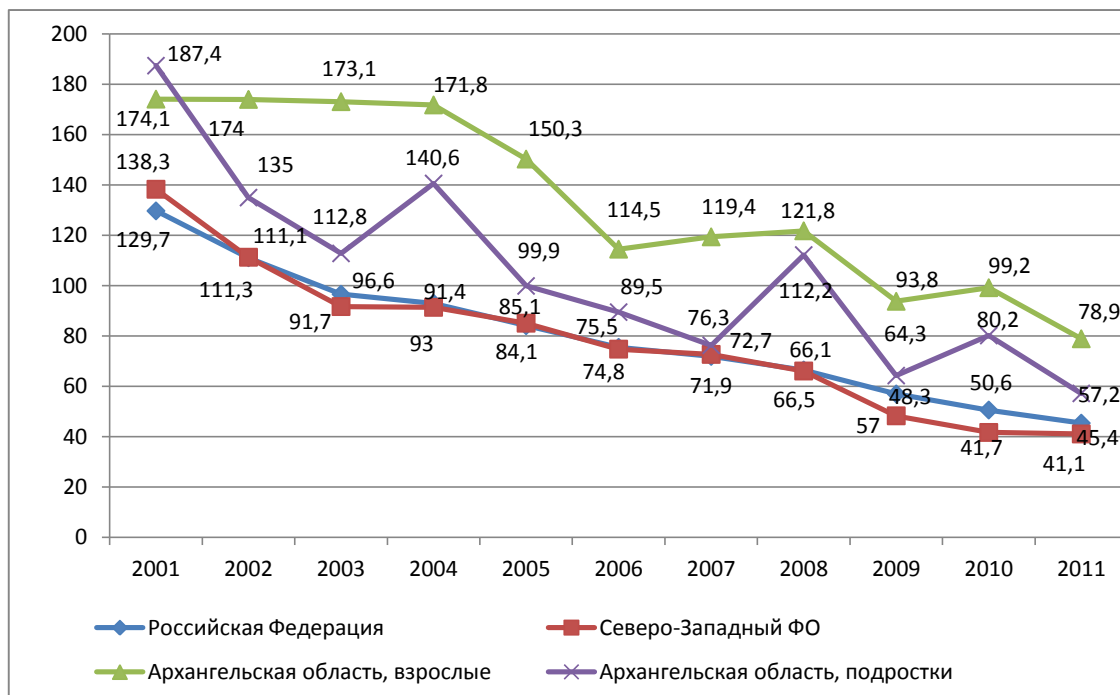


Рис. 3. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области на 100 000 населения (2001 – 2011 г.г.)



Рис. 4. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией подростков в возрасте 15-17 лет в Архангельской области на 100 000 населения (2001 – 2011 г.г.)

Аналогичные тенденции в динамике заболеваемости отмечены также среди подросткового населения; уровень заболеваемости гонококковой инфекцией среди подростков в возрасте 15-17 лет в Архангельской области превышал показатели заболеваемости данной инфекцией как в среднем по России, так и по Северо-Западному федеральному округу и в 2011 году составил 57,2 случая на 100 000 населения (в России и Северо-Западном Федеральном округе – 32,5) (рис.4).

На протяжении наблюдения с 2001 по 2011 годы темпы снижения заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области были близкими (в Российской Федерации заболеваемость снизилась на 65,0%, в Северо-Западном федеральном округе - на 70,3%, в Архангельской области - на 54,7%). Однако в 2011 году в сравнении с 2010 годом заболеваемость гонококковой инфекцией в Архангельской области снижалась значительно быстрее (темп снижения составил -20,5%), чем в России и Северо-Западном федеральном округе (темпы снижения составили соответственно -1,4% и -1,8%).

3.3 Анализ заболеваемости гонококковой инфекцией в районах Архангельской области

Наряду с высокими показателями заболеваемости гонококковой инфекции в Архангельской области было установлено неравномерное распределение распространенности заболевания в различных районах субъекта. Так, на протяжении исследуемого периода наиболее высокий уровень заболеваемости регистрировался в г. Северодвинске (в 2011 году - 149,7 случаев на 100 000 населения), в г. Архангельске (в 2011 году - 101,5 случаев на 100 000 населения), в Ненецком автономном округе (в 2011 году - 97,4 случаев на 100 000 населения), Каргопольском районе (в 2011 году - 76,3

случаев на 100 000 населения), г. Котлас (в 2011 году - 73,5 случаев на 100 000 населения) и ряде других.

В тоже время в других районах Архангельской области уровень заболеваемости гонококковой инфекцией был значительно ниже среднероссийского: в Онежском районе (2,8 случаев на 100 000 населения), Мезенском (9,7 случаев на 100 000 населения), Коношском (15,4 случаев на 100 000 населения), Холмогорском (16,0 случаев на 100 000 населения) и Вилегорском (18,0 случаев на 100 000 населения) районах (рис. 5).

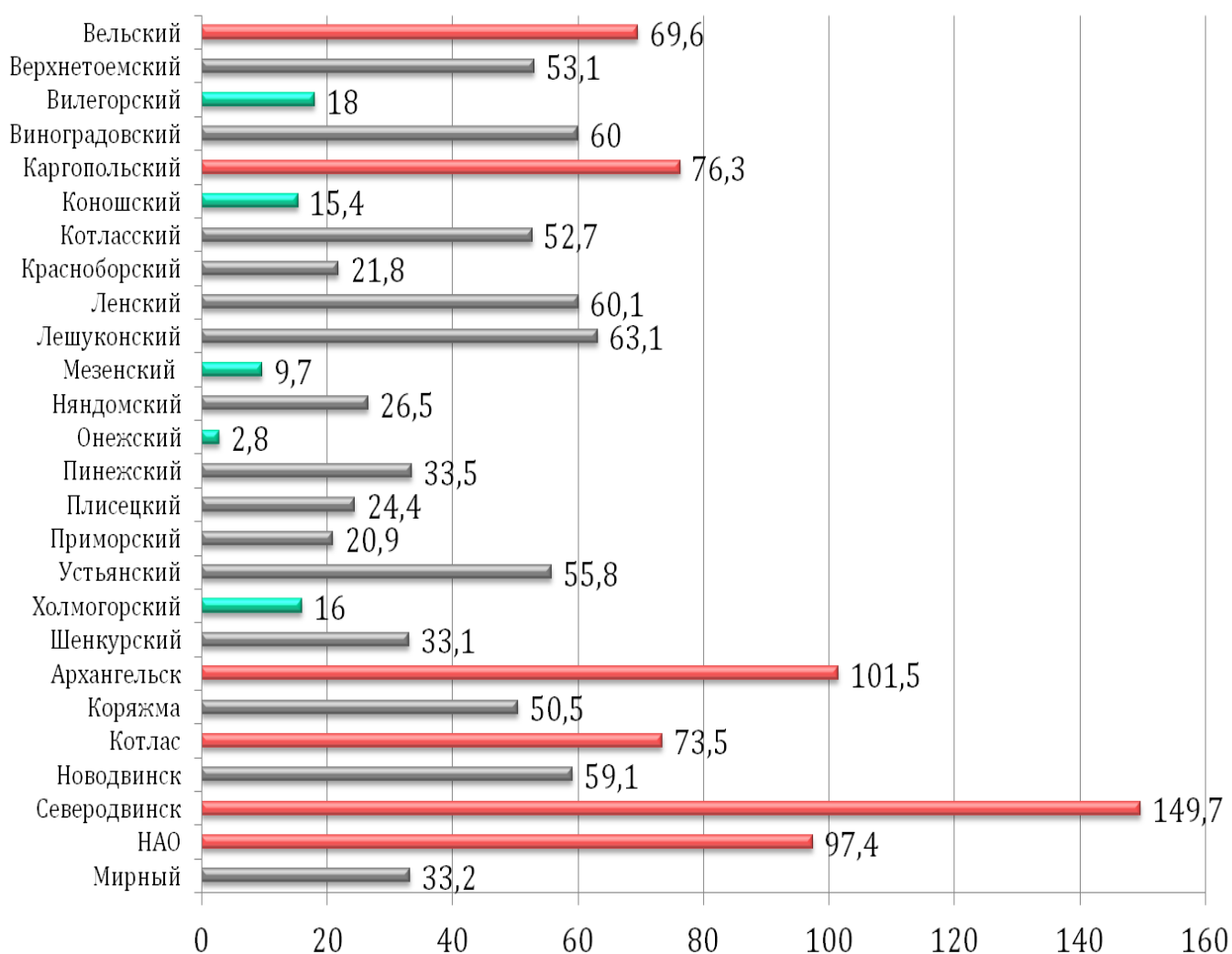


Рис.5. Заболеваемость гонококковой инфекцией в Архангельской области (по районам области, 2011 год); красным цветом выделены территории с высоким уровнем заболеваемости.

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

Динамика заболеваемости в различных районах области на протяжении исследуемого периода также была неоднородной. Так, в большинстве территорий с 2001 по 2011 год наблюдалось снижение заболеваемости гонококковой инфекции, однако в ряде районов области (Вельском, Верхнетоемском, Виноградовском, Котласском, Ленском, Устьянском, Новодвинском), уровень заболеваемости повысился (от +4,9 до +157,1%) (таблица 2).

Согласно полученным данным, уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области на протяжении 10 лет наблюдения (с 2001 по 2011 годы) значительно превышал уровень заболеваемости в РФ и Северо-Западном федеральном округе в целом, как среди взрослого населения, так и среди подростков, что позволяет отнести Архангельскую область к территориям, неблагоприятным по заболеваемости гонококковой инфекцией. Отмечено неравномерное распределение заболеваемости гонококковой инфекцией между отдельными территориями области и неодинаковые темпы снижения заболеваемости, что может быть обусловлено как различными эпидемиологическими факторами, способствующими распространению заболевания, так и различием условий оказания специализированной медицинской помощи и определяет необходимость стандартизации диагностики и терапии гонококковой инфекции на территории Архангельской области.

Таблица 2.

Показатели заболеваемости гонококковой инфекцией в районах и городах Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации в период 2001-2011 гг. (на 100 000 населения)

Субъекты	Годы											2011 г. к 2010, %	2011 г. к 2001 г.,%
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011		
Российская Федерация	108,7	94,4	82,5	79,2	71,7	63,7	60,8	56,4	48,1	42,7	38,2	-1,4	-65,0
Северо-Западный ФО	115,4	94,3	77,4	79,4	73,9	64,7	63,0	57,4	48,3	42,0	35,4	-1,8	-70,3
Архангельская область	174,1	133,2	139,4	148,5	128,9	99,4	102,8	107	95,6	98,1	78,9	-20,5	-54,7
Вельский	129	54,6	69,4	77,1	79,4	107,5	91,8	90,5	59,6	53,4	69,6	+30,3	-46,0
Верхнетоемский	50,6	38,9	48,9	59,6	47	38,3	29,2	24,9	15,3	36,3	53,1	+46,3	+4,9
Вилегодский	7	7,1	29,4	31,3	15,9	-	-	50,6	8,5	26,1	18,0	-31,0	+157,1
Виноградовский	127,1	71,1	89,9	160,1	83,3	49,3	70,2	55,6	71,5	51,7	60,0	+16,1	-52,8
Каргопольский	128,4	94,5	164,6	136,3	104,7	95,8	72,7	68,3	68,9	104,2	76,3	-26,8	-40,6
Коношский	70,4	41,3	38,6	34,9	48,4	29	35,7	24,2	36	36,6	15,4	-57,9	-78,1
Котласский	53	25	22	58,2	25,6	21,8	17,8	40,3	31,6	50	52,7	+5,4	-0,6

Красноборский	119,7	171,9	158,7	83,3	72,6	36,9	25,1	76	38,3	32,3	21,8	-32,5	-81,8
Ленский	39,1	142,1	86,6	146	77,8	79,5	47,4	34,5	14	35,3	60,1	+70,3	+53,7
Лешуконский	111,2	116,1	135,5	29,3	60,6	72,7	32,2	66	56,4	127,3	63,1	-50,4	-43,3
Мезенский	12,7	6,4	45,9	30,8	46,4	7,8	55,3	8	40,5	16,4	9,7	-40,9	-23,6
Няндомский	166,6	64,4	82,6	138,9	55,8	49,9	69,2	49,3	31,7	54,4	26,5	-51,3	-84,1
Онежский	50,2	65,3	61,3	35,2	48,5	10,3	7,9	13,2	18,7	24,2	2,8	-88,4	-94,4
Пинежский	43	24,7	36,3	69,7	58,4	18,6	53,5	41,3	70,5	77,8	33,5	-56,9	-22,1
Плесецкий	79	102,3	80,7	117	88,6	77,4	65,8	85,5	19,2	44,8	24,4	-45,5	-69,1
Приморский	38,2	61,4	23,3	68,2	62,5	26	41,5	72,3	91,7	57,5	20,9	-63,6	-45,2
Устьянский	81,7	60,4	59	52,5	70,5	68,9	78,7	29,5	47,8	42,4	55,8	+31,6	-31,7
Холмогорский	87	34,9	26	39,9	40,8	24,3	56,5	32,5	36,7	37,3	16,0	-57,1	-81,6
Шенкурский	83,9	30	66	32,8	27,7	22,5	28,5	34,6	34,9	29,5	33,1	+12,2	-60,5
г.Архангельск	164,9	138,4	157,2	150,7	143	105,5	135	145,7	123,4	133	101,5	-23,7	-38,4
г.Коряжма	309,2	155,7	232,6	265,9	105,1	79,3	30,4	79,4	51,6	70,7	50,5	-28,6	-83,7
г.Котлас	149,5	106,4	120,2	160,5	98,2	132,7	108,2	59,7	88,5	91,5	73,5	-19,7	-50,8
г.Новодвинск	259,6	211	190,5	141,2	90,9	91,6	96,9	102	66,7	55	59,1	+7,5	-77,2
г.Северодвинск	392,6	284,4	273,1	314,6	293	201,8	176,8	201,3	208,2	183,8	149,7	-18,6	-61,7
НАО	122,1	126,8	140,6	121,9	178,7	176,2	190,7	145,2	73,8	111,1	97,4	-12,3	-20,2
г.Мирный	133,8	126,5	84,2	128,6	37,6	62,3	63,3	35,9	29,4	44,7	33,2	-25,7	-75,2

ГЛАВА 4.

ВОЗРАСТНАЯ, ГЕНДЕРНАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.

4.1 Половозрастная и социальная характеристика больных гонококковой инфекцией

Всего за период 2001– 2011 годов на территории Архангельской области было выявлено 16745 больных гонококковой инфекцией, в том числе 13000 лиц мужского и 3745 лиц женского пола. Анализ гендерного распределения пациентов показал, что на протяжении всех лет наблюдения число зарегистрированных случаев заболевания среди лиц мужского пола было в 2,9 – 4,4 раза выше, чем среди лиц женского пола, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности мероприятий по выявлению и обследованию половых партнеров инфицированных лиц (рис.6).



Рис.6. Заболеваемость гонококковой инфекцией среди лиц мужского и женского пола (абсолютное число случаев) Архангельской области (2001 – 2011 г.г.).

Также данное обстоятельство может быть связано с тем, что основным методом лабораторной диагностики гонококковой инфекции у женщин в Архангельской области продолжает оставаться метод микроскопического исследования, преимуществами которого являются простота и быстрота проведения, однако он обладает относительно невысокой чувствительностью и достаточно субъективен. Чувствительность микроскопического исследования мазка из уретры, окрашенного по Граму, у мужчин с выраженными симптомами гонококковой инфекции (уретральными гнойными выделениями) составляет почти 98%. У женщин чувствительность микроскопического исследования не превышает 40–50%, особенно при исследовании цервикальных проб. Таким образом, можно предполагать значительную гиподиагностику гонококковой инфекции у женщин в Архангельской области, следовательно, общие показатели заболеваемости могут быть существенно заниженными.

Следует отметить, что среди больных гонококковой инфекцией в разных возрастных группах отмечались различия в соотношении лиц мужского и женского пола: если среди детей в возрасте от 0 до 14 лет преобладали девочки (соотношение мальчиков и девочек составило 1:7, или 0,14), то, начиная с возраста 15-17 лет, среди больных гонококковой инфекцией преобладали мальчики и мужчины (среди лиц в возрасте 15 -17 лет соотношение лиц мужского и женского пола составило 1,3; в возрасте 18-19 лет – 2,1; в возрасте 20 – 29 лет – 4,2; в возрасте 30 – 39 лет – 4,4; в возрасте 40 лет и старше – 2,3).

Отличительной особенностью контингента больных гонококковой инфекцией Архангельской области явилось преобладание лиц в возрасте от 20 до 30 лет, в особенности среди мужчин (61,6%) (рис. 7).

