

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИПП
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ
2009 ГОД**

Москва 2009 г.

УДК [616.97:616.94-022.7+616.972]: 615.281(470+571)''2009''

ББК 55.81

Р34

Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень 2009 год. — М.: ООО «ДЭКС-ПРЕСС», 2009. — 52 с.
ISBN 978-5-9517-0046-9

Информационный бюллетень составлен по результатам выполнения мероприятий подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)» за 2009 год.

Бюллетень подготовлен под руководством академика РАМН, профессора А.А. Кубановой коллективом авторов ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий»: д.м.н. Н.В. Фриго, д.м.н., проф. А.А. Кубановым, д.м.н., проф. С.В. Сидоренко, к.б.н. В.С. Соломкой, н.с. С.А. Полевщиковой, м.н.с. О.С. Кожушной, к.м.н. Н.В. Китаевой, м.н.с. Е.Л. Васильевой, к.м.н. И.Н. Лесной, д.м.н., доцентом С.В. Ротановым, м.н.с. Т.В. Нестеровой, н.с. Л.Е. Милехиной.

УДК [616.97:616.94-022.7+616.972]: 615.281(470+571)''2009''

ББК 55.81

ISBN 978-5-9517-0046-9

© ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2009

© Оформление ООО «Дэкс-Пресс», 2009

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

1. ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий»,
директор, академик РАМН, профессор **Кубанова А.А.**
2. ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии
и иммунопатологии Росмедтехнологий»,
директор, д.м.н., профессор **Кунгуров Н.В.**
3. ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический
институт Росздрава»,
директор, д.м.н., профессор **Никулин Н.К.**
4. ГУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», г. Санкт-Петербург,
главный врач **Смирнова Т.С.**
5. ГУЗ «Архангельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Приб И.Д.**
6. ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск,
главный врач **Долженицина Н.А.**
7. ГУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов
медицинской помощи»,
главный врач, к.м.н. **Амозов М.Л.**
8. ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Самара,
главный врач, д.м.н, профессор **Шакуров И.Г.**
9. ГУЗ «Ставропольский краевой клинический кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н. **Земцов М.А.**
10. ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», г. Владивосток,
главный врач **Искандарова О.В.**
11. ГУЗ «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Тарасова М.А.**
12. ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»,
Республики Татарстан, г. Казань,
главный врач **Минуллин И.К.**
13. ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области»,
главный врач **Кирпичева Н.Н.**
14. ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»,
Главный врач **Беликов А.Н.**
15. ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»,
Республика Чувашия, г. Чебоксары,
главный врач **Чернова Т.А.**
16. ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н. **Сабаев М.И.**
17. ГУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач **Киселева Л.Ф.**
18. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер»,
Республика Удмуртия, г. Ижевск,
главный врач **Мерзляков В.А.**
19. ГУЗ «Астраханский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н. **Думченко В.В.**
20. ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер № 1», г. Пермь,
главный врач **Шарышева О.В.**

- | | |
|--|-------------------------|
| 21. ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Краснодарского края,
главный врач, к.м.н. | Глузмин М. И. |
| 22. ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер Омской области»,
главный врач, к.м.н. | Новиков Ю.А. |
| 23. ГУЗ «Читинский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Бердицкая Л.Ю. |
| 24. Пензенский областной центр специализированных видов медицинской
помощи, г. Пенза,
главный врач, к.м.н. | Рыбалкин С.Б. |
| 25. ГУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Захарова М.А. |
| 26. ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Белов Е.Г. |
| 27. ГУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной
кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Онипченко В.В. |
| 28. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер»,
Республика Мордовия, г. Саранск,
главный врач | Калыганов В.В. |
| 29. ГУЗ «Оренбургский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Карянов В.П. |
| 30. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер»,
Республика Башкортостан, г. Уфа,
главный врач | Латыпов Б.Г. |
| 31. КГУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1»,
г. Красноярск,
главный врач | Катцына Г.И. |
| 32. ГУЗ «Тамбовский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Летунова И.Н. |
| 33. ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Ростовской области»,
г. Ростов-на-Дону,
главный врач, д.м.н., профессор | Темников В.Е. |
| 34. ГЛПУ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач, к.м.н. | Стрельников А.П. |
| 35. ОГУЗ «Томский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Крук Е.А. |
| 36. ГУ Республики Коми «Республиканский кожно-венерологический диспансер»,
г. Сыктывкар,
главный врач | Северинов А.В. |
| 37. ГУЗ «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»,
главный врач | Комаричев С.В. |
| 38. ВОУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Владимир,
главный врач | Яковенко Г.Т. |
| 39. ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР, г. Нальчик,
главный врач | Ахомготов М.Ф. |
| 40. ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер Министерства
здравоохранения Республика Тыва»,
главный врач | Куулар У-Х.Ч. |
| 41. ФГУЗ МСЧ № 7 ФМБА России, г. Москва,
начальник, к.м.н. | Юрасов С.Н. |

Содержание

Термины и условные обозначения	6
Введение.	7
1. Анализ заболеваемости гонококковой и сифилитической инфекциями в Российской Федерации	9
2. Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей ИППП	15
2.1. Организация работ по проведению мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей ИППП в 2009 году	15
2.2. Методы исследования.	19
2.3. Результаты мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей ИППП (<i>N.gonorrhoeae</i> и <i>T. pallidum</i>)	21
2.3.1. Социально-демографическая характеристика пациентов — источников получения биологического материала, содержащего <i>N.gonorrhoeae</i> и <i>T. pallidum</i> по данным 2009 года	21
2.3.2. Результаты изучения распространения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам среди <i>N.gonorrhoeae</i> , выделенных от больных в Российской Федерации в целом и в Федеральных округах в 2009 году	25
2.3.2.1. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к β -лактамам антибиотикам (пенициллину, цефтриаксону) в 2009 году	25
2.3.2.2. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к тетрациклину в 2009 году	27
2.3.2.3. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к ципрофлоксацину в 2009 году	28
2.3.2.4. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к азитромицину в 2009 году	29
2.3.2.5. Результаты изучения устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к спектиномицину в 2009 году	31
2.4. Распространение устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к антимикробным препаратам в Российской Федерации, в целом, и по Федеральным округам в 2005—2009 гг. и рекомендации по выбору антимикробных препаратов для лечения гонококковой инфекции	32
2.5. Распространение генетических детерминант устойчивости <i>N.gonorrhoeae</i> к бета-лактамам антибиотикам, фторхинолонам, тетрациклинам, макролидам и спектиномицину в 2009 году и по сравнению с 2005 по 2008 гг.	35
2.6. Результаты изучения генетических детерминант устойчивости <i>T. pallidum</i> к бета-лактамам антибиотикам, тетрациклинам, макролидам в 2009 году и по сравнению с 2006—2008 гг. и рекомендации по выбору препаратов для лечения сифилиса в Российской Федерации.	40
Заключение	42
Приложение 1 к Информационному бюллетеню	48

Термины и условные обозначения

АМП — антимикробные препараты.

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

ИППП — инфекции, передаваемые половым путем.

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам. Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов.

Резистентность к антимикробным препаратам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания больных в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности препаратов выбора приходится использовать средства второго или третьего ряда, которые зачастую более дороги, менее безопасны и не всегда доступны. Все это увеличивает прямые и не прямые экономические затраты, а также повышает риск распространения резистентных штаммов в обществе.

Проблемы антимикробной резистентности возбудителей инфекций во многих странах решают на государственном уровне. Контроль над изменением профиля антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих ИППП, осуществляют национальные программы по мониторингу антибиотикорезистентности микроорганизмов. Их целью является динамическое наблюдение за распространенностью и спектром антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих ИППП.

Основными задачами мониторинга антибиотикорезистентности, проводимого на постоянной основе, являются:

- изучение уровня устойчивости микроорганизмов к препаратам, традиционно применяемым для лечения тех или иных заболеваний, и разработка региональных стандартов профилактики и терапии инфекций;
- изучение молекулярных механизмов резистентности микроорганизмов с оценкой степени их клонального родства, клинических и социально-демографических особенностей популяций больных;
- выявление закономерностей глобального распространения отдельных детерминант резистентности и разработка мероприятий по его ограничению;
- выявление начальных признаков формирования новых механизмов устойчивости;
- осуществление долговременных прогнозов распространения отдельных механизмов устойчивости;
- обоснование направлений разработки новых антибактериальных препаратов.