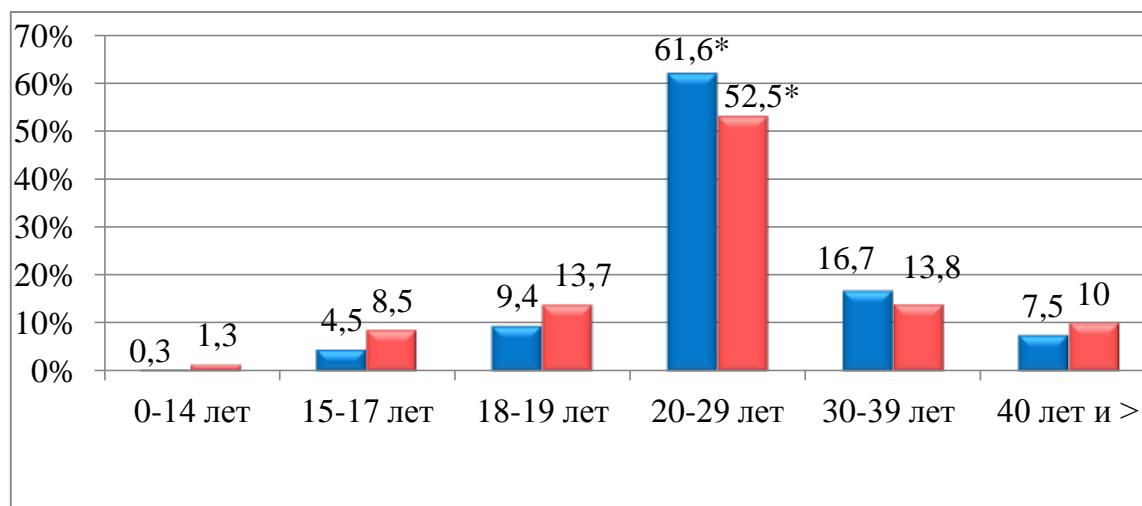


Рис. 7. Возрастная структура заболеваемости гонококковой инфекцией среди мужчин и женщин в Архангельской области (2001 – 2011 г.г.), * $p \leq 0,05$

На основании анализа социального состава больных гонококковой инфекцией, семейного положения и уровня образования было установлено, что среди пациентов преобладали лица, не занятые в сфере общественного производства («не работающие» - 36,5%); с меньшей частотой среди больных встречались служащие (14,4%), работники, занятые в сфере промышленности (8,5%), военнослужащие (8,3%); остальные категории пациентов встречались еще реже. 14,5% составили лица, относящиеся к объединенной категории «прочих» (работники торговли, общественного питания, социального обеспечения, жилищно-коммунального обслуживания и т.д.) (рис. 8).

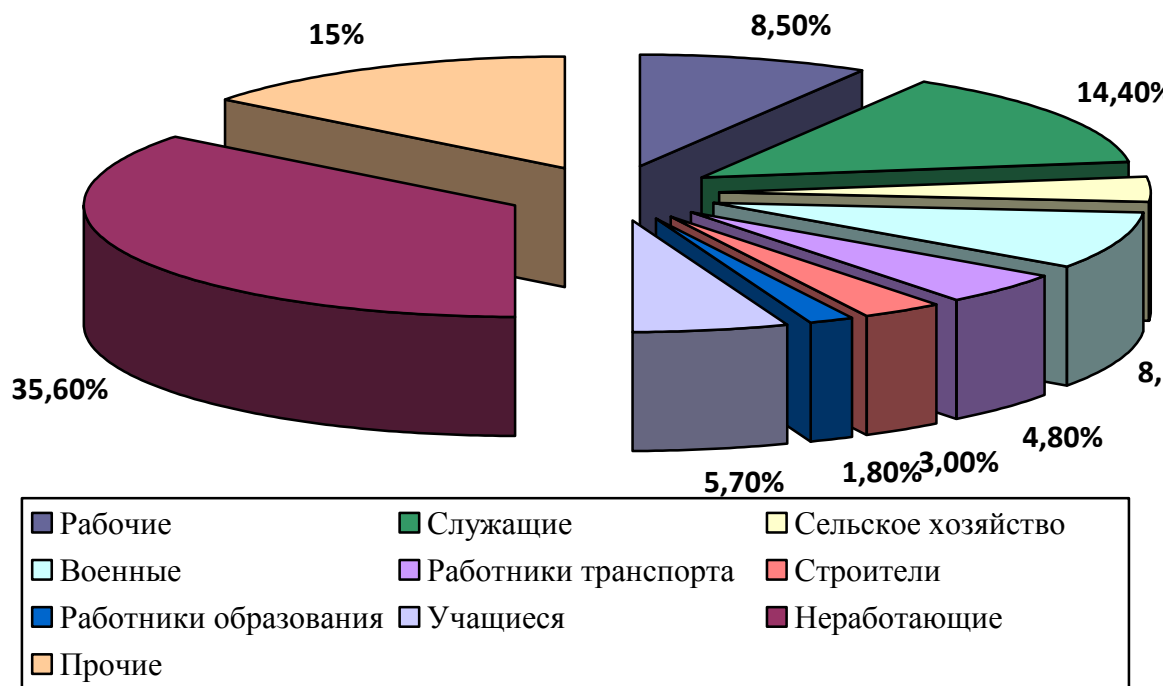


Рис. 8. Социальный состав больных гонококковой инфекцией в Архангельской области.

Отмечено, что среди больных гонококковой инфекцией преобладали лица со средним (полным и неполным, а также специальным) образованием (84,8%); лица с высшим (в том числе неполным) образованием составили 14,9%, с начальным образованием – 0,3% (рис. 9).

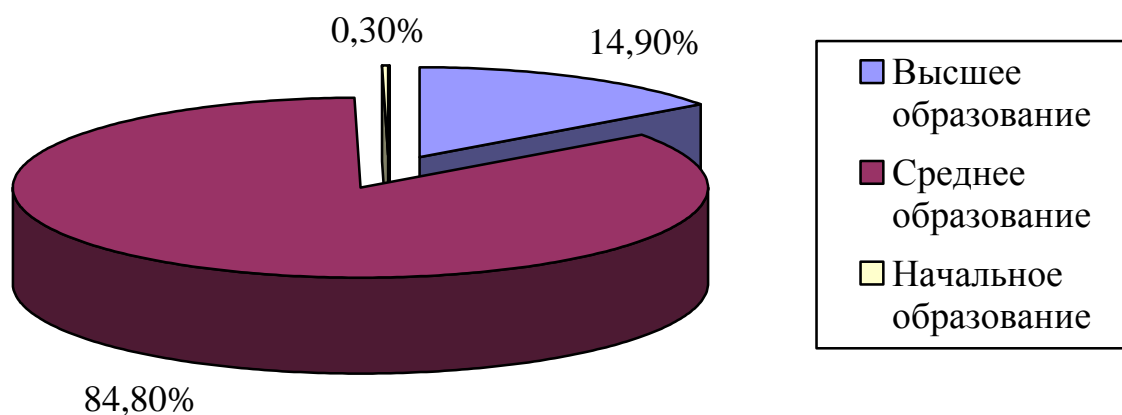


Рис. 9. Распределение больных гонококковой инфекцией по уровню образования

Абсолютное большинство (80,4%) пациентов не состояло в браке (были холосты, не замужем, разведены); число лиц, состоявших в браке, составило 19,1%; 0,5% составили вдовы (вдовцы) (рис. 10)

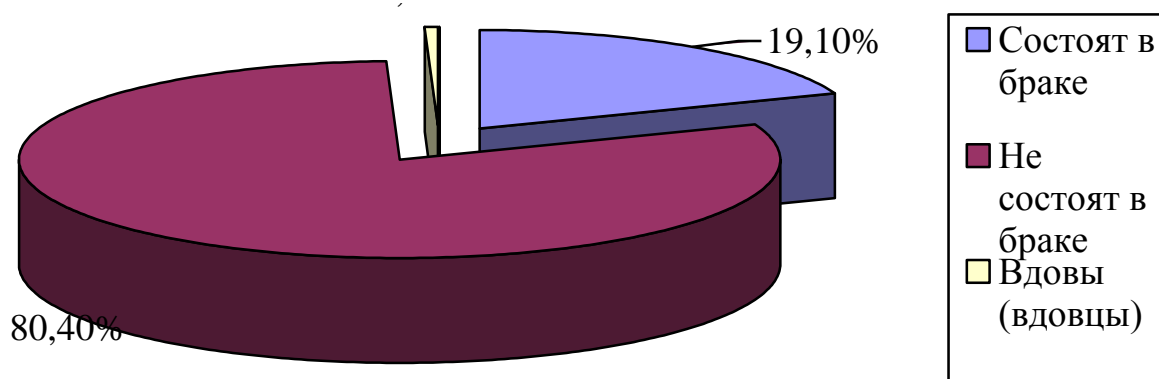


Рис. 10. Семейное положение больных гонококковой инфекцией

Анализ 216 анкет пациентов с гонококковой инфекцией, проведенный в 2006-2011 году, показал, что большинство пациентов (99,5%) имело гетеросексуальную ориентацию; число мужчин, имеющих секс с мужчинами, составило 0,5%. 22,3% пациентов практиковали промискуитет, 5,6% пациентов злоупотребляли алкоголем.

Источником инфицирования у большинства пациентов (60,2%) явилась случайная половая связь; на наличие постоянного полового партнера указали 37,5% пациентов. На ИППП, перенесенные в прошлом, указали 16,2% пациентов.

Отмечено, что большинство (83,3%) пациентов пренебрегало использованием средств барьерной контрацепции при половых контактах: 61,1% пациентов использовали презервативы эпизодически, 22,2% пациентов не использовали их никогда. На частое использование презервативов при половых контактах указали 10,6% пациентов. 92,6% пациентов указали, что не использовали презерватив при последнем половом контакте, который предшествовал заражению гонококковой инфекцией.

Таким образом, при изучении социально-демографических особенностей больных гонококковой инфекцией в Архангельской области

установлено, что значимой группой риска в отношении инфицирования и распространения гонококковой инфекции являются подростки 15-17 лет, что подтверждается высоким уровнем заболеваемости среди данного контингента обследованных на протяжении всех лет наблюдения (с 2001 по 2011 г.г.), а также мужчины в возрасте от 20 до 30 лет, имеющие среднее образование, либо не занятые в сфере общественного производства, либо служащие или работающие на промышленных предприятиях, не состоящие в браке, практикующие частые, порой случайные незащищенные половые контакты с женщинами.

С целью повышения выявляемости гонококковой инфекции необходимо проведение скрининговых обследований эпидемиологически значимых групп риска – подростков и лиц в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в районах Архангельской области с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, выявление и обследование их половых партнеров, а также внедрение высокочувствительных методов диагностики гонококковой инфекции на территории субъекта.

4.2 Субъективные и объективные проявления гонококковой инфекции у обследованных пациентов

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

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

Субъективные симптомы у больных гонококковой инфекцией

Клинические симптомы	ВСЕГО n=18637		неосложненные формы * n=18317 (98,3%)		осложненные формы n=320 (1,7%)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Отсутствие жалоб	1883	10,1	1871	10,2	12	3,75
Выделения из половых путей	13081	70,2	12802	69,9	279	87,2
– скудные или умеренные слизистогнойные	8254	44,3*	8183	44,7*	71	22,2
– обильные гнойные	4827	25,9	4619	25,2	208	66*
Нарушение мочеиспускания	7520	40,3	7319	39,9	201	62,8
– дискомфорт при мочеиспускании	5142	27,6*	5121	27,9*	21	6,6
– рези и боль при мочеиспускании	2378	12,7	2198	12,0	180	56,2*
Незначительный зуд / жжение в области половых органов	2142	11,5	2119	11,6	23	7,2
Умеренная болезненность во время или после полового акта	1120	6,0	1075	5,9	45	14,1
Боль в нижней части живота, промежности	527	2,8	212	1,2	315	98,4*

* p≤0,05

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

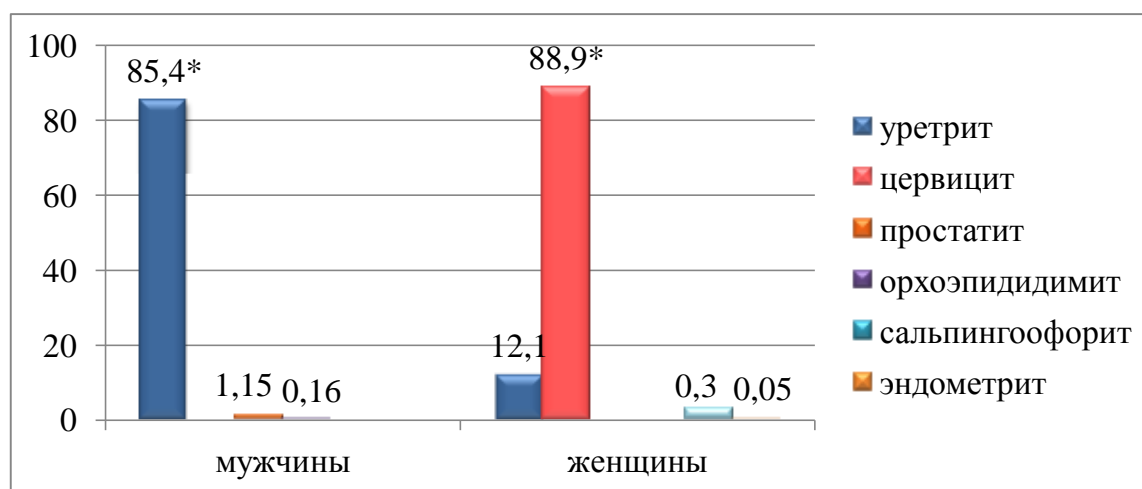
Выраженная субъективная клиническая симптоматика регистрировалась у 6220 (33,9%) больных неосложненными формами гонококковой инфекции: обильные гнойные выделения из половых путей отмечали 4619 (25,2%) пациентов, рези и боль при мочеиспускании – 2198 (12,0%) пациентов, боль в нижней части живота, промежности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

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

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

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

У 167 (87,9%) мужчин с осложненными формами гонококковой инфекции был диагностирован простатит: у 163 (85,8%) больных при пальпаторном исследовании отмечалась болезненность предстательной железы, у 97 (51,0%) - изменение консистенции и у 46 (24,2%) больных - увеличение размеров предстательной железы. У 23 (12,1%) мужчин осложненная гонококковая инфекция протекала в форме орхоэпидидимита (рис. 11).



* $p \leq 0,05$

Рис. 11. Распределение больных гонококковой инфекцией по топическому диагнозу (%)

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

Диагнозы осложненных форм гонококковой инфекции были подтверждены результатами ультразвукового исследования.

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

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

ГЛАВА 5.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ШТАММОВ *N.GONORRHOEAE* НА ТЕРРИТОРИИ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

5.1 Результаты изучения биологических особенностей штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных гонококковой инфекцией в Архангельской области в 2006 – 2011 годах

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

Единственным антимикробным препаратом, к которому все штаммы *N.gonorrhoeae*, циркулирующие на территории Архангельской области, сохраняли чувствительность на протяжении всех лет наблюдения, являлся цефтриаксон.

Таблица 4.

Показатели чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области (%) (2006- 2011 годы)

АМП	Пенициллин				Тетрациклин				Ципрофлоксацин				Спектиномицин				Азитромицин				Цеф три аксон	
	R	I	R+I	S	R	I	R+I	S	R	I	R+I	S	R	I	R+I	S	R	I	R+I	S	R+I	S
2006 г. (n=21)	14,3	47,6	61,9	38,1	19,0	38,1	57,1	42,9	14,3	0,0	14,3	85,7	0,0	4,8	4,8	95,2	-	-	-	-	0,0	100,0
2007 г. (n=46)	15,8	38,5	54,3	45,7	20,6	33,7	54,3	45,7	25,7	15,6	41,3	58,7	0,0	0,0	2,2	97,8	6,0	0,0	6,0	94,0	0,0	100,0
2008 г. (n=50)	14,0	36,0	50,0	50,0	30,0	24,0	54,0	46,0	6,0	2,0	8,0	92,0	2,0	18,0	20,0	80,0	4,0	0,0	4,0	92,0	0,0	100,0
2009 г. (n=16)	0,0	25,0	31,2	68,8	6,2	0,0	6,2	93,8	6,2	0,0	6,2	93,8	0,0	12,5	12,5	87,5	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0
2010 г. (n=26)	3,8	38,5	42,3	57,7	23,1	3,8	26,9	73,1	15,4	3,8	19,2	80,8	4,2	10,2	14,4	85,6	15,4	0,0	15,4	84,6	0,0	100,0
2011 г. (n=50)	12,0	32,0	44,0	56,0	42,0	16,0	58,0	42,0	32,0	4,0	36,0	64,0	6,0	12,0	18,0	82,0	16,0	0,0	16,0	84,0	0,0	100,0

Примечание: АМП – антимикробный препарат; R – резистентные штаммы; I – штаммы, умеренно резистентные (с промежуточной устойчивостью); R+I – не чувствительные штаммы; S – чувствительные штаммы; пустые клетки – исследование не проводилось. Зеленым цветом в таблице отмечены ячейки с низким (менее 3-5%) уровнем показателя (процента) не чувствительных к АМП штаммов *N.gonorrhoeae*; желтым цветом - ячейки с высоким (более 5%) уровнем показателя (процента) не чувствительных к АМП штаммов *N.gonorrhoeae*

Кроме того, за исследуемый период был выявлен высокий процент мультирезистентных штаммов возбудителя: в 2006 г. – 57,1% от выделенных изолятов, в 2007 г. – 43,5%, в 2008 г. – 40,0%, в 2009 г. – 43,7%, в 2010 г. – 50,0%, в 2011 г. – 52% от выделенных изолятов (рис.12).