К настоящему времени для наблюдения за динамикой изменчивости возбудителей ИППП и их резистентностью к применяемым антимикробным препаратам под руководством ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (далее — ГНЦД) создана система мониторинга изменчивости возбудителей ИППП в Российской Федерации, которая включает центральное учреждение — ГНЦД, выполняющее организующие, научно-методические, координирующие и исследовательские функции, и сеть специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор и выделение штаммов возбудителей ИППП и (под руководством ГНЦД) — их доставку в центральное учреждение для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований штаммов возбудителей ИППП.

Исследования антибиотикорезистентности возбудителей ИППП проводятся в ГНЦД с 2002 года в рамках Подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера» 2002—2006 гг. и подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)» и позволяют ежегодно разрабатывать клинические рекомендации по лечению ИППП с учетом резистентности к антимикробным препаратам штаммов возбудителей ИППП, полученных из конкретных регионов Российской Федерации. Все это в значительной степени способствует повышению качества проводимой антибактериальной терапии ИППП, снижает риск развития осложнений и экономические затраты на лечение пациентов.

На начальном этапе проведения работ по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителей ИППП (в 2002—2004 годах) проводились организационные мероприятия по отбору учреждений для участия в мероприятиях мониторинга, разработке методической документации и обучению персонала этих учреждений стандартизованным методам забора биологического материала от больных ИППП, методам транспортировки и сохранения полученного материала, а также методам выделения чистых культур возбудителей ИППП.

В рамках проводимых мероприятий на базе ГНЦД была организована Центральная лаборатория, осуществляющая координацию работ по развитию системы мониторинга изменчивости и контролю качества лабораторной диагностики возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Центральная лаборатория имеет разработанную систему документирования проводимых исследований, основанную на использовании стандартных операционных процедур по забору биологического материала от больных ИППП, его транспортировке, хранению выделенных культур возбудителей ИППП и проведению микробиологических, серологических и молекулярно-генетических исследований, оснащена уникальным современным общелабораторным и исследовательским оборудованием, позволяющим осуществлять все виды работ по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителей ИППП на уровне мировых стандартов.

С 2002 по 2006 год значительно расширилась географическая зона мониторинга, и если в самом начале работы в ней принимали участие лечебно-профилактические учреждения восьми субъектов Федерации, превратившиеся за это время в межтерриториальные центры мониторинга, то в 2004 году в Программе приняли участие уже 13 лечебно-профилактических учреждений субъектов Федерации, в 2005—24, а в 2006 г. — 36. В 2009 году в мониторинге антибиотикорезистентности возбудителей ИППП (*N.gonorrhoeae* и *T.pallidum*), кроме ГНЦД, приняли участие 40 учреждений. Расширение зоны мониторинга и вовлечение в работу над Программой новых лечебно-профилактических учреждений позволило проводить анализ состояния антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и *T.pallidum* во всех 7 федеральных округах Российской Федерации.

За период 2005—2009 гг. были проведены масштабные исследования резистентности к антимикробным препаратам возбудителя гонококковой инфекции — *N. gonorrhoeae*; количество исследованных штаммов *N. gonorrhoeae* составило: в 2005 году — 509, в 2006 году — 521, в 2007 году — 660, в 2008 году — 900, в 2009 году — 1200. Программа мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, выполняемая на территории Российской Федерации, признана мировым сообществом и известна под названием RU-GASP (Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme).

Начиная с 2006 года, в работы по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителей ИППП был включен ряд мероприятий, касающихся изучения генетической вариабельности возбудителя сифилиса — *T. pallidum*. *T. pallidum* относится к числу некультивируемых патогенов, поэтому изучение механизмов резистентности возбудителя к применяемым для ее лечения антибиотикам в настоящее время должно быть основано на применении молекулярно-биологических подходов с определением генетически детерминированных локусов и мутаций, отвечающих за развитие устойчивости *T. pallidum* к тем или иным антимикробным препаратам. Изучение этих параметров возбудителя позволит в конечном итоге прогнозировать течение инфекции и развитие устойчивости к антимикробным препаратам у каждого конкретного больного.