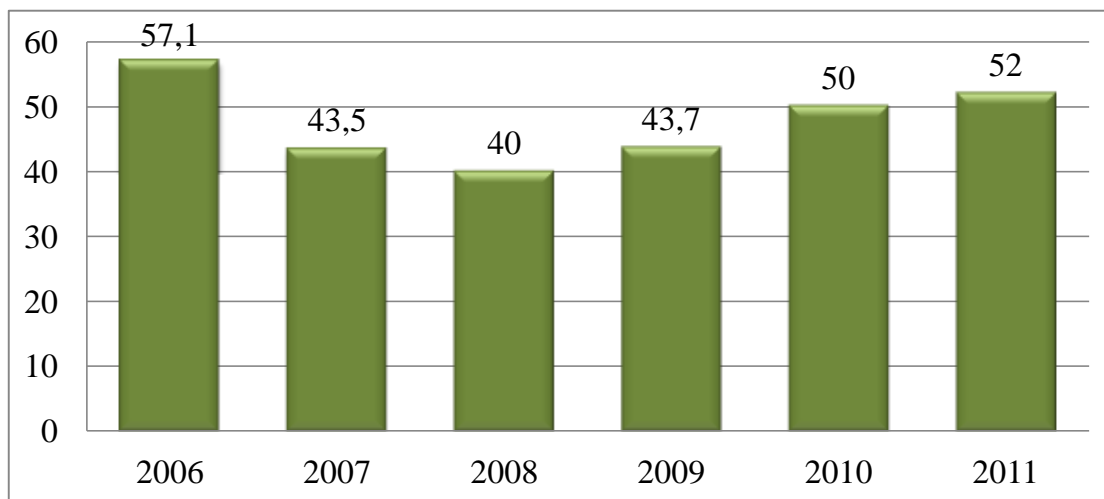


Рис 12. Процент мультирезистентных штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных в Архангельской области в 2006-2011 гг, %

При сравнении соотношения количества штаммов *N.gonorrhoeae*, которые не были чувствительными к АМП, на территории Архангельской области, Российской Федерации в целом и на территории Северо-Западного федерального округа в 2011 году, было установлено, что уровень антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* на территории субъекта, был сопоставимым с показателями в Российской Федерации и на территории федерального округа (на уровне 44,0 - 58,9% для пенициллина, 55 - 62,6% - для тетрациклина, 36,0 - 47,7% - для ципрофлоксацина, - 10,3–18,5%, для спектиномицина; 16,0– 24,3% - для азитромицина) (рис. 13).

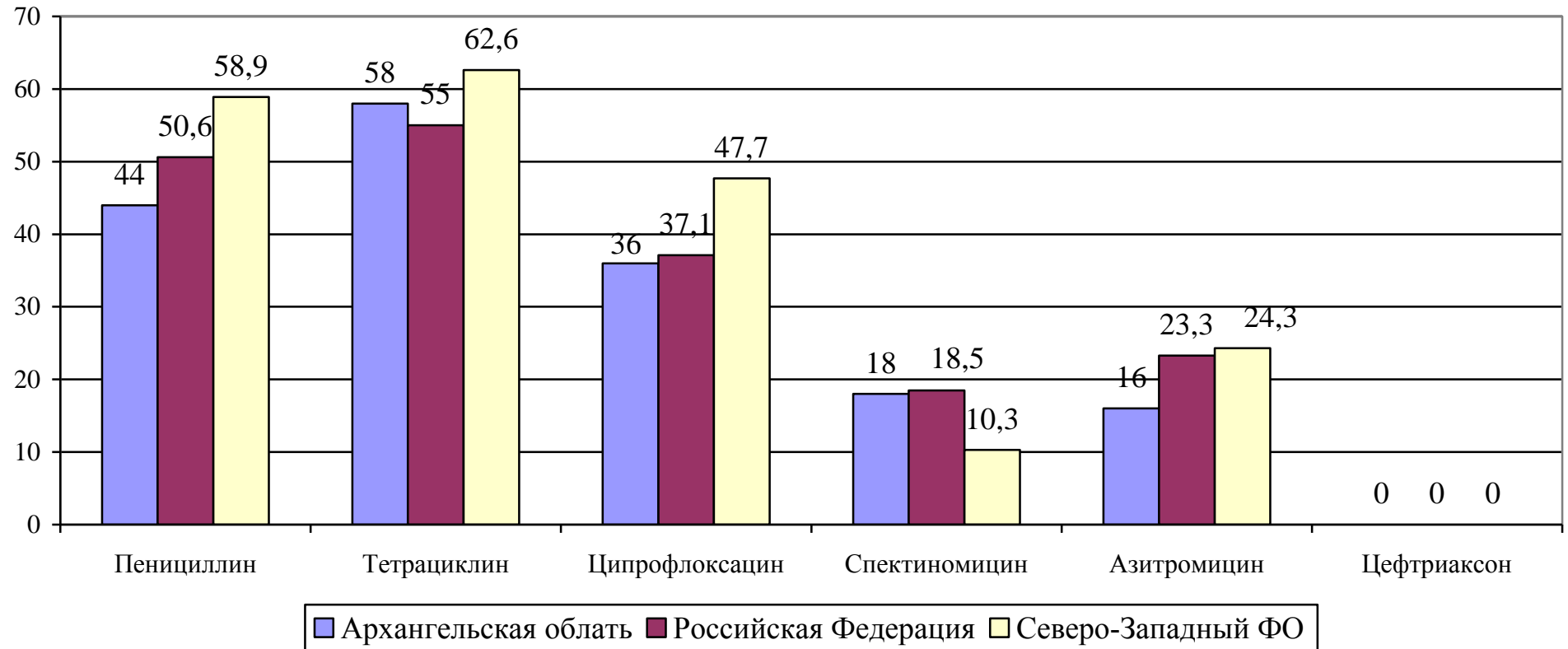


Рис. 13. Процент штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к антимикробным препаратам, в Архангельской области, Российской Федерации и Северо-Западном федеральном округе, % (2011 г.)

В целом следует отметить, что показатели резистентности штаммов *N.gonorrhoeae* к АМП в Архангельской области в 2011 году были более низкими, чем по Северо-Западному федеральному округу в целом. Так, процент штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и азитромицину, в Архангельской области и в Северо-Западном федеральном округе составлял 44% и 58,9%, 58% и 62,9%, 36% и 47,7% соответственно. Исключение составил показатель резистентности штаммов *N.gonorrhoeae* к спектиномицину: в Архангельской области процент штаммов, не чувствительных к спектиномицину, был в 1,7 раза выше, чем в Северо-Западном федеральном округе.

Существенных различий в показателях чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к АМП в зависимости от территорий области (дифференцированно оценивались показатели чувствительности *N.gonorrhoeae* к АМП в больших группах штаммов, полученных из г.г. Архангельска, Северодвинска и Котласа) установлено не было.

Изучение динамики МПК цефтриаксона в отношении штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулировавших на территории Архангельской области в 2006 - 2011 г.г., показало, что число штаммов с признаками снижения чувствительности к цефтриаксону (МПК выше 0,032-0,064 мкг/мл) на протяжении указанных лет наблюдения составляло от 6 до 10% (рис.14).

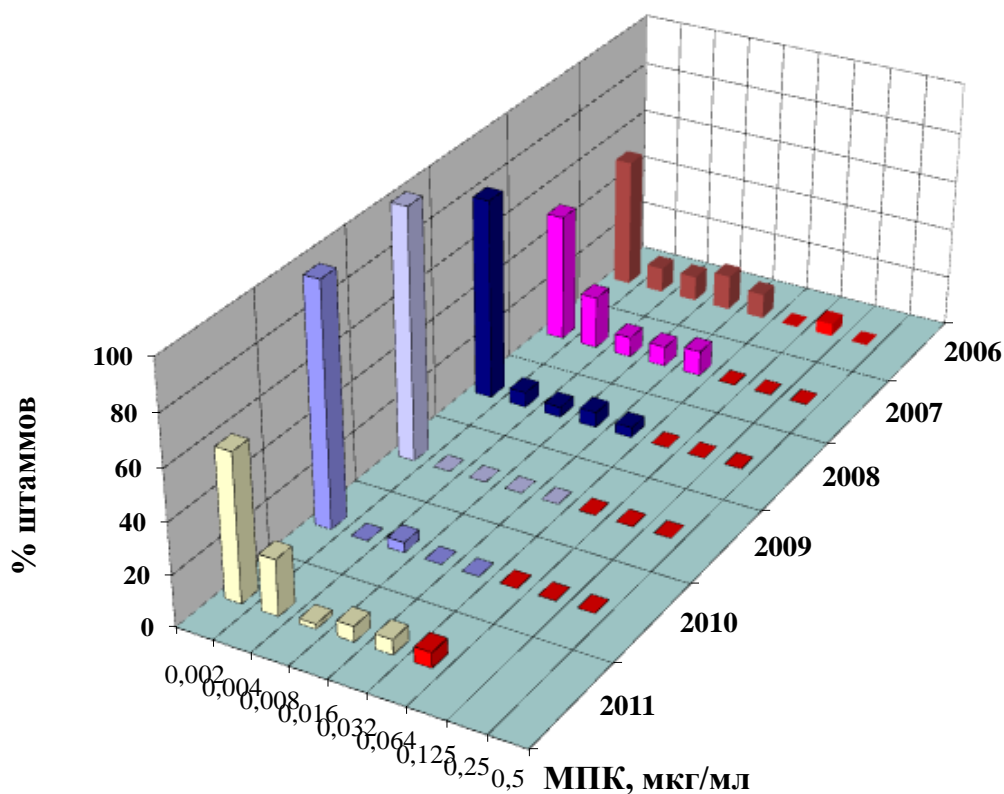


Рис. 14. Распределение МПК цефтриаксона среди штаммов *N.gonorrhoeae* (Архангельская область, 2006 - 2011 г.г.)

Не смотря на то, что штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к цефтриаксону, на территории Архангельской области зарегистрировано не было, сопоставление значений МПК цефтриаксона в отношении выделенных в субъекте штаммов, и штаммов, полученных ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России из различных территорий Российской Федерации, показало, что в Архангельской области число изолятов возбудителя со значениями МПК цефтриаксона выше 0,032 мкг/мл («микробиологическая» точка, позволяющая дифференцировать «дикие» штаммы от «мутантных» <http://mic.eucast.org/Eucast2/>), было вдвое больше (12%), чем в Российской Федерации в целом (6%) (рис. 15).

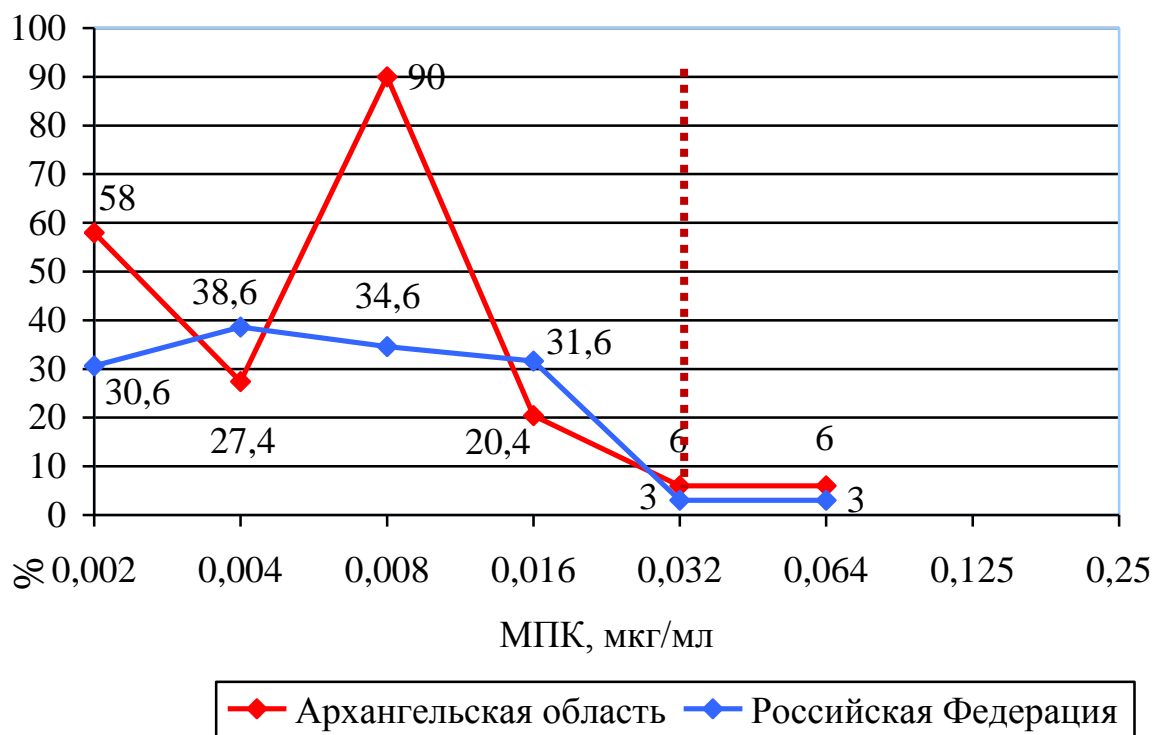


Рис 15. Распределение МПК цефтриаксона среди штаммов *N.gonorrhoeae* (Архангельская область, Российская Федерация), 2011 г.

Результатов проведенных исследований послужили научным обоснованием для разработки и внедрения в практическое здравоохранение региональных клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи больным гонококковой инфекцией на территории Архангельской области.

В связи с высокими показателями резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину и азитромицину, данные препараты были исключены из схем терапии гонококковой инфекции в Архангельской области. Единственным препаратом для лечения заболевания являлся цефтриаксон, к которому сохраняли чувствительность все штаммы *N.gonorrhoeae*, полученные от больных. Однако с учетом появления признаков формирующейся устойчивости *N.gonorrhoeae* к данному препарату на территории области, была разработана дополнительная система мер, направленных на предотвращение распространения резистентных к

цефтриаксону штаммов возбудителя, которая была включена в комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции на территории Архангельской области ведомственной целевой Программы «Приоритетные социально значимые мероприятия в сфере здравоохранения на 2012 - 2014 годы».

5.2 Результаты изучения молекулярно-генетических особенностей штаммов *N.gonorrhoeae* в Архангельской области

С использованием методов молекулярной эпидемиологии (NG-MAST, филогенетический анализ) было проведено исследование 48 штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных от больных гонококковой инфекцией в 2011 году. В процессе исследования было выявлено 29 вариантов сиквенс-типов штаммов *N.gonorrhoeae*, в том числе 18 ранее зарегистрированных (78,4%) и 11 новых (21,6%), представленных новыми комбинациями известных аллелей и неизвестными аллелями *por* и *tbp* генов. Сведения о новых сиквенс-типах были переданы в Международную базу NG-MAST, где им были присвоены международные номера.

В выборке штаммов *N.gonorrhoeae* Архангельской области преобладали штаммы, представленные единичными сиквенс-типами (21 сиквенс-тип, 72,4%), что свидетельствовало о значительной гетерогенности выборки. Доминирующими (повторяющимися) оказались 8 сиквенс-типов (27,6%), в том числе: сиквенс-тип №343 (n=8), №5042 (n=4), №1523 (n=3), №1152 (n=3); сиквенс-типы №№387, 6238, 5825, 6234 встречались в двух повторах.

Филогенетический анализ штаммов *N.gonorrhoeae* позволил выявить 2 крупных кластера (кластеры I, IV), которые подразделялись на субкластеры (1-й – на субкластеры А, В, С, D, I, F; 2-й – на субкластеры А, В, С, D, I), а также 2 более мелких кластера (кластеры II, III, каждый из которых включал по 2 субкластера); все кластеры эволюционно были незначительно удалены

друг от друга (эволюционное расстояние 0,01), что свидетельствовало о высокой скорости генетической изменчивости штаммов *N.gonorrhoeae* (рис. 16).

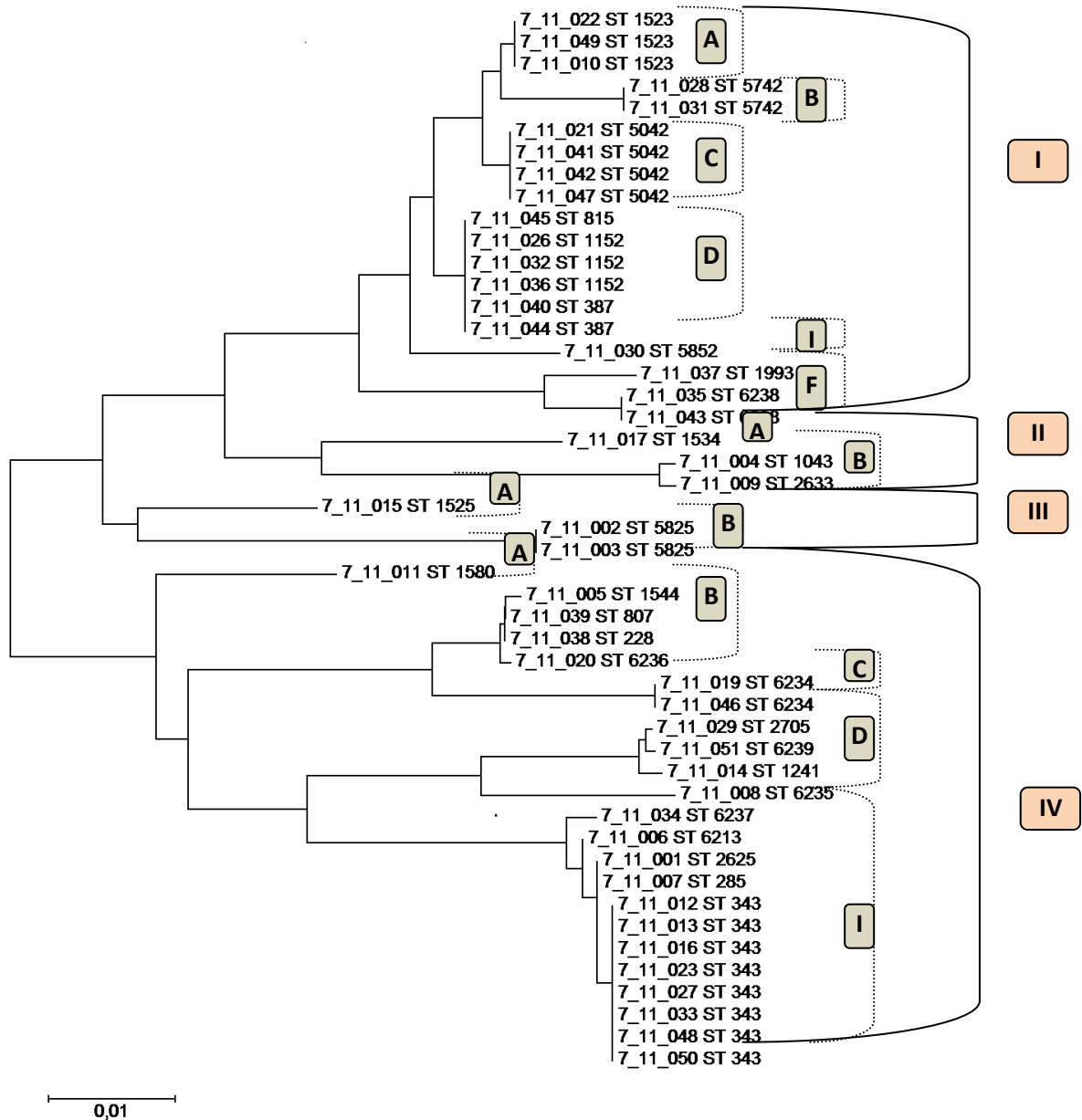


Рис 16. Дендрограмма штаммов *N.gonorrhoeae* Архангельской области

В крупных кластерах, на которые подразделялись все штаммы *N.gonorrhoeae*, выявлялись сиквенс-типы штаммов, полученных из разных районов Архангельской области, а также кластеры, сформированные сиквенс-типами, которые были распространены в географически близких территориях Архангельской области, например, сиквенс-типы №№ 1523,

5742 (Архангельск), 5042 (Северодвинск), что свидетельствовало об активном обмене штаммами *N.gonorrhoeae* между территориями области.

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

Наряду с этим на территории Архангельской области были зарегистрированы штаммы *N.gonorrhoeae* (26; 51%), не встречающиеся на других территориях Российской Федерации (№№ 343, 5042, 1523, 1152, 387, 6238, 5825, 6234 и другие) (рис 17)..

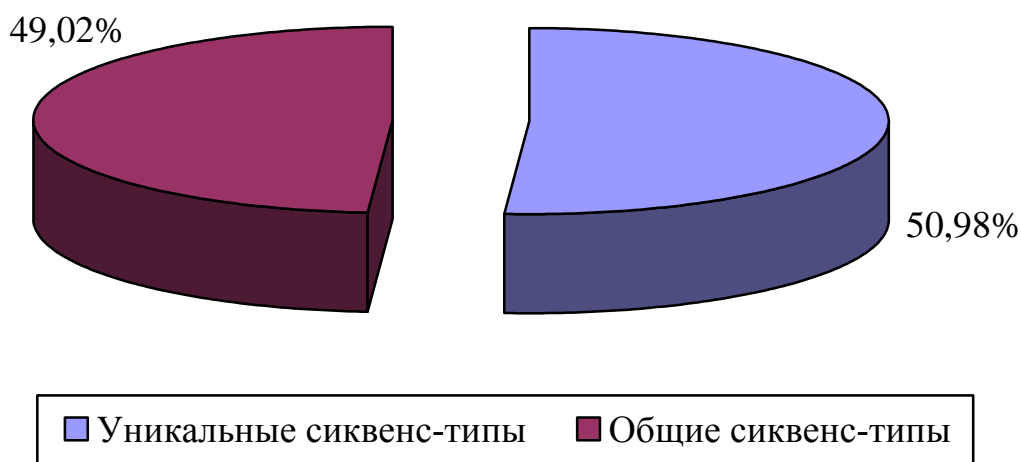


Рис. 17. Распределение общих и уникальных для Архангельской области сиквенс-типов *N.gonorrhoeae*.

Пример 1. Больной К., 25 лет, женат, житель г. Северодвинска Архангельской обл., работает инженером на судостроительном заводе. Около недели назад во время стажировки в областном центре (Архангельск) в состоянии алкогольного опьянения вступил в половую связь с малознакомой молодой женщиной в гостинице. После возвращения из командировки имел половую связь с женой. Через 2 дня после полового контакта с женой появились выделения из уретры, зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании. После обследования (микроскопия отделяемого уретры, культуральное исследование с целью выявления *N. gonorrhoeae* с последующей видовой идентификацией) в кожно-венерологическом диспансере г. Северодвинска пациенту был установлен диагноз гонококковой инфекции (выявлен возбудитель - *N. gonorrhoeae*). Пациент обвинил жену в измене, хотя она посторонние половые связи категорически отрицала. Жена была обследована. Клинические проявления гонококковой инфекции на момент обследования отсутствовали. В биологическом материале (соскобный материал уретры, отделяемое цервикального канала, прямой кишки), полученном при обследовании жены пациента (проведена микроскопия и культуральное исследование с целью выявления *N. gonorrhoeae* с последующей видовой идентификацией) *N. gonorrhoeae* не выявлен. Пациенту и его жене проведено лечение цефтриаксоном внутримышечно однократно в дозе 250 мг. Жене пациента лечение было назначено по эпидемиологическим показаниям (по контакту, превентивно). Через 14 дней после окончания терапии пациента К. *N. gonorrhoeae* в материале соскоба уретры не выявлялся (был применен культуральный метод исследования).

В связи с продолжавшимися обвинениями пациента К. в адрес жены в г. Архангельске была разыскана женщина – предполагаемый источник заражения пациента гонококковой инфекцией. Женщина (пациентка А., 22 лет, студентка) была обследована в кожно-венерологическом диспансере г. Архангельска. После обследования (культуральное исследование для выявления *N. gonorrhoeae* с последующей видовой идентификацией) в кожно-венерологическом диспансере был установлен диагноз гонококковой инфекции (выявлен возбудитель - *N. gonorrhoeae*). Заболевание у женщины протекало бессимптомно. Однако факт половой связи с пациентом К. женщина отрицала. Пациентке было проведено лечение цефтриаксоном внутримышечно однократно в дозе 250 мг. Через 14 дней после окончания терапии пациентки А. *N. gonorrhoeae* в биологическом материале, полученном из уретры, цервикального канала, прямой кишки не выявлялся (был применен культуральный метод исследования).

В рамках проведения мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, после получения письменного информированного согласия пациентов К. и А. об участии в проведении исследования, чистые культуры *N. gonorrhoeae*, выделенные из биологического материала пациентов, были сохранены, заморожены при -70°C и в режиме «холодовой цепи» доставлены в ГНЦДК. В ГНЦДК наличие в присланных культурах возбудителя гонококковой инфекции, *N. gonorrhoeae*, было подтверждено. Кроме этого, в обоих образцах методом секвенирования было проведено исследование нуклеотидных последовательностей переменных участков генов *porB* и *tbpB* *N. gonorrhoeae*. В результате проведения исследования в обоих образцах биоматериала, полученных от пациентов К. и А., был установлен идентичный сиквенс-тип *N. gonorrhoeae* № 225.

Таким образом, в результате исследования нуклеотидных последовательностей переменных участков генов *porB* и *tbpB* двух штаммов *N. gonorrhoeae*) был выявлен и идентифицирован с помощью молекулярного метода – секвенирования - источник заражения гонококковой инфекцией пациента К. - пациентка А., и определен регион инфицирования – г. Архангельск.

Пример 2. Пациентка А. (22 года, студентка, источник заражения пациента К.). Подробный опрос пациентки А. позволил выявить дополнительно двух холостых мужчин (1 – житель г. Архангельска, 2-й – житель г. Северодвинска), с которыми она также в недавнем прошлом (после половых контактов с пациентом К) имела половые связи. У обоих мужчин в результате обследования в кожно-венерологическом диспансере г. Архангельска и исследования культур *N. gonorrhoeae* в ГНЦДК было подтверждено наличие гонококковой инфекции, обусловленной штаммом *N. gonorrhoeae*, сиквенс-типа № 225. Оба мужчины получили адекватную антимикробную терапию. Через 14 дней после окончания терапии пациентов *N. gonorrhoeae* в материале соскоба уретры не выявлялся (был применен культуральный метод исследования).

Таким образом, в результате проведенных противоэпидемических мероприятий был локализован и ликвидирован очаг распространения гонококковой инфекции в г. Архангельске. Источник заражения пациентки А. установлен не был. Возможно, женщина заразилась гонококковой инфекцией во время туристической поездки в Грецию, где она была около 3-х недель до момента обследования и имела половые связи с местными мужчинами. В литературе имеются указания о циркуляции *N. gonorrhoeae* сиквенс-типа № 225, в Греции (Mavroidi A., Tzelepi E., Siatravani E. et al. Analysis of emergence of quinolone-resistant gonococci in Greece by combined use of Neisseria gonorrhoeae multiantigen sequence typing and multilocus sequence typing. J Clin Microbiol. 2011; 49(4): 1196-201).

В целях выявления возможной взаимосвязи между молекулярными типами *N. gonorrhoeae* и показателями антибиотикорезистентности был проведен анализ ассоциаций между принадлежностью штаммов *N. gonorrhoeae* к тому или иному кластеру и наличием мультирезистентности.

В результате проведенного анализа была установлена относительно невысокая частота выявления мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в кластерах I-III, объединявших 25 штаммов *N. gonorrhoeae* (16,0%; 4/25) и довольно высокая частота регистрации мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в кластере IV, в состав которого входило 23 штамма *N. gonorrhoeae* (43,5%; 10/23) (таблица 5).

Таблица 5.

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

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

Разница в частоте выявления мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в данных группах штаммов была статистически достоверной (Odds Ratio=4.0±2.8 (1-sigma error bar); 95% confidence band=-1.4; 9.5; Pearson $\chi^2=4.4$; p=0.036).

Более подробный анализ распределения мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в составе IV кластера показал, что абсолютное большинство (9 из 12-ти) мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* регистрировалось в составе субкластера I. Различия в частоте встречаемости мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* в составе субкластера I кластера IV – (75%; 9/12) и в объединенной группе кластеров I-III и субкластеров A-D кластера IV (13,8%; 5/36) оказались высоко достоверными (Odds Ratio=18.6±15.3 (1-sigma error bar); 95% confidence band=-11.4; 48.6; Pearson $\chi^2=16.3$; p<0.001). При этом, среди мультирезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*, входивших в состав субкластера I кластера IV, регистрировались эволюционно близкие сиквенс-типы: №№ 343, 285, 2625, 6237.

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

ГЛАВА 6.

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Результаты проведенного исследования показали, что Архангельская область в настоящее время является регионом, неблагополучным по заболеваемости гонококковой инфекцией, что вызывает необходимость совершенствования существующих и создания новых методов контроля над распространением гонококковой инфекции на территории области.

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

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

- разработку и внедрение системы мер по предупреждению распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином III поколения.

Комплекс мероприятий был включен в ведомственную целевую Программу «Приоритетные социально значимые мероприятия в сфере здравоохранения на 2012 - 2014 годы» (Распоряжение Министерства Здравоохранения Архангельской области № 193-ро от 24 февраля 2012 года). Первоочередными задачами Программы явились:

- внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний;
- повышение доступности, эффективности и качества оказания медицинской помощи населению области;
- улучшение материально-технической базы учреждений здравоохранения;
- снижение заболеваемости населения от социально значимых заболеваний (в том числе гонококковой инфекцией и другими ИППП).

Разработанный Комплекс профилактических мероприятий в отношении распространения гонококковой инфекции и других ИППП на территории Архангельской области был внедрен на территории области в 2012 году.

С целью повышения выявляемости гонококковой инфекцией у лиц эпидемиологически значимой группы риска – лиц в возрасте от 20 до 30 лет - были проведены скрининговые обследования. В кабинетах приема врачей-дерматовенерологов, кабинетах профилактических осмотров на предприятиях промышленности (в особенности – военно-промышленного комплекса), в морских и речных портах были выделены специальные часы приема с целью просвещения и консультирования по способам предотвращения или снижения риска заражения гонококковой инфекцией и другими ИППП, включая ВИЧ.

Для снижения заболеваемости среди лиц подросткового населения совместно с администрациями муниципальных образований субъекта были разработаны планы мероприятий, направленных на предупреждение распространения инфекций, передаваемых половым путем. Лечебно-диагностическая помощь подросткам оказывалась в специализированном подростковом центре профилактики и лечения ИППП дерматовенерологом, гинекологом и урологом; проводилось консультирование подростков по вопросам профилактики ИППП, особенностям полового поведения, профилактики нежелательной беременности. Психологами и социальными педагогами осуществлялась диагностика, коррекция и реабилитация невротических состояний у подростков.

Обследование несовершеннолетних на наличие гонококковой инфекции проводилось культуральным методом и методом ПЦР. В 2012 году у пациентов подросткового центра было выявлено 112 новых случая ИППП, из них в 17 случаях установлен диагноз гонококковой инфекции, в 2013 году было выявлено 193 случая ИППП и 14 случаев гонококковой инфекции.

В 2012-2013 годах осуществлялась межведомственная работа: участие специалистов центра в совместных мероприятиях по профилактике ИППП, ВИЧ/СПИДа, наркомании, ранней беременности и др. негативным явлениям социального характера в молодежной среде с Центром медицинской профилактики, кафедрой социального здоровья ИППК РО, Центром борьбы со СПИДом и ИЗ, Центром защиты прав несовершеннолетних «Душа», заместителями директоров по охране жизни и здоровья детей общеобразовательных школ г. Архангельска, центром медико-социальной и психолого-педагогической помощи детям и подросткам «Леда», центром психолого-педагогической реабилитации и коррекции «Надежда», с учреждениями, оказывающими социальную поддержку беспризорным детям и детям, оставшимся без попечения родителей (Центр защиты прав несовершеннолетних, Цигломенский детский дом, детский дом №2),

Центром временного содержания несовершеннолетних правонарушителей, школой-интернатом «Архангельский морской кадетский корпус».

В рамках Российско – Норвежского проекта «Начни с себя» на протяжении 2012-2013 г.г. на обучающих семинарах - тренингах велась подготовка подростков - волонтеров учащихся, образовательных учреждений г. Котласа, г. Коржжмы, г. Новодвинска, г. Северодвинска.

В рамках проведения мероприятий по улучшению качества диагностики гонококковой инфекции на территории Архангельской области было осуществлено приобретение и внедрение в работу специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля современного лабораторного оборудования. На средства Программы (4863000 рублей) для оптимизации лабораторной диагностики ИППП, в том числе гонококковой инфекции, в 2012 году было приобретено современное лабораторное оборудование, что позволило существенно повысить качество диагностики ИППП. В крупных медицинских организациях области, оказывающих специализированную медицинскую помощь больным гонококковой инфекцией (Архангельск, Северодвинск и др), было внедрено регулярное проведение мониторинга чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам дискодиффузионным методом.

С целью стандартизации диагностики и терапии гонококковой инфекции были внедрены в практическую деятельность врачей – дерматовенерологов региональные клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи больным гонококковой инфекции, разработанные с учетом данных антибактериальной чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области (приложение). Для врачей-дерматовенерологов области, оказывающих специализированную медицинскую помощь больным гонококковой инфекцией, составлены Памятки, предписывающие отслеживать и анализировать случаи неудач

лечения больных гонококковой инфекцией цефалоспоридами III поколения и сообщать об этих случаях в Архангельский ККВД.

Для оценки результатов внедрения разработанного комплекса мероприятий в 2013 году было проведено изучение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией в Архангельской области, гендерного состава больных гонококковой инфекцией, а также анализ показателей резистентности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

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

Обращало на себя внимание увеличение показателей выявляемости гонококковой инфекции у лиц женского пола в 2012 и 2013 годах по сравнению с 2001-2011 годами (рисунок 18), чему способствовало активное выявление и обследование половых партнеров инфицированных лиц, а также улучшение качества лабораторной диагностики гонококковой инфекции за счет внедрения молекулярно-биологических и культурального методов идентификации *N.gonorrhoeae* в районах субъекта.

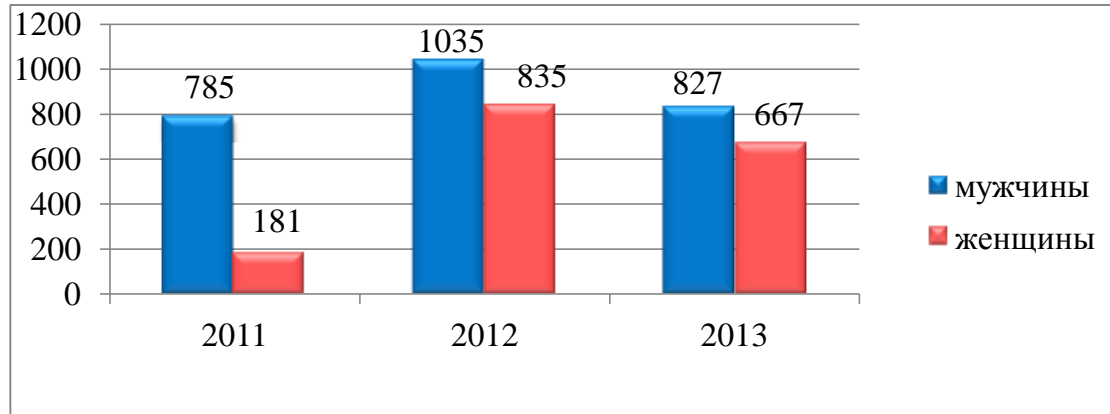


Рис 18. Гендерная характеристика больных гонококковой инфекцией в Архангельской области (2011-2013 гг)

При анализе показателей заболеваемости гонококковой инфекцией на территории Архангельской области было зарегистрировано повышение ее уровня в 13 районах субъекта. Рост заболеваемости с превышением среднероссийских показателей отмечался в относительно небольшом числе районов: в Лешуконском (рост на 5,1%; 66,3 случая на 100 000 населения), Няндомском (рост на 93,2%, 51,2 случая на 100 000 населения), Плесецком (рост на 63,9%, 40,0 случаев на 100 000 населения), Приморском (рост на 81,8%, 38 случаев на 100 000 населения) районах, в городах – Архангельске (рост на 27,1%, 129 случаев на 100 000 населения), Коржме (рост на 31,7%, 66,5 случаев на 100 000 населения) и в Ненецком автономном округе (рост на 69,4%, 165 случаев на 100 000 населения). В остальных районах области уровень заболеваемости не превышал показателя, среднего по Российской Федерации (36,4 случая на 100 000 населения).