В 2009 году ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» организовано проведение комплекса работ по мониторингу изменчивости возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, в том числе по сбору культур *N. gonorrhoeae* из 40 лечебных учреждений, включенных в работу, а также клинических изолятов, содержащих *T. pallidum*; проведены работы по видовой идентификации возбудителей ИППП, определению их чувствительности к антимикробным препаратам и изучению локусов генома возбудителей ИППП, ответственных за развитие устойчивости к антимикробным препаратам, ведется и пополняется база данных культур *N. gonorrhoeae* и *T. pallidum*, полученных из различных регионов Российской Федерации.

В настоящем Информационном бюллетене изложены результаты работы, проведенной в 2009 году, а также результаты сравнительного изучения данных, полученных в ходе мониторинга возбудителя гонококковой инфекции — *N. gonorrhoeae* и возбудителя сифилиса — *T. pallidum*, за период с 2005 по 2009 год.

1. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГОНОКОККОВОЙ И СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД 1990—2008 ГОДЫ

Основной задачей эпидемиологического анализа заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, является оценка развития эпидемического процесса, а также выявление территорий с высоким уровнем заболеваемости.

Анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости гонококковой и сифилитической инфекциями проведен на основании форм статистической отчетности №9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой» и №34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации и Госкомстатом России. Сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости гонококковой инфекцией детей в возрасте до 18 лет в различных субъектах Российской Федерации проводился по данным статистической обработки материалов «Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений за 2000—2008 годы».

Гонококковая инфекция

Заболеваемость гонококковой инфекцией в период 1990—2008 годы носила волнообразный характер; при этом периодом наибольшего эпидемиологического неблагополучия были

1992—1994 годы, когда заболеваемость составляла до 230,9 на 100 тыс. населения, затем с 1994 г. по 1998 г. наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости до 103 случаев на 100 тыс. населения, а в 2000 г. был вновь зарегистрирован ее подъем до 121,5 случая на 100 тыс. населения. В последующие годы (2000—2008 гг.) заболеваемость гонококковой инфекцией начала и продолжает снижаться, достигнув в 2008 г. уровня 56,4 случая на 100 000 населения (рисунок 1).