Снижение уровня заболеваемости наблюдалось в абсолютном большинстве муниципальных образований области (в 20 районах и городах – 76,9% территорий). Наиболее значительное снижение уровня заболеваемости (на 40 – 100%) отмечено в Вилегодском (на 100%), Холмогорском (на 74,3%), Виноградовском (на 65,8%), Красноборском (на 65,8%),

Верхнетоемском (на 58,3%), Лешуконском (на 58,2%), Каргопольском (на 56,7%) районах, Ненецком автономном округе (на 40,5%); при этом в ряде регионов области заболеваемость достигла низкого уровня (ниже 10 случаев на 100 000 населения), характерного для развитых стран Европы (Вилегодский район – 0 случаев на 100 000 населения, Холмогорский район – 4,3 случая на 100 000 населения, Виноградовский район – 6,3 случая на 100 000 населения; Красноборский район - 7,6 случаев на 100 000 населения; Пинежский район – 7,9 случаев на 100 000 населения, Онежский район – 8,9 случаев на 100 000 населения). Существенно снизился уровень заболеваемости гонококковой инфекцией в городах: Архангельске (на 20,5% - до 102,5 случаев на 100 000 населения), Коряжме (на 25,9%, до 49,3 случаев на 100 000 населения), Котласе (на 2,3%, до 55,9 случаев на 100 000 населения), Новодвинске (на 10,9%, до 37,6 случаев на 100 000 населения), Северодвинске (на 10,3%, до 122,3 случаев на 100 000 населения).

Повышение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией в 2013 году в сравнении с 2012 годом отмечено в 6-и (23,1%) регионах области: Мезенском (на 36,8%, 40,9 случаев на 100 000 населения), Онежском (на 53,4%, 8,8 случаев на 100 000 населения), Пинежском (на 107,9%, 7,9 случаев на 100 000 населения), Устьянском (на 53,6%, 51,9 случаев на 100 000 населения), Шенкурском (на 2,9%, 21,0 случаев на 100 000 населения), г. Мирный (на 20,2%, 19,6 случаев на 100 000 населения); при этом уровень заболеваемости, превышающий средний по России, зарегистрирован только в 2-х районах: Мезенском и Устьянском. Данные районы требуют пристального внимания и выяснения эпидемиологических факторов, способствующих распространению гонококковой инфекции (таблица 6).

Таблица 6.

Показатели заболеваемости гонококковой инфекцией в районах и городах Архангельской области в период 2011-2013 гг. (на 100 000 населения)

№ п/п	Субъекты	Годы			Изменения 2012 г. к 2011 г.,%	Изменения 2013 г. к 2012 г.,%
		2011	2012	2013		
	Архангельская область	78,9	82,8	67,7	+4,7	-31,2
1	Вельский	69,6	66,9	41,4	-3,9	-38,1
2	Верхнетоемский	53,1	30,7	12,8	-42,2	-58,3
3	Вилегодский	18,0	9,2	0	-48,9	-100,0
4	Виноградовский	60,0	18,4	6,3	-69,3	-65,8
5	Каргопольский	76,3	76,9	33,3	+0,8	-56,7
6	Коношский	15,4	27,8	20,5	+80,5	-26,3
7	Котласский	52,7	38,6	29,4	-26,8	-23,8
8	Красноборский	21,8	22,4	7,6	+2,8	-65,8
9	Ленский	60,1	38,8	32,0	-35,4	-17,5
10	Лешуконский	63,1	66,3	27,7	+5,1	-58,2
11	Мезенский	9,7	29,9	40,9	+208,2	+36,8
12	Няндомский	26,5	51,2	34,9	+93,2	-31,8
13	Онежский	2,8	5,8	8,9	+107,1	+53,4
14	Пинежский	33,5	3,8	7,9	-88,7	+107,9
15	Плесецкий	24,4	40	28,3	+63,9	-29,3

16	Приморский	20,9	38	19,1	+81,8	-49,7
17	Устьянский	55,8	33,8	51,9	-39,4	+53,6
18	Холмогорский	16,0	16,7	4,3	+4,4	-74,3
19	Шенкурский	33,1	20,4	21,0	-38,4	+2,9
20	г.Архангельск	101,5	129	102,5	+27,1	-20,5
21	г.Коряжма	50,5	66,5	49,3	+31,7	-25,9
22	г.Котлас	73,5	57,2	55,9	-22,2	-2,3
23	г.Новодвинск	59,1	42,2	37,6	-28,6	-10,9
24	г.Северодвинск	149,7	136,4	122,3	-8,8	-10,3
25	НАО	97,4	165	98,2	+69,4	-40,5
26	г.Мирный	33,2	16,3	19,6	-50,9	+20,2

Анализ результатов изучения уровня антибиотикочувствительности *N.gonorrhoeae*, выделенных от больных в Архангельской области в 2013 году, вновь продемонстрировал высокий процент штаммов возбудителя, резистентных к пенициллину и тетрациклину - 43,1% и 45% соответственно. Однако была установлена выраженная тенденция к снижению количества штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к ципрофлоксацину – 15,7% от выделенных изолятов. Кроме того, в 2013 году в Архангельской области не было зарегистрировано штаммов *N.gonorrhoeae*, резистентных к цефтриаксону, спектиномицину и азитромицину, а также было отмечено существенное снижение количества мультирезистентных штаммов (с 52,5% до 31,4% от выделенных изолятов) (рис. 19).

И в целом уровень резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам в субъекте был ниже, чем в Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации (рис. 20).

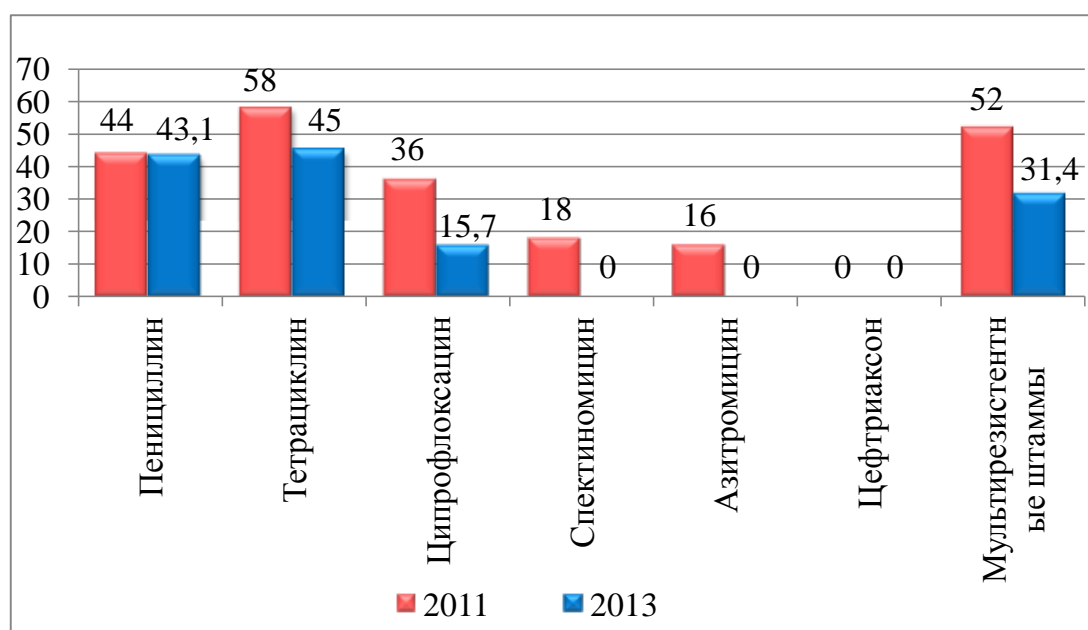


Рис 19. Показатели чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области (%) (2011 и 2013 гг.)

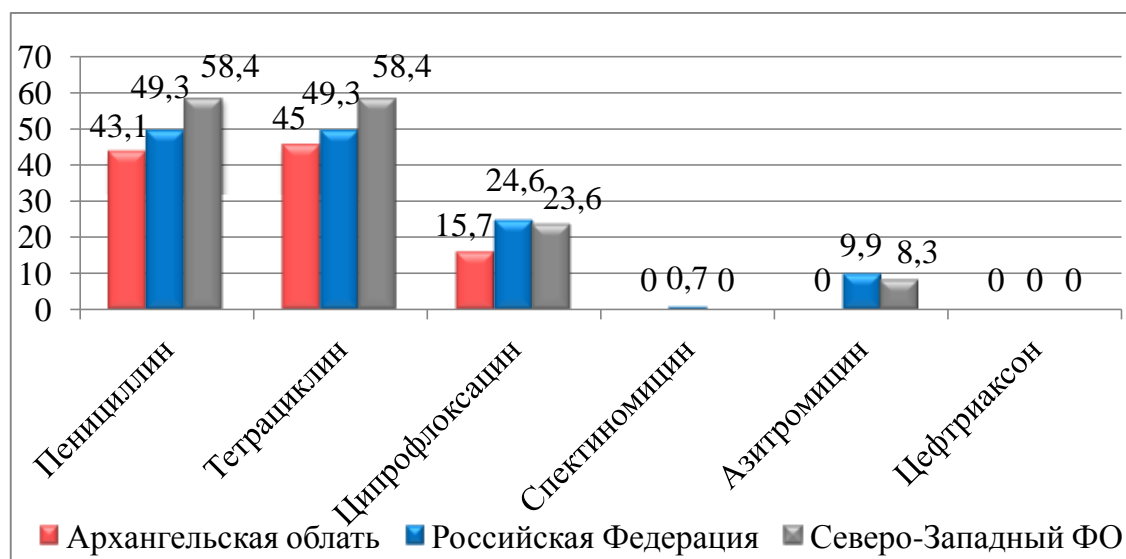


Рис 20. Штаммы *N.gonorrhoeae*, не чувствительные к антимикробным препаратам, в Архангельской области, Российской Федерации и Северо-Западном федеральном округе, % (2013 г.).

Наиболее важным следствием проведенных мероприятий являлось отсутствие выявления в 2013 году на территории Архангельской области штаммов *N.gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью к препарату выбора - цефтриаксону (штаммов со значениями МПК выше 0,032 мкг/мл) (рис. 21).

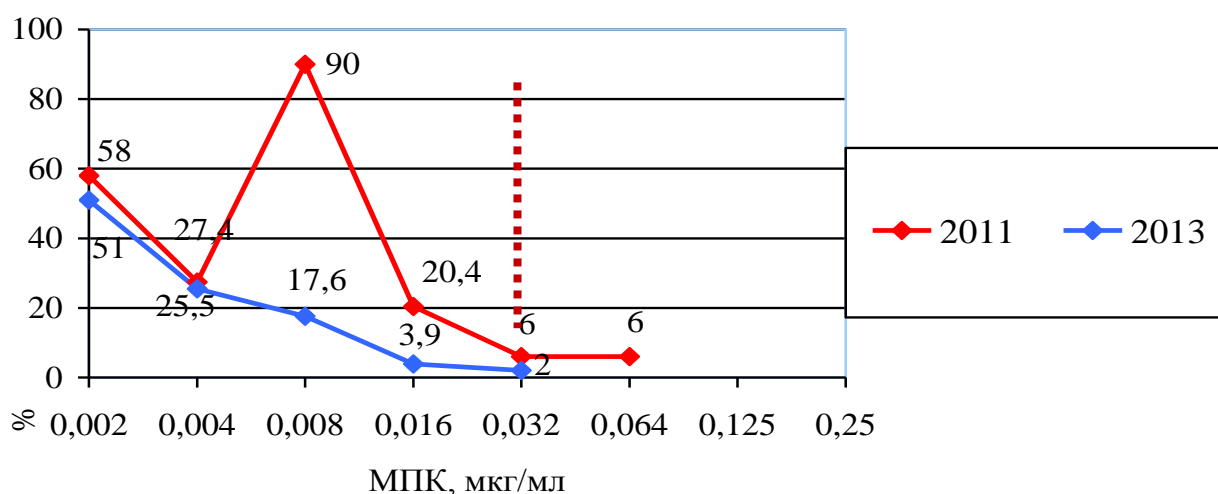


Рис 21. Распределение МПК цефтриаксона среди штаммов *N.gonorrhoeae* в Архангельской области в 2011 и 2013 гг.

Таким образом, внедрение в практическое здравоохранение разработанного Комплекса профилактических мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции и других ИППП в Архангельской области позволило к 2013 году существенно снизить уровень заболеваемости гонококковой инфекцией на территории области. Полученные данные позволяют положительно оценить эффективность разработанных мероприятий и отметить их вклад в снижение уровня заболеваемости гонококковой инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие эффективных антибактериальных препаратов, гонококковая инфекция остается широко распространенным и трудно контролируемым заболеванием, на эпидемиологию которого влияют социальные, поведенческие и демографические факторы. Во многих индустриально развитых странах заболеваемость гонококковой инфекцией снижается, а в развивающихся странах - остаётся довольно высокой. Так, в Западной Европе, ежегодно регистрируется около 1,2 миллионов случаев гонококковой инфекции, а в странах Южной и Юго-Восточной Азии – почти 29 миллионов.

В Российской Федерации заболеваемость гонококковой инфекцией в последние годы характеризуется заметной тенденцией к снижению, но в ряде федеральных округов и субъектов страны эпидемиологическая ситуация остается крайне неблагоприятной, что требует внедрения новых подходов к диагностике и лечению заболевания.

Одной из наиболее актуальных проблем в лечении инфекций, передаваемых половым путем, в том числе гонококковой инфекции, является неуклонный рост резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при назначении антибактериальных препаратов следует учитывать региональную картину резистентности, т. е. опираться на данные, полученные в конкретной стране и ее регионах. В связи с этим во многих странах мира существуют свои национальные (региональные) программы по мониторингу резистентности *N.gonorrhoeae*, при этом в последние годы учеными – исследователями существенное внимание уделяется развитию устойчивости возбудителя к цефалоспорином III поколения, которые являются препаратами выбора для лечения гонококковой инфекции.

На территориальном уровне решение вопросов предупреждения распространения гонококковой инфекции, в том числе вызванной нечувствительными к антибактериальным препаратам штаммами *N.gonorrhoeae*, возлагается на медицинские организации дерматовенерологического профиля. При этом приоритетным является четкая регистрация больных гонококковой инфекцией, выявление инфицированных лиц и их половых партнеров, применение в диагностике высокочувствительных и специфичных методов исследования, назначение антибактериальной терапии согласно профилю чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам.

Целью исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей, клинического течения гонококковой инфекции в Архангельской области и разработка тактики лечебно-диагностических мероприятий с учетом антибактериальной чувствительности и молекулярно-генетических характеристик штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных на территории субъекта.

Для реализации поставленной цели были сформулированы задачи исследования:

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

Материалами для исследования являлись:

- данные статистической отчетности по заболеваемости ИППП в Архангельской области и в Российской Федерации;
- 18637 историй болезни пациентов (14502 мужчин и 4135 женщин) с гонококковой инфекцией, подтвержденной микроскопическим или культуральным методом в медицинских учреждениях Архангельской области в период 2001–2013 гг;
- 260 штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных от больных гонококковой инфекцией, в период 2006–2013 годов.

Изучение антибиотикочувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину, азитромицину, цефтриаксону проводилось методом серийных разведений в агаре и оценивалось в соответствии с критериями CLSI и EUCAST.

С целью определения молекулярно-генетических характеристик *N.gonorrhoeae* был изучен 51 штамм возбудителя с использованием методов NG-MAST и секвенирования; филогенетический анализ штаммов проводился с построением дендрограммы.

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

заболеваемости гонококковой инфекцией в субъекте превышал показатели в федеральном округе в 1,9 раза и в Российской Федерации – в 1,7 раза

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

Наряду с высокими показателями заболеваемости гонококковой инфекции в Архангельской области было установлено неравномерное распределение распространенности заболевания в различных районах субъекта. Так, на протяжении исследуемого периода наиболее высокий уровень заболеваемости регистрировался в г. Северодвинске (в 2011 году - 149,7 случаев на 100 000 населения), в г. Архангельске (в 2011 году - 101,5 случаев на 100 000 населения), в Ненецком автономном округе (в 2011 году - 97,4 случаев на 100 000 населения), Каргопольском районе (в 2011 году - 76,3 случаев на 100 000 населения), г. Котлас (в 2011 году - 73,5 случаев на 100 000 населения) и ряде других.

При изучении возрастных характеристик больных гонококковой инфекцией было установлено, что как среди мужчин, так и среди женщин преобладали лица в возрасте от 20 до 30 лет (61 и 52% соответственно). При анализе гендерного распределения больных гонококковой инфекцией установлено, что в 2001-2011 годах число зарегистрированных случаев заболевания среди мужчин было в 2,9-4,4 раза выше, чем среди женщин, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности мероприятий по выявлению и обследованию половых партнеров инфицированных лиц, а также быть следствием применения низкочувствительных методов идентификации возбудителя заболевания.

При анализе клинических проявлений заболевания у пациентов установлено, достоверно более частое выявление в структуре заболевания неосложненных форм (98,3%), характеризующихся бессимптомным и малосимптомным течением инфекционного процесса (65,9%) по сравнению с осложненными формами (1,7%) ($p > 0,05$), что являлось одной из причин низкой обращаемости больных за медицинской помощью.

Согласно результатам определения антибактериальной чувствительности *N.gonorrhoeae* за период 2006 – 2011 гг. было установлено, что на территории Архангельской области регистрировался высокий процент штаммов, не чувствительных к пенициллину (от 31,2 до 61,9%), тетрациклину (от 6,2 до 58,0%), ципрофлоксацину (от 6,2 до 41,3%). Процент штаммов, не чувствительных к альтернативным препаратам для лечения гонококковой инфекции - спектиномицину и азитромицину - за исследуемый период возрос с 4,8 до 18,0% и с 6,0 до 16,0% соответственно. Кроме того, за исследуемый период на территории субъекта был выявлен высокий процент мультирезистентных штаммов возбудителя: от 40 до 52% от выделенных изолятов.

Штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к цефтриаксону, на территории Архангельской области зарегистрировано не было. Однако сопоставление значений МПК цефтриаксона в отношении выделенных в субъекте штаммов, и штаммов, полученных из различных территорий Российской Федерации, показало, что в Архангельской области число изолятов возбудителя со значениями МПК цефтриаксона выше 0,032 мкг/мл, свидетельствующем о сниженной чувствительности к препарату, было вдвое больше, чем в Российской Федерации в целом.

Таким образом, в связи с высокими показателями резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину и азитромицину, данные препараты были исключены из схем терапии гонококковой инфекции в Архангельской

области, и была разработана дополнительная система мер, направленных на предотвращение распространения резистентных к цефтриаксону штаммов возбудителя на территории области.

Филогенетический анализ изученных штаммов *N.gonorrhoeae* позволил выявить 2 крупных кластера (I и IV), которые подразделялись на субкластеры, а также 2 более мелких кластера (II и III), каждый из которых также включал по 2 субкластера; все кластеры эволюционно были незначительно удалены друг от друга, что свидетельствовало о высокой скорости генетической изменчивости штаммов *N.gonorrhoeae*.

В крупных кластерах выявлялись сиквенс-типы штаммов, полученных из разных районов Архангельской области и географически близких областей, что указывало на активный обмен штаммами *N.gonorrhoeae* между территориями области.

Также был установлен ряд сиквенс-типов *N.gonorrhoeae* (например 228, 285), распространенных не только на других территориях Российской Федерации, но и в других странах мира, что свидетельствовало о возможности интродукции данных штаммов вследствие активной миграции населения.

Наряду с этим на территории Архангельской области было зарегистрировано 26 штаммов, не встречающиеся на других территориях Российской Федерации (343, 1152, 1523, и другие).

При анализе распределения мультирезистентных штаммов обращало на себя внимание, что абсолютное большинство из них (9 из 12-ти) регистрировалось в составе I субкластера IV кластера и среди них выявлялись эволюционно близкие сиквенс-типы.

Таким образом, принадлежность штамма *N.gonorrhoeae* к определенному сиквенс-типу, может являться дополнительным молекулярным маркером мультирезистентности.

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

- разработку и внедрение региональных клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи больным гонококковой инфекцией, разработанных с учетом данных антибактериальной чувствительности *N.gonorrhoeae* в субъекте;
- организацию и проведение скрининговых обследований лиц из эпидемиологически значимых групп риска – подростков и лиц в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в районах Архангельской области с неблагополучной эпидемиологической ситуацией, выявление и обследование их половых партнеров вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов воспалительного процесса;
- внедрение высокочувствительных методов диагностики гонококковой инфекции на территории субъекта;
- организацию сбора и доставки биологического материала, полученного от больных, из медицинских организаций Архангельской области и проведение на регулярной основе мониторинга антибиотикочувствительности *N.gonorrhoeae*;
- строгий учет и анализ клинических случаев неудач терапии цефтриаксоном, повторное определение чувствительности возбудителя к АМП у пациентов с отсутствием эффекта лечения цефалоспоринами III поколения и молекулярный анализ антибиотикорезистентных штаммов.

Для оценки результатов внедрения разработанного комплекса мероприятий в 2013 году было проведено изучение уровня заболеваемости

гонококковой инфекцией в Архангельской области, а также анализ показателей резистентности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

В 2012 году в субъекте был отмечен рост заболеваемости гонококковой инфекцией на 4,7% в сравнении с 2011 годом, что было обусловлено проведением скрининговых обследований групп риска и повышением выявляемости заболевания. Однако в 2013 году заболеваемость снизилась по сравнению с 2012 годом на 18,2% среди взрослого населения и на 31,2% среди подростков.

Обращало на себя внимание увеличение показателей выявляемости гонококковой инфекции у лиц женского пола, чему способствовало активное выявление и обследование половых партнеров инфицированных лиц, а также улучшение качества лабораторной диагностики за счет внедрения молекулярно-биологических и культурального методов идентификации *N.gonorrhoeae* в районах субъекта.

Анализ результатов изучения уровня антибиотикочувствительности *N.gonorrhoeae*, в 2013 году, вновь продемонстрировал высокий процент штаммов возбудителя, резистентных к пенициллину и тетрациклину - 43,1% и 45% соответственно. Однако была установлена выраженная тенденция к снижению количества штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к ципрофлоксацину – с 36% до 15,7%. Кроме того, в 2013 году в Архангельской области не было зарегистрировано штаммов, резистентных к цефтриаксону, спектиномицину и азитромицину, а также было отмечено снижение количества мультирезистентных штаммов (с 52,5% до 31,4% от выделенных изолятов).

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

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

Таким образом, внедрение разработанного комплекса мероприятий в практическое здравоохранение позволило улучшить выявляемость гонококковой инфекции в Архангельской области, снизить уровень заболеваемости у взрослых лиц и подростков, уменьшить количество мультирезистентных штаммов и предупредить распространение на территории субъекта штаммов *N.gonorrhoeae*, резистентных к препаратам выбора и альтернативным препаратам для лечения гонококковой инфекции.

ВЫВОДЫ

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

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

4. На основании результатов проведенных исследований разработан комплекс мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области, включающий стандартизацию оказания медицинской помощи больным гонококковой инфекцией, проведение скрининговых обследований групп риска в отношении инфицирования и распространения заболевания и их половых партнеров, внедрение высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции, мониторинг резистентности *N. gonorrhoeae* к АМП, проведение терапии гонококковой инфекции с учетом уровня антибиотикорезистентности штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных от больных на территории области, строгий учет и анализ клинических случаев неудач терапии больных гонококковой инфекцией цефтриаксоном.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для предупреждения распространения гонококковой инфекции и других ИППП на территории Архангельской области необходимо:

1. Организация скрининговых обследований для выявления гонококковой инфекции в группах риска по инфицированию и распространению заболевания (подростки в возрасте 15-17 лет, лица в возрасте от 20 до 30 лет и их половые партнеры), проживающих в эпидемиологически неблагополучных районах области (в городах: Северодвинске, Архангельске, Котласе; в Ненецком автономном округе, в Каргопольском, Лешуконском, Вельском районах).
2. Разработка и внедрение региональных стандартов оказания медицинской помощи больным гонококковой инфекцией.
3. Внедрение в практическую деятельность высокочувствительных методов идентификации возбудителя гонококковой инфекции (культурального, молекулярно-биологических).
4. Организация сбора и доставки биологического материала от больных гонококковой инфекцией из медицинских организаций Архангельской области в клинко-диагностическую лабораторию Архангельского КВД с целью своевременного мониторинга резистентности гонококковой инфекции на территории Архангельской области
5. Проведение на регулярной основе мониторинга чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в крупных медицинских организациях области, оказывающих специализированную медицинскую помощь больным гонококковой инфекцией (г.Архангельск, г.Северодвинск)
6. Назначение терапии гонококковой инфекции с учетом показателей антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории Архангельской области: проведение терапии гонококковой инфекцией

лекарственными препаратами, к которым чувствительны не менее 95% изолятов *N.gonorrhoeae*, выделенных на территории Архангельской области.

7. При отсутствии эрадикации *N. gonorrhoeae* после проведенного лечения обязательное определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам и назначение антибактериальных препаратов других фармакологических групп согласно результатам определения чувствительности выделенных изолятов.
8. Осуществление строгого учета и проведение анализа клинических случаев неудач терапии больных гонококковой инфекцией цефтриаксоном, повторное определение чувствительности возбудителя к АМП у пациентов с отсутствием эффекта лечения цефалоспоридами III поколения и молекулярный анализ антибиотикорезистентных штаммов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы оказания дерматовенерологической помощи в Архангельской области», материалы научно-практической конференции, Архангельск, июнь 2010г. / под редакцией К.В.Барышкова.- Архангельск: Архангельский областной кожно-венерологический диспансер, 2010: 232 С.
2. Богун А.Г. Комплексное исследование клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis* молекулярно-генетическими методами / А.Г. Богун, И.Г. Шемякин, В.Н. Степаншина // Материалы конференции Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека “Биологическая безопасность в современном мире” (21-22 апреля 2009, ФГУН ГНЦПМБ, Оболенск). С. 47-49.
3. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Национальное Руководство. Краткое Издание М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
4. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг.» Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.- 70 С.
5. Заболеваемость, ресурсы и деятельность дермато-венерологических учреждений (2006-2007 гг.) (статистические материалы). М.:РИО ЦНИИОИЗ,- 2008 г., 120 с.
6. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений в 2008 году (статистические материалы). Москва, 2009 г., 112 с.
7. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и уrogenитальными инфекциями. Москва.- ДЭКС-Пресс. – 2012.

8. Компьютеризованная система информации ВОЗ по инфекционным болезням (CISID); available at: <http://data.euro.who.int/cisid/> (<http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=309415>)
9. Кубанова А.А. и соавт. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам: Информ. бюллетень 2009 год. – М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2010.-40с
10. Кубанова А.А. и соавт. Резистентность возбудителей ИППП к антимикробным препаратам: Информ. бюллетень, 2008. - М.: ООО «ДЭК-ПРЕСС», 2008 – 40 с.
11. Кубанова А.А. и соавт. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень 2009 год. //Москва: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития» 2010: 40 С.
12. Кубанова А.А. и соавт. Резистентность возбудителей ИППП к антимикробным препаратам. Информационный бюллетень, 2007// Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, 2007; М, 2008: 60С.
13. Кубанова А.А. и соавт. Резистентность возбудителей ИППП к антимикробным препаратам. Информационный бюллетень, 2008 // М. ООО «ДЭК-ПРЕСС», 2008: 40 С.
14. Кубанова А.А. Мониторинг антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* и молекулярных механизмов ее развития в Российской Федерации / А.А. Кубанова, В.М. Говорун, Н.В. Фриго //Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. - № 5. – С.17-24 .
15. Кубанова А.А. Мониторинг антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и молекулярных механизмов ее развития в Российской Федерации / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Н.В. Фриго, Т.В. Припутневич, В.М. Говорун, Е.Н. Ильина // Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - №5. – С.17-24.

16. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации// А.А. Кубанова, И.Н. Лесная, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, М.А. Касперович //Вестник дерматологии и венерологии – 2010. - №5. – С.4-21.
17. Кубанова А.А. Достижения и перспективы изучения *Treponema pallidum* / А.А. Кубанова, Н.В. Фриго, Н.В. Китаева, С.В. Ротанов, А.А. Кубанов, В.М. Говорун // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – С.34-37.
18. Кубанова А.А. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова, М.М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - №5. – С. 21-39.
19. Лесная И.Н. Выбор препаратов для лечения гонококковой инфекции на основании результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* / И.Н. Лесная, В.С. Соломка, Н.В. Фриго и соавт. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. - №5. – С.65-74.
20. Приказ Минздрава РФ от 20.08.2003 N 415 Об утверждении протокола ведения больных "Гонококковая инфекция».
21. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2002-2003 годы (статистические материалы). - М.:ДЭКС-ПРЕСС, 2005. - 124 с.
22. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2003-2004 годы (статистические материалы). - М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2005. - 104 с.

23. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2004-2005 годы (статистические материалы). Москва, 2006. – 120 с.
24. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005-2006 годы (статистические материалы). Москва, ДЭКС-ПРЕСС, 2007. – 116 с.
25. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дермато-венерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2010-2011 годы (статистические материалы). Москва, 2012. – 236 с.
26. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (Статистические материалы). Москва 2013г. – 220 С.
27. Соломка В.С. Опыт молекулярного типирования и филогенетического анализа штаммов *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации / В.С. Соломка, Р.Н. Чупров-Неточин, Н.В. Фриго, А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2012. - № 2. – С. 13-20.
28. Соломка В.С.. Опыт молекулярного типирования и филогенетического анализа штаммов *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации / В.С. Соломка, Р.Н. Чупров-Неточин, Н.В. Фриго, А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2012. – №2. – С.13-20.
29. Федеральные формы статистического наблюдения, форма №9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесотке» за 2001 год.
30. Abu-Rajab K. To what extent does Neisseria gonorrhoeae multiantigen sequence typing of gonococcal isolates support information derived from

- patient interviews? / K. Abu-Rajab // *Int. J. STD AIDS.* – 2009. – 20:414–417.
31. Allen VG. Molecular analysis of antimicrobial resistance mechanisms in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Ontario, Canada. / VG. Allen, DJ Farrell, A Rebbapragada, J. Tan, N Tijet, et al // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2011. - 55:703–712.
32. Allen VG. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. / VG. Allen, L Mitterni, C Seah, A Rebbapragada, IE Martin, et al. // *JAMA.* – 2013. - 309: 163–170.
33. Annual Report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2009. *Commun Dis Intell Q Rep* 34: 89–95.
34. Australian Gonococcal Surveillance Programme. Australian Gonococcal Surveillance Programme annual report, 2010. // *Commun Dis Intell.* – 2011. - Q Rep 35: 229–236.
35. Baseline report on global sexually transmitted infections surveillance 2012. World Health Organization 2013 Geneva, Switzerland. - P. 1-58; available at www.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895_eng.pdf?ua=1
36. Belkacem A. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. / A Belkacem, E Caumes, J Ouanich, V Jarlier, S Dellion, B Cazenave, R Goursaud, F Lacassin, J Breuil, O Patey; Working Group FRA-DGIex // *Sex Transm Infect.* – 2013. - Dec;89(8):613-5.
37. Bilek N. Concordance between *Neisseria gonorrhoeae* genotypes recovered from known sexual contacts. / N. Bilek et al. // *J. Clin. Microbiol.* - 2007. - 45:3564–3567.
38. Camara J. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain / J. Camara, J

- Serra, J Ayats, T Bastida, D Carnicer-Pont, et al. // *J Antimicrob Chemother.* – 2012. - 67: 1858–1860.
39. Campos PE, Reaching the unreachable: providing STI control services to female sex workers via mobile team outreach 7: 1858–1860 / PE Campos, AL Buffardi, CP Cárcamo, PJ García, C Buendia, M Chiappe // *PLoS One.* – 2013. - Nov 25;8(11).
40. CDC. Sexually Transmitted Diseases Surveillance 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2013; available at: <http://www.cdc.gov/std/stats11/figs/21.gif>
41. Chen H. Typing of *Neisseria gonorrhoeae* Opa and NG-MAST gene of 12 pairs of sexual contact gonorrhea patients in China / H. Chen et al.. // *Sci. Technolog. Med.* - 2008. - 28:472–475.
42. Chen XS, The prevalences of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections among female sex workers in China. / XS Chen, YP Yin, GJ Liang, QQ Wang, N Jiang, Q Liu, GF Fu, B Yang, YJ Zhou, MQ Shi, B Wang // *BMC Public Health.* – 2013. - Feb 8;13:121.
43. Clin-Yih O. Wide distribution of two subtypes in HIV-1 in Thailand / O. Clin-Yih, T. Yutaka, L. Chi-Cheng, et al. // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 1992; 8: 1471-2.
44. Crosby RA Condom use errors and problems: a study of high-risk young Black men residing in three Southern US cities / RA Crosby, RR Milhausen, SA Sanders, CA Graham, WL Yarber // *Int J STD AIDS.* – 2014. - Mar 19. (Epub ahead of print).
45. Deguchi T. Lack of nationwide surveillance of antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan / T. Deguchi, M. Yasuda, S. Maeda // *Ann Intern Med.* – 2008. - 149: 363–364.

46. Deguchi T. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval / T. Deguchi, M Yasuda, S Yokoi, K Ishida, M Ito, et al. // *J Infect Chemother.* – 2003. - 9: 35–39.
47. Didelot X. Sequence-Based Analysis of Bacterial Population Structures / X. Didelot, A Robinson, D Falush, EJ. Feil // *Genetics in Infectious Disease.* – 2010. - pp. 46–47. ISBN 978-0-470-42474-2.
48. Dudareva-Vizule S. Prevalence of pharyngeal and rectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men who have sex with men in Germany / S Dudareva-Vizule, K Haar, A Sailer, H Wisplinghoff, F Wisplinghoff, U Marcus // *Sex Transm Infect.* – 2014. - Feb;90(1):46-51.
49. Faye A. Study of determinants of unprotected sex in sailors of the Senegalese merchant navy / F. Faye, Bull Faye MD, MM Leye, M Diongue, K Niang, Camara MD, A. // *Tal-Dia Soc Pathol Exot.* – 2014. - Mar 17. (Epub ahead of print).
50. Fenton KA. Reported sexually transmitted disease clinic attendance and sexually transmitted infections in Britain: prevalence, risk factors, and proportionate population burden / KA Fenton, CH Mercer, AM Johnson, CL Byron, S McManus, B Erens, AJ Copas, K Nanchahal, W Macdowall, K Wellings // *J Infect Dis.* – 2005. - Feb 1;191 Suppl 1:S127-38.
51. Fernando I. Characteristics of patients infected with common *Neisseria gonorrhoeae* NG-MAST sequence type strains presenting at the Edinburgh genitourinary medicine clinic / I Fernando, HM Palmer, H. Young // *Sex Transm Infect.* – 2009. - Oct;85(6):443-6.
52. Freeman AH, Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men / AH Freeman, KT

- Bernstein, RP Kohn, S Philip, LM Rauch, JD Klausner // *Sex Transm Dis.* – 2011. - Nov;38(11):1036-9.
53. Full report World Health Organization; available at: <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/978924156444>.
54. Gaston M. A. Efficient selection of tests for bacteriological typing schemes / MA Gaston, P R. Hunter // *J Clin Pathol.* – 1989. - 42:763-766.
55. Ghani A.C. Sexual partner networks in the transmission of sexually transmitted diseases: an analysis of gonorrhoea cases in Sheffield, UK / A.C. Ghani, C.A. Ison, H. Ward et al. // *Sex Transm Dis.* – 1996. - 23: 498-503.
56. Gianfranco S. The European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP)--a sentinel approach in the European Union (EU)/European Economic Area (EEA) / S. Gianfranco, M. Unemo, M. Cole, S. Hoffmann, C. Ison, Marita van de Laar // *Sexually transmitted infections.* - 2013. - 89 Suppl 4():iv16-iv18.
57. Goire N. Enhanced gonococcal antimicrobial surveillance in the era of ceftriaxone resistance: a real-time PCR assay for direct detection of the *Neisseria gonorrhoeae* H041 strain / N. Goire, M. Ohnishi, AE Linnios, MM Lahra, SB Lambert, et al. // *J Antimicrob Chemother.* – 2012. - 67: 902–905.
58. Gutman L. Gonococcal diseases in infants and children / L. Gutman, K. Holmes et al. // *Sexually transmitted diseases.* – 1999. - 1145–1153.
59. Heiligenberg M. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands / B Heiligenberg MRijnders, MF Schim van der Loeff, HJ de Vries, WI van der Meijden, SE Geerlings, HS Fennema, M Prins, JM Prins JM // *Sex Transm Dis.* - 2012. - Jan;39(1):8-15.
60. Hunter P. R. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity / P.R. Hunter, M. A. Gaston // *J Clin Microbiol.* – 1988. - 26:2465-2466.