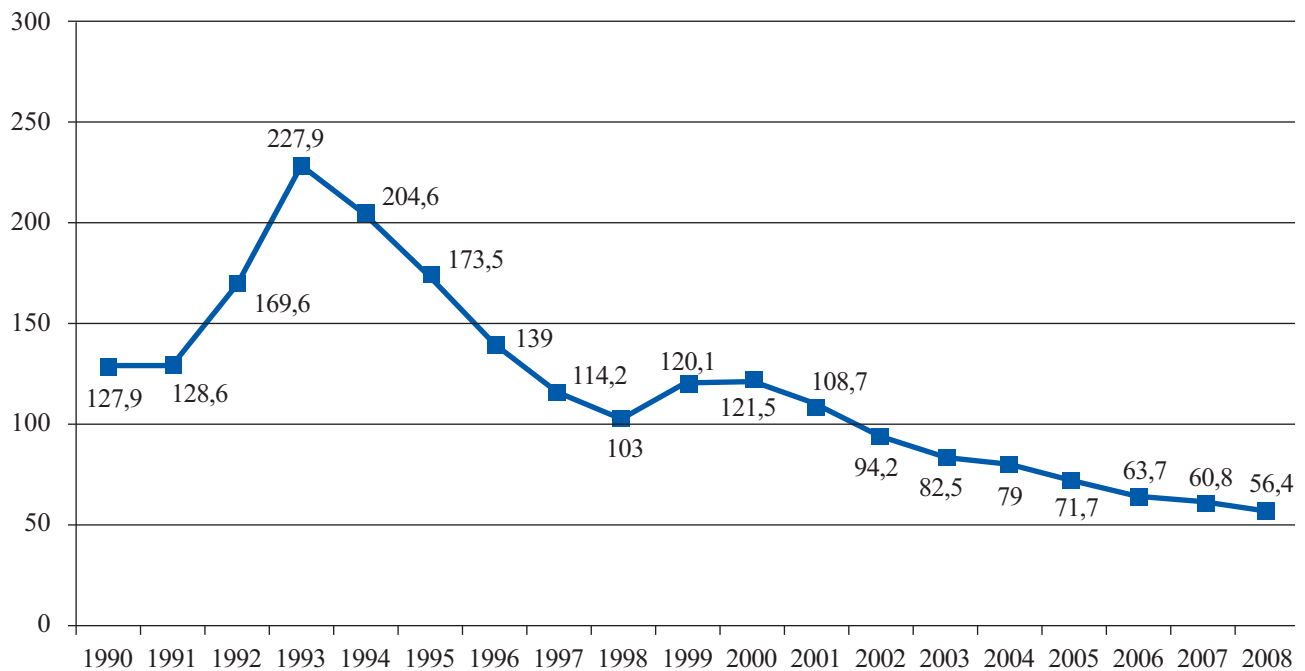


Рисунок 1. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации с 1993 по 2008 годы (количество случаев на 100 тыс. населения)

Таким образом, за весь рассматриваемый отрезок времени (в 90-е годы и по 2008 год) отмечено два пика заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации — в 1993 г. и в 1999—2000 гг. Отмечен высокий уровень заболеваемости подростков, который в 1,4—1,9 раза превышает показатели заболеваемости всего населения.

Данные государственной статистики показывают, что уровень заболеваемости гонококковой инфекцией городского населения значительно (почти в два раза) превышает аналогичный показатель для жителей Российской Федерации, проживающих в сельской местности. Данное обстоятельство может свидетельствовать о значительном влиянии условий жизни в городах (большая плотность населения, в особенности в крупных городах — мегаполисах; миграция, туризм) на распространение гонококковой инфекции.

Анализ возрастно-половой структуры заболевших гонококковой инфекцией показал преобладание удельного веса заболевших мужчин над женщинами в 1,9—2,4 раза за весь изучаемый период. Анализ возрастно-половой структуры заболеваемости гонореей детей 0—14 лет в период наибольшего подъема заболеваемости гонококковой инфекцией (1990—1992 годы), напротив, показал, что девочки заболевают в 8—10 раз чаще, чем мальчики.

К 2008 году заболеваемость гонореей в Российской Федерации снизилась до 80 089 случаев (56,4 случая на 100 тыс. населения).

Наряду со снижением заболеваемости неосложненными формами гонококковой инфекции отмечено снижение уровня заболеваемости осложненной гонореей, что отражает общие тенденции к снижению заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации.

Отмечена тенденция к снижению заболеваемости гонореей детей от 0 до 14 лет и подростков, что также отражает общие тенденции к снижению заболеваемости этими инфекциями на территории Российской Федерации.

Однако наряду с положительной динамикой заболеваемости гонореей, заключающейся в снижении ее уровня, наблюдаемой на протяжении двух последних десятилетий в целом по стране, следует отметить ряд неблагоприятных тенденций:

- сохранение существенных различий в уровнях заболеваемости ИППП, в частности гонококковой инфекцией, в различных регионах Российской Федерации;
- сохранение высокого уровня заболеваемости среди подростков 15—17 лет.

Так, в 2008 году наиболее высокий уровень заболеваемости гонореей среди всего населения Российской Федерации и подростков 15—17 лет отмечен в Дальневосточном (уровень заболеваемости среди всего населения — 111,5 на 100 000 населения, среди подростков соответственно — 123,5) и Сибирском (уровень заболеваемости среди всего населения — 99,2 на 100 000 населения, среди подростков соответственно — 90,1) федеральных округах. В данных округах также отмечен высокий уровень заболеваемости гонореей среди детей от 0 до 14 лет (3,0 в Дальневосточном, 1,4 в Сибирском федеральном округе), значительно превышавший средний по России уровень заболеваемости гонореей среди данного контингента обследованных (0,7 на 100 000 населения).

Сифилис

Сифилис является наиболее опасной инфекцией, передающейся половым путем, характеризующейся хроническим течением и неблагоприятными последствиями для здоровья как самого больного, так и лиц, контактирующих с ним. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации продолжает оставаться высокой.

В 90-х годах XX века Россия пережила эпидемию сифилиса, которая не закончилась и до настоящего времени. Доэпидемический уровень заболеваемости в 1988—1989 гг. составил 4,3 случая на 100 000 населения (рис. 2).

Пик заболеваемости сифилисом в Российской Федерации был отмечен в 1997 году (277,3 случая на 100 000 населения), абсолютное количество больных сифилисом тогда составило 404 746 человек. Ежегодно регистрировалось свыше 1 млн больных ИППП, из них дети и подростки составляли более 5—8%. Серьезной проблемой этих лет была заболеваемость врожденным сифилисом. Число зарегистрированных больных детей превышало 700 случаев в год. Об эпидемическом характере роста сифилиса свидетельствовали не только количественные, но и качественные сдвиги: преобладание в структуре заболеваемости манифестных форм (99%), резкое увеличение заболеваемости во всех возрастных группах, в том числе среди детей до 14 лет и подростков.

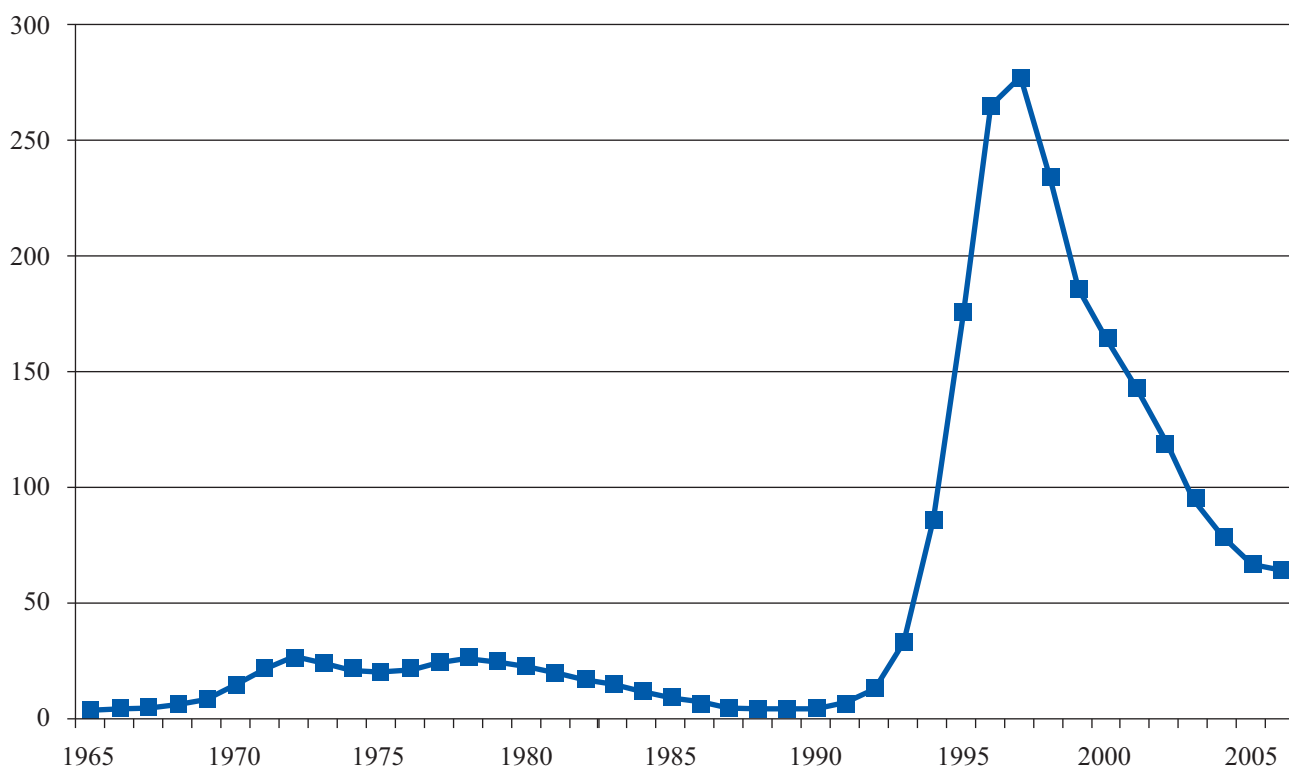


Рисунок 2. Динамика заболеваемости сифилисом в Российской Федерации с 1965 по 2006 годы (количество случаев на 100 тыс. населения)