61. Ilina EN Molecular surveillance of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Russia / EN Ilina, NY Oparina, EA Shitikov, AD Borovskaya, VM Govorun // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2010. - Oct;48(10):3681-9.
62. Irwin K.L. Presence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 subtype A infection in a New York community with high HIV prevalence: a sentinel site for monitoring HIV genetic diversity in North America. Centers for Disease Control and Prevention-Bronx Lebanon HIV Serosurvey Team / K.L. Irwin, C.P. Pau, D Lupo et al. // *J Infect Dis*. – 1997. - 176: 1629-33.
63. Ison CA. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010 /CA. Ison, J Hussey, KN Sankar, J Evans, S Alexander // *Euro Surveill*. – 2011. - Apr 7;16(14). pii: 19833.
64. Ison CA. Current and future treatment options for gonorrhoea / CA. Ison, C. Deal, M. Unemo // *Sex Transm Infect*. – 2013. - Dec;89 Suppl 4:iv52-6.
65. Ito M. Remarkable increase in central Japan in 2001–2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones / M Ito, M Yasuda, S Yokoi, S Ito, Y Takahashi, et al. // *Antimicrob Agents Chemother*/ - 2004. - 48: 3185–3187.
66. Jakopanec I. The epidemiology of gonorrhoea in Norway, 1993–2007: past victories, future challenges / I. Jakopanec, K. Borgen, P. Aavitsland // *BMC Infectious Diseases*. – 2009. - 9:3.
67. Jan Tang W. Correlates of chlamydia and gonorrhea infection among female sex workers: the untold story of Jiangsu, China / W Jan Tang, J Pan, N Jiang, HY Hu, T Mahapatra, YP Yin, S Mahapatra, XL Wang, XS Chen, X Lin N,Zhang, XP Huan, HT Yang, GF Fu // *PLoS One*. - 2014. - Jan 15;9(1).
68. Jenkins WD, Cross-sectional study of pharyngeal and genital chlamydia and gonorrhoea infections in emergency department patients / WD Jenkins, LL

- Nessa, T. Clark // *Sex Transm Infect.* – 2013. - Dec 23. (Epub ahead of print).
69. Jørgensen H. Phenotypic and genotypic properties of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Norway in 2009: antimicrobial resistance warrants an immediate change in national management guidelines. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* / H Jørgensen, M Unemo; J Nilsen; A Christensen, L Dedi, D Golparian; E Haarr, Vegard Skogen // *Microbiology.* - 2012. - 31(6):1181-6.
70. Kirkcaldy RD. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005-2010 / RD Kirkcaldy, A Zaidi, EW Hook, KK Holmes, O Soge, C del Rio, G Hall, J Papp, G Bolan, HS Weinstock // *Ann Intern Med.* – 2013. - Mar 5;158(5 Pt 1):321-8.
71. Kirkcaldy RD. Trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the USA: the Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), January 2006-June 2012 / RD Kirkcaldy, S Kidd, HS Weinstock, JR Papp, GA Bolan // *Sex Transm Infect.* – 2013. - Dec;89 Suppl 4:iv5-10.
72. Kubanova A. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005-2008 / A. Kubanova, N Frigo, A. Kubanov, S Sidorenko, I Lesnaya, S Polevshikova, V Solomka, N Bukanov, M Domeika, M Unemo // *Eurosurveillance*; v. 5; 8 April 2010: 10-15.
73. Lewis DA. The role of core groups in the emergence and dissemination of antimicrobial-resistant *N gonorrhoeae* / DA Lewis // *Sex Transm Infect.* - 2013. - Dec;89 Suppl 4:iv47-51.
74. Lewis DA. Urethritis/cervicitis pathogen prevalence and associated risk factors among asymptomatic HIV-infected patients in South Africa / DA

- Lewis, TF Chirwa, VM Msimang, FM Radebe, ML Kamb, CS Firnhaber //Sex Transm Dis. – 2012. - Jul;39(7):531-6.
- 75.Lindberg R. Neisseria gonorrhoeae isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in penA, mtrR, porB1b, and ponA / R Lindberg, H Fredlund, R Nicholas, M Unemo // Antimicrob Agents Chemother. – 2007. - 51: 2117–2122.
76. Maldonado NG Update on Emerging Infections: news from the Centers for Disease Control and Prevention. Update to the CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections / NG Maldonado, SS Takhar. - Ann Emerg Med. – 2013. - 61: 91–95.
- 77.Manual of antimicrobial susceptibility testing / Stephen J. Cavalieri et al.. American Society for Microbiology 2005; Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing\$ Seventeenth Informational Supplement // January 2007 M100-S17 Vol. 27 No. 1 Replaces M100-S16 Vol. 26 No. 3 Performance: 177.
- 78.Martin I. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area / I. Martin, C. A. Ison, D. M. Aanensen, K. A. Fenton, B. G. Spratt.J. // Infect. Dis. – 2004. - 189:1497–1505.
- 79.Mlynarczyk-Bonikowska B. Antimicrobial susceptibility/resistance and genetic characteristics of Neisseria gonorrhoeae isolates from Poland, 2010-2012 / B. Mlynarczyk-Bonikowska, AB Serwin, D Golparian, S Walter de Walthoffen, S Majewski, M Koper, M Malejczyk, M Domeika, M Unemo //BMC Infect Dis. – 2014. - Feb 6;14:65.
- 80.Moore S.A. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens will facilitate large epidemiological studies / SA Moore, R Moes, I. Van Valkengoed, et al. // J Clin Microbiol. – 1998. - 36: 3077-8.

81. Muratani T. Outbreak of cefozopran (penicillin, oral cepheems, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan / T Muratani, S Akasaka, T Kobayashi, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2001. - 45:3603–6.
82. Nakashima K. Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men: a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp., and *Ureaplasma* spp. / K Nakashima, K Shigehara, S Kawaguchi, A Wakatsuki, Y Kobori, K Nakashima, Y Ishii, M Shimamura, T Sasagawa, Y Kitagawa, A Mizokami, M Namiki// *BMC Infect Dis.* – 2014. - Jan 27;14:43.
83. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Two New Promising Treatment Regimens for Gonorrhea; available at: <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2013/Gonorrhea-Treatment-Trial-PressRelease.html>
84. Ohnishi M. Is *Neisseria gonorrhoeae* Initiating a Future Era of Untreatable Gonorrhea.: Detailed Characterization of the First Strain with High-Level Resistance to Ceftriaxone / M Ohnishi, DI Golparian, K Shimuta, T Saika, S Hoshina, K Iwasaku, S Nakayama, J Kitawaki, M Unemo // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* – 2011. - 55, 7: 3538–3545.
85. Olsen B. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Vietnam, 2011 / B. Olsen, D. Golparian, E. Johansson, Thi Lan Pham, Hau Khang Tran, M. Unemo // *BMC infectious diseases.* – 2013. - 13:40.
86. Pillay A. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. / A Pillay, H Liu, CY Chen, et al. // *Sex Transm Dis.* – 1998. - 25: 408-14.
87. Pillay A. Molecular Typing of *Treponema pallidum* in South Africa: Cross-Sectional Studies / A Pillay, H Liu, S Ebrahim, CY Chen, W Lai, G Fehler,

- RC Ballard, B Steiner, AW Sturm, SA Morse // *J Clin Microbiol.* – 2002. - Jan.; p. 256-258.
88. Sanders Eduard J. Evaluation of WHO screening algorithm for the presumptive treatment of asymptomatic rectal gonorrhoea and chlamydia infections in at-risk MSM in Kenya / E J Sanders, E Wahome, H Selassie Okuku, AN Thiong'o, AD Smith, S Duncan, J Mwambi, J Shafi, R Scott McClelland, SM Graham // *Sex Transm Infect.* - 2014. - Mar; 90(2): 94–99.
89. Sanders EJ, High prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among HIV-1 negative men who have sex with men in coastal Kenya / EJ Sanders EJ, AN Thiong'o, HS Okuku, J Mwambi, F Priddy, J Shafi J, H de Vries, Rs McClelland, SM Graham // *Sex Transm Infect.* – 2010. - Nov;86(6):440-1.
90. Santiago M.L. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in the Philippines, 1985 to 1997: transmission of subtypes B and E and potential emergence of subtypes C and F. / M.L.Santiago, E.G. Santiago, J.C. Hafalla, et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral.* – 1998. - 18: 260-9.
91. Schulz KF. Pregnancy loss, infant death, and suffering: legacy of syphilis and gonorrhoea in Africa / KF Schulz. W Cates, PR O'Mara // *Genitourinary Medicine.* - 1987. - 63: 320–325.
92. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Supplement & Profiles Division of STD Prevention February 2014 U.S. Department of health and human services centers for disease control and prevention national center for HIV/AIDS, viral hepatitis, STD, and TB prevention Division of STD prevention Atlanta, Georgia 30333; available at <http://www.cdc.gov/std/gisp>.
93. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Supplement & Profiles Division of STD Prevention February 2014 U.S. Department of health and human services

centers for disease control and prevention national center for HIV/AIDS, viral hepatitis, STD, and TB prevention Division of STD Prevention Atlanta, Georgia 30333; available at <http://www.cdc.gov/std/gisp>.

94. Singh AE. Neisseria gonorrhoeae multiantigen sequence typing is beneficial in further characterizing gonococcal populations in Alberta, Canada / AE Singh, J Gratrix, R Read, M Lovgren, SJ Drews, B Romanowski, K Sutherland, J Talbot, I Martin // Sex Transm Dis. – 2013. - Sep;40(9):744-50.
95. Sonnenberg P Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal) / P Sonnenberg, S Clifton, S Beddows, N Field, K Soldan, C Tanton, CH Mercer, da Silva FC, AJ Copas, A Phelps, B Erens, P Prah, W Macdowall, K Wellings, CA Ison, AM Johnson // Lancet. – 2013. - Nov 30;382(9907):1795-806.
96. Su X Surveillance of antimicrobial susceptibilities in Neisseria gonorrhoeae in Nanjing, China, 1999–2006 / X Su, F Jiang, Qimuge, X Dai, H Sun H, et al. // Sex Transm Dis. – 2002. - 34: 995–999.
97. Sethi S. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Neisseria gonorrhoeae isolates from India, Pakistan and Bhutan in 2007-2011 / S Sethi, M Bala, D Dorji, D Golparian, M Ibrahim, K Jabeen, M Unemo // BMC infectious diseases. - 2013. - 13:35.
98. Sutton MY. Molecular Subtyping of *Treponema pallidum* in an Arizona County with Increasing Syphilis Morbidity: Use of Specimens from Ulcers and Blood / MY. Sutton, H Liu, B Steiner, A Pillay, T Mickey, L Finelli, S Morse, LE. Markowitz, ME. St. Louis. // J of Infectious Dis. – 2001. - 183: 1601-6.
99. Takahashi S. Antimicrobial susceptibility and penicillin-binding protein 1 and 2 mutations in Neisseria gonorrhoeae isolated from male urethritis in

- Sapporo, Japan / S Takahashi, Y Kurimura, J Hashimoto, T Uehara, Y Hiyama, et al. // *J Infect Chemother.* – 2013. - 19: 50–56.
100. Thakur SD. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Saskatchewan, Canada: utility of NG-MAST in predicting antimicrobial susceptibility regionally / SD Thakur, PN Levett, GB Horsman, JA Dillon JA. // *Sex Transm Infect.* – 2014. - Feb 6. (Epub ahead of print).
101. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. <http://www.eucast.org> Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees // *Molecular Biology and Evolution.* – 1987. - July. 4; 4: 406-425.
102. Tomberg J. Molecular and structural analysis of mosaic variants of penicillin-binding protein 2 conferring decreased susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*: role of epistatic mutations / J. Tomberg, M. Unemo, C. Davies, R. Allen Nicholas // *Biochemistry.* – 2010. - 12 August.
103. Toyer AL. Interest of simultaneous *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* screening at the time of preabortion consultation / AL Toyer, N Trignol-Viguiere, L Mereghetti, B Joly, E Blin, G Body, A Goudeau, P Lanotte // *Contraception.* – 2012. - Nov;86(5):572-6.
104. Unemo M. Review and international recommendation of methods for typing *neisseria gonorrhoeae* isolates and their implications for improved knowledge of gonococcal epidemiology, treatment, and biology / M. Unemo, JA Dillon // *Clin Microbiol Rev.* – 2011. - Jul;24(3):447-58.
105. Unemo M. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure / M. Unemo, D Golparian, R Nicholas, M

- Ohnishi, A Gallay, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2012. - 56: 1273–1280.
106. Unemo M. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. / M. Unemo, D Golparian, A Sary, A Eigentler // *Euro Surveill.* – 2012. - 16.
107. Unemo M. Gonorrhoea and gonococcal antimicrobial resistance surveillance networks in the WHO European Region, including the independent countries of the former Soviet Union / M Unemo, M van de Laar, M Cole, CA Ison, G Spiteri; L Khotenashvili // *Sexually transmitted infections.* – 2013. - 89 Suppl 4():iv42-iv46.
108. Unemo M. *Neisseria gonorrhoeae* population in Arkhangelsk, Russia: phenotypic and genotypic heterogeneity / M. Unemo, V. Vorobieva, N. Firsova, T. Ababkova, I. Leniv, B. C. Haldorsen, H. Fredlund and V. Skogen // *Journal Compilation Clinical Microbiology and Infection.* – 2007. - Volume 13 Number 9: 873-878.
109. Unemo M. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010 / M Unemo, D Golparian, G Syversen, DF Vestrheim, H Moi // *Euro Surveill.* – 2010. - Nov 25;15(47).
110. US Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Public Health Response Plan August 2012; available at: <http://www.cdc.gov/std/treatment/Ceph-R-ResponsePlanJuly30-2012.pdf>).
111. US Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Public Health Response Plan August 2012; available at: <http://www.cdc.gov/std/treatment/Ceph-R-ResponsePlanJuly30-2012.pdf>).
112. van Liere GA. Standard symptom- and sexual history-based testing misses anorectal *Chlamydia trachomatis* and *neisseria gonorrhoeae* infections in swingers and men who have sex with men / GA van Liere, CJ Hoebe, AM

- Niekamp, FD Koedijk, NH Dukers-Muijers // *Sex Transm Dis.* – 2013. - Apr;40(4):285-9.
113. Vandepitte J. High prevalence of ciprofloxacin-resistant gonorrhoea among female sex workers in kampala, Uganda (2008-2009) / J Vandepitte, P Hughes, G Matovu, J Bukenya, H Grosskurth, DA Lewis // *Sex Transm Dis.* – 2014. - Apr;41(4):233-7.
114. Viscidi R. P. Comparison of sequencing of the *por* gene and typing of the *opa* gene for discrimination of *Neisseria gonorrhoeae* strains from sexual contacts / R.P Viscidi, J.C. Demma, J. Gu, J. Zenilman // *J Clin. Microbiol.* – 2000. - 38:4430–4438.
115. Wang S.A. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime— Hawaii, 2001 / S.A. Wang, MV Lee, N O'Connor, CJ Iverson, RG Ohye, PM Whitticar, JA Hale, DL Trees, JS Knapp, PV Effler, HS Weinstock // *Clin Infect Dis.* – 2003. - Sep 15;37(6):849-852.
116. WHO Western Pacific Region following the emergence of multiresistant gonococci. Implications of current recommendations for third-generation cephalosporin use in the // *Sex Transm Infect.* - 85: 256–258.
117. Workowski KA Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies / KA Workowski, SM Berman, JJ Douglas // *Ann Intern Med.* – 2008. - 148: 606–613.
118. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012:1–36. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501> (Accessed: March 30, 2014).

119. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895_eng.pdf?ua=1
120. World Health Organization. Regional Office for Europe; available at: <http://data.euro.who.int/CISID>.
121. World Health Organization. STD Treatment Strategies. - Geneva: WHO, 1989: 30 p.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В
АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

ГОНОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10

A54.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гонококковая инфекция – инфекционное заболевание человека, вызываемое гонококками (*Neisseria gonorrhoeae*) - Грам-отрицательными диплококками, представляющими собой бобовидной формы, неподвижные, не образующие спор гноеродные бактерии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- А 54.0 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (включает: уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит).
- А 54.1 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (включает: гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез).
- А 54.2 Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (включает: эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин).
- А 54.3 Гонококковая инфекция глаз (включает: конъюнктивит, иридоциклит, гонококковая офтальмия новорожденных).
- А 54.4 Гонококковая инфекция костно-мышечной системы (включает: артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит).
- А 54.5 Гонококковый фарингит.

А 54.6 Гонококковая инфекция аноректальной области.

А 54.8 Другие гонококковые инфекции

(включает: абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, сепсис, поражение кожи).

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У мужчин и женщин:

- половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным гонококковой инфекцией).

У детей:

- прохождение через родовые пути больной матери;
- половой контакт;
- контактно-бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез

Женщины

Более чем у 50% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие субъективные симптомы:

- гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- зуд/жжение в области наружных половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);

- дискомфорт или боль в области нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное или гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища; слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;
- отечность, гиперемия и эрозии слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные или гнойные выделения из цервикального канала.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- гнойные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- зуд/жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или гнойные выделения из уретры.

Для детей характерна выраженная клиническая картина и многоочаговость поражения.

Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез

Женщины - гонококковый вестibuлит.

Субъективные симптомы:

- незначительные слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- болезненность и отечность в области протоков вестибулярных желез.

Объективные симптомы:

- гиперемия наружных отверстий протоков вестибулярных желез;
- болезненность и отечность протоков вестибулярных желез при пальпации.

У лиц обоего пола - гонококковое поражение парауретральных желез.

Субъективные симптомы:

- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- гнойные или слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- болезненность в области выводных протоков вестибулярных желез.

Объективные симптомы:

- наличие плотных болезненных образований величиной с просыное зерно в области выводных протоков вестибулярных желез.

Гонококковая инфекция аноректальной области

У лиц обоего пола, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие субъективные симптомы:

- при локальном поражении прямой кишки: зуд, жжение в аноректальной области, незначительные выделения желтоватого или красноватого цвета;

- при локализации процесса выше анального отверстия: болезненные тенезмы, болезненность при дефекации, гнойные выделения, нередко с примесью крови, вторичные запоры.

Объективные симптомы:

- гиперемия кожных покровов складок анального отверстия;
- слизисто-гнойное отделяемое из прямой кишки.

Гонококковый фарингит

У лиц обоего пола, как правило, отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие субъективные симптомы:

- чувство сухости в ротоглотке;
- боль, усиливающаяся при глотании;
- осиплость голоса.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки ротоглотки и миндалин с зернистой поверхностью и пленчатыми наложениями.

Гонококковая инфекция глаз

У лиц обоего пола

Субъективные симптомы:

- резкая болезненность пораженного глаза;
- слезотечение;
- отечность век;
- светобоязнь;
- обильное гнойное отделяемое в углах поражённого глаза.

Объективные симптомы:

- отечность век;
- гиперемия кожных покровов и слизистых оболочек пораженного глаза;

- обильное гнойное отделяемое в углах поражённого глаза.

При перинатальном инфицировании *N. gonorrhoeae* развитие гонококковой офтальмии регистрируется более чем у 40% новорожденных.

Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов

У лиц обоего пола, как правило, сопровождается симптомами общей интоксикации:

- повышением температуры тела;
- общей слабостью, утомляемостью;
- повышением СОЭ при клиническом исследовании крови.

Женщины

Субъективные симптомы:

- сальпингоофорит: боль в нижней части живота схваткообразного характера, гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;
- эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении эндометрита субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются пост- и межменструальные скудные кровянистые выделения;
- пельвиоперитонит: резкая боль в животе, тошнота, рвота, нарушение дефекации, слабость, тахикардия.

Объективные симптомы:

- сальпингоофорит: при остром течении воспалительного процесса определяются увеличенные, резко болезненные маточные трубы и яичники, укорочение сводов влагалища; при хроническом течении

заболевания отмечается незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;

- эндометрит: при остром течении воспалительного процесса определяется болезненная, увеличенная матка мягковатой консистенции; при хроническом течении заболевания отмечается плотная консистенция и ограниченная подвижность матки;
- пельвиоперитонит: характерный внешний вид – *facies hypocratica*, гектическая температура тела, гипотензия, олигурия, резкая болезненность в нижних отделах живота при поверхностной пальпации;
- определяется напряжение мышц брюшной стенки и положительный симптом раздражения брюшины; резкая болезненность при бимануальном гинекологическом обследовании.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- эпидидимит: резкая болезненность в области придатка яичка и паховой области, дизурия, гнойные выделения из мочеиспускательного канала, диспареуния;
- эпидидимоорхит: гнойные выделения из мочеиспускательного канала, дизурия, боль в промежности с иррадиацией в область прямой кишки, в нижней части живота, в области мошонки; боль может распространяться на семенной канатик, паховый канал, область поясницы, крестца;
- простатит: боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, дизурия.

Объективные симптомы:

- эпидидимоорхит: при пальпации определяется увеличенные, плотные и

болезненные яичко и его придаток, гиперемия и отек мошонки в области поражения;

- простатит: при пальпации определяется болезненная, уплотненная предстательная железа.

При диссеминированной гонококковой инфекции у больных обоего пола могут развиваться эндокардит, перикардит, менингит, артрит, абсцесс мозга, пневмония, перигепатит, перитонит, сепсис, остеомиелит, синовит.

ДИАГНОСТИКА

Диагностику гонококковой инфекции рекомендовано проводить:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов уrogenитального тракта и репродуктивной системы, при наличии показаний – прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы;
- при предгравидарном обследовании;
- при обследовании женщин во время беременности (тремякратно: при постановке на учет по поводу беременности, при сроке беременности 27-30 недель и 36-40 недель);
- беременным, поступающим на роды без документов о результатах обследования на ИППП;
- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнёрам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие;
- лицам из групп риска инфицирования и распространения гонококковой инфекции в Архангельской области (подросткам в возрасте 15-17 лет, мужчинам в возрасте 20-30 лет) и их половым партнерам;

- лицам из групп риска инфицирования и распространения гонококковой инфекции, проживающим в наиболее эпидемиологически неблагополучных по заболеваемости регионах Архангельской области (г. Северодвинск, г. Архангельск, г. Котлас, Ненецкий автономный округ, Каргопольский, Лешуконский и Вельский районы).

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое обследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С - через 3-6-9 месяцев.

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

- у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, влагалища, нижнего отдела прямой кишки, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний - отделяемое ротоглотки, больших вестибулярных и парауретральных желез, слизистой оболочки конъюнктивы глаз;
- у мужчин: отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний - отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, слизистой оболочки конъюнктивы глаз; секрет предстательной железы;
- у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища, нижнего отдела прямой кишки; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала, при наличии показаний - отделяемое ротоглотки, конъюнктивы.

Верификация диагноза гонококковой инфекции базируется на результатах **лабораторных исследований:**

- культурального исследования с использованием селективных питательных сред и определением ферментативных свойств *N. gonorrhoeae* (оксидазный тест и тесты ферментации сахаров);
- молекулярно-биологических методов исследования, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *N. gonorrhoeae*, с использованием тест - систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации;.

Микроскопическое исследование препарата, окрашенного 1% раствором метиленового синего и по Граму, рекомендуется применять только при исследовании уретрального отделяемого у мужчин с манифестными проявлениями заболевания. Метод не рекомендуется для идентификации возбудителя при исследовании цервикальных, фарингеальных и ректальных проб, а также при бессимптомной инфекции в связи с низкой чувствительностью (45-64%).

У детей диагноз гонококковой инфекции устанавливается на основании результатов культурального и/или молекулярно-биологических методов исследования.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики гонококковой инфекции не целесообразно.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога - при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза;
- уролога - с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы, при длительном течении и неэффективности ранее проводимой терапии эпидидимита, эпидидимоорхита,

- простатита;
- офтальмолога, оториноларинголога, проктолога, ревматолога, у детей – неонатолога, педиатра - с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие замечания по терапии

Показанием к проведению лечения является обнаружение *N. gonorrhoeae* при микроскопическом и/или культуральном исследованиях и/или исследовании молекулярно-биологическими методами, у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Антибактериальное лечение больному гонококковой инфекцией назначается после установления диагноза, в ряде случаев – по эпидемиологическим показаниям до получения результатов лабораторных исследований с дальнейшим подтверждением диагноза одним из методов.

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами неэффективно.

При осложненном течении заболеваний дополнительно рекомендуется назначение патогенетической и физиотерапевтической терапии.

Лечение беременных, больных гонококковой инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушеров - гинекологов.

Лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных гонококковой инфекцией, проводится при участии неонатологов.

Рекомендуется проводить профилактическое лечение даже при отсутствии у них гонококковой инфекции.

Лечение гонококковой инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами лечения взрослых.

Согласно данным о профиле резистентности гонококка в Архангельской области наблюдаются однонаправленные тенденции роста устойчивости к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, азитромицину и спектиномицину. Лечение гонококковой инфекции препаратами, не вошедшими в клинические рекомендации возможно только при доказанной чувствительности выделенного клинического изолята к ним.

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Схемы лечения

Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта (A54.0), гонококкового фарингита (A54.5) и гонококковой инфекции аноректальной области (A54.6):

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг внутримышечно однократно
или
- цефиксим, таблетки 400 мг перорально однократно

Лечение гонококковой инфекции глаз (A 54.3) у взрослых:

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг 1 раз в сутки внутримышечно в течение 3 дней.

Лечение гонококковой инфекций нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (А 54.1), гонококкового пельвиоперитонита и другой гонококковой инфекций мочеполовых органов (А 54.2):

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 часа в течение 14 дней

или

- цефотаксим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г внутривенно каждые 8 часов в течение 14 дней

Через 24-48 часов после начала парентеральной антибактериальной терапии, при условии исчезновения клинических симптомов заболевания, возможно продолжение терапии по схеме:

- цефиксим, таблетки 400 мг 2 раза в сутки перорально с общей продолжительностью терапии - 14 дней.

Особые ситуации

Лечение беременных:

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг внутримышечно однократно

или

- цефиксим, таблетки 400 мг перорально однократно

Лечение детей (при массе тела менее 45 кг):

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 125 мг внутримышечно однократно

Лечение офтальмии новорожденных:

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25-50 мг на кг массы тела (не более 125 мг) 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 2-3 дней.

Профилактика гонококковой офтальмии новорожденных

Профилактику офтальмии следует проводить всем новорожденным сразу же после рождения одним из нижеуказанных препаратов:

- сульфацил-натрия, раствор 30% однократно (девочкам - с дополнительной обработкой половых органов)

или

- нитрат серебра, водный раствор 1% однократно

или

- эритромицин, глазная мазь 0,5% однократно

или

- тетрациклин, глазная мазь 1% однократно.

Профилактическое лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных гонококковой инфекцией:

- цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25-50 мг на кг массы тела (но не более 125 мг) внутримышечно однократно.

Требования к результатам лечения

- эрадикация *N. gonorrhoeae*;
- клиническое выздоровление.

Установление излеченности гонококковой инфекции проводится на основании культурального метода исследования или метода амплификации РНК (NASBA) через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) - не ранее, чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- исключение реинфекции;
- определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам;
- в случае неудачи терапии больных гонококковой инфекцией цефтриаксоном - повторное определение антибактериальной чувствительности возбудителя и транспортировка изолята в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для проведения молекулярного анализа антибиотикорезистентного штамма.
- назначение антибактериальных препаратов других фармакологических групп согласно результатам определения чувствительности выделенных изолятов.

Наименование стандарта:

**Стандарт медицинской помощи больным
неосложненными формами гонококковой инфекции**

Модель пациента

Категория возрастная:	взрослые, дети
Пол:	любой
Фаза:	любая
Стадия:	любая
Осложнение:	без осложнений
Вид медицинской помощи:	специализированная
Условие оказания:	амбулаторное
Форма оказания медицинской помощи:	плановая
Продолжительность лечения (дней):	1

Набор диагнозов по МКБ-Х*

<u>Код по МКБ Х*</u>
A 54.0
A 54.5
A 54.6

Медицинские услуги для диагностики неосложненных форм гонококковой инфекции		
Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги
1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный
0,500	1,000	Бимануальное влагалищное исследование
0,500	1,000	Пальпация при патологии мужских половых органов
0,500	1,000	Осмотр шейки матки в зеркалах
1,000	1,000	Получение уретрального отделяемого
0,500	1,000	Получение влагалищного мазка
0,500	1,000	Получение цервикального мазка
0,100	1,000	Получение секрета простаты
0,500	1,000	Визуальное исследование мочи
0,800	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,400	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк

		(Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,400	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из прямой кишки
0,300	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Микроскопическое исследование мазков с миндалин на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого ротоглотки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого ротоглотки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,100	1,000	Микроскопическое исследование осадка секрета простаты
0,500	1,000	Анализ мочи общий
0,100	1,000	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование простаты

0,100	1,000	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование органов мошонки
Медицинские услуги для лечения неосложненных форм гонококковой инфекции и контроля за лечением в течение 14 дней		
Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
1,000	2,000	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога повторный
0,500	1,000	Бимануальное влагалищное исследование
0,500	1,000	Пальпация при патологии мужских половых органов
0,500	1,000	Осмотр шейки матки в зеркалах
1,000	1,000	Получение уретрального отделяемого
0,500	1,000	Получение влагалищного мазка
0,500	1,000	Получение цервикального мазка
0,100	1,000	Получение секрета простаты
0,500	1,000	Визуальное исследование мочи
0,800	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк

		(Neisseria gonorrhoeae)
0,400	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,300	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,200	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из прямой кишки
0,200	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,200	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,200	1,000	Микроскопическое исследование мазков с миндалин на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,200	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого ротоглотки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,200	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого ротоглотки на гонококк (Neisseria gonorrhoeae)
0,100	1,000	Микроскопическое исследование осадка секрета простаты
0,500	1,000	Анализ мочи общий
0,100	1,000	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное

0,100	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование простаты
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное
0,100	1,000	Ультразвуковое исследование органов мошонки
0,500	1,000	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях мужских половых органов
0,500	1,000	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях женских половых органов
0,200	1,000	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях верхних дыхательных путей
0,200	1,000	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях сигмовидной и прямой кишки
0,050	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный
0,500	1,000	Внутримышечное введение лекарственных препаратов

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения с указанием средних разовых и курсовых доз, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Единицы измерения	СДД	СКД
J01DD	Цефиксим	0,500	г	0,4	0,4
J01DD	Цефтриаксон	0,500	г	0,25	0,25

Наименование стандарта:

Стандарт медицинской помощи больным осложненными формами гонококковой инфекции

Модель пациента

Категория возрастная:	взрослые, дети
Пол:	любой
Фаза:	любая
Стадия:	любая
Вид медицинской помощи:	специализированная
Условие оказания:	Амбулаторное / стационарное
Форма оказания медицинской помощи:	плановая
Продолжительность лечения (дней):	14

Набор диагнозов по МКБ-Х*

<u>Код по МКБ Х*</u>
A 54.1
A 54.2
A 54.4
A 54.8
Медицинские услуги для диагностики осложненных форм гонококковой инфекции

Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги
1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный
0,500	1,000	Бимануальное влагалищное исследование
0,500	1,000	Пальпация при патологии мужских половых органов
0,500	1,000	Осмотр шейки матки в зеркалах
1,000	1,000	Получение уретрального отделяемого
0,500	1,000	Получение влагалищного мазка
0,500	1,000	Получение цервикального мазка
0,100	1,000	Получение секрета простаты
0,500	1,000	Визуальное исследование мочи
0,005	1,000	Получение секрета больших парауретральных и вестибулярных желез
0,800	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,400	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)

0,300	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,300	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,300	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из прямой кишки
0,200	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,200	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,800	1,000	Микроскопическое исследование осадка секрета простаты
1,000	1,000	Анализ мочи общий
1,000	1,000	Анализ крови общий
0,200	1,000	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование простаты
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное
0,800	1,000	Ультразвуковое исследование органов мошонки
Медицинские услуги для лечения осложненных форм гонококковой инфекции и контроля за лечением в течение 28 дней		

Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
1,000	3,000	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога повторный
0,500	1,000	Бимануальное влагалищное исследование
0,500	1,000	Пальпация при патологии мужских половых органов
0,500	1,000	Осмотр шейки матки в зеркалах
1,000	1,000	Получение уретрального отделяемого
0,500	1,000	Получение влагалищного мазка
0,500	1,000	Получение цервикального мазка
0,100	1,000	Получение секрета простаты
0,500	1,000	Визуальное исследование мочи
0,005	1,000	Получение секрета больших парауретральных и вестибулярных желез
0,800	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,600	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,400	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)

0,300	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,300	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,300	1,000	Микроскопическое исследование отделяемого из прямой кишки
0,200	1,000	Бактериологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,200	1,000	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
0,800	1,000	Микроскопическое исследование осадка секрета простаты
1,000	1,000	Анализ мочи общий
1,000	1,000	Анализ крови общий
0,200	1,000	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование простаты
0,500	1,000	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное
0,800	1,000	Ультразвуковое исследование органов мошонки
0,500	1,000	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях мужских половых органов
0,500	1,000	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях женских половых органов
0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный

0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный
1,000	10,000	Внутримышечное введение лекарственных препаратов
1,000	2,000	Взятие крови из пальца

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения с указанием средних разовых и курсовых доз, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Единицы измерения	СДД	СКД
J01DD	Цефиксим	0,600	г	0,8	5,6
J01DD	Цефтриаксон	1,000	г	1	14