Причинами роста заболеваемости сифилисом явилась совокупность социальных, экономических, психологических факторов, среди которых большую роль сыграла нестабильность общества, в особенности после распада Советского Союза; возникшие вслед за этим военные, гражданские, национальные конфликты; резкое усиление миграционных процессов среди населения и появление беженцев; расслоение общества, сопровождавшееся резким обнищанием одной части населения наряду с возрастанием потребностей на интимные услуги со стороны другой, богатой части населения, и расцветом проституции. Параллельно с этими процессами отмечалось ослабление семейных связей и изменение сексуального поведения молодежи, проявлявшееся в раннем начале половой жизни, распространении нетрадиционных форм сексуального поведения наряду с почти полным отсутствием знаний о причинах и путях распространения ИППП и мерах их предупреждения. Не последнюю роль в распространении ИППП вообще, и сифилиса в частности, сыграли факторы медицинского характера: недостаточный учет числа больных сифилисом; резкое снижение выявления источников заражения и контактных лиц и разрушение системы диспансерного наблюдения за больными; распространение кабинетов анонимного лечения, в которых часто работают некомпетентные врачи, самолечение пациентов.

С 1998 г. заболеваемость сифилисом начала снижаться, темпы ее снижения за 1998 год составили 15,3%, за 1999-й — 20,5%, 2000-й — 11,5%. В целом за этот период заболеваемость сифилисом уменьшилась на 40% и составила в 2000 г. 165,3 на 100 000 населения.

В последние годы уровень заболеваемости всеми формами сифилиса всего населения в Российской Федерации имеет тенденцию к снижению и по сравнению с максимальным показателем

в 1997 г. (277,3 на 100 тыс. населения) и по настоящее время уменьшился более чем в 4 раза. В 2008 году заболеваемость сифилисом достигла 59,9 случая на 100 тыс. населения. В течение этого периода снижение показателей заболеваемости происходит достаточно равномерно, от 12 до 20% в год. Заболеваемость сифилисом детей (0—17 лет) в целом по Российской Федерации также снижается. В 2008 году данный показатель у детей (0—14 лет) составил 3,7 на 100 тыс. соответствующего населения, что на 31,5% ниже аналогичного показателя 2004 года, когда началось выполнение Подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы)». Заболеваемость врожденным сифилисом в 2008 году составила 1,2 случая на 100 тыс. детского населения, что на 33,3% ниже, чем в 2004 году. На фоне снижения заболеваемости врожденным сифилисом его удельный вес в группе детского сифилиса (0—14 лет) практически остается на одном уровне и составляет 1/3 от общего показателя заболеваемости сифилисом детей (0—14 лет).

Следует отметить, что темп снижения заболеваемости сифилисом детей (0—14 лет) в 2008 году по сравнению с 2007 годом увеличился почти в 3 раза и достиг уровня 2004—2005 годов; уровень заболеваемости врожденным сифилисом в 2008 году по отношению к предыдущему году снизился на 25%.

Это может являться благоприятным признаком по дальнейшему улучшению эпидемиологической ситуации в прогностическом плане. Однако на фоне этого снижение детского сифилиса без учета врожденного замедлилось почти в 3 раза (–3,9).

Заболеваемость сифилисом среди подростков в возрасте 15—17 лет в Российской Федерации снизилась в сравнении с 2004 годом в 1,5 раза: если в 2004 году показатель заболеваемости подростков составлял 70,2 на 100 тыс. соответствующего населения, то в 2008 году он достиг уровня 43,7.

В то же время в федеральных округах заболеваемость сифилисом распределяется неравномерно. Например, заболеваемость сифилисом в Приволжском (60,6), Сибирском (101,4) и Дальневосточном (97,8) федеральных округах в 2008 году превышала показатели заболеваемости этой инфекцией как в целом по Российской Федерации (59,9), так и аналогичные показатели Центрального (47,0), Северо-Западного (58,4), Южного (34,9) федеральных округов.

Анализ заболеваемости сифилисом по субъектам Российской Федерации позволяет выделить наиболее неблагополучные территории в отношении этой инфекции, которые определяли высокий уровень заболеваемости по соответствующим федеральным округам в 2008 году.

Так, в федеральных округах с относительно низким (ниже среднего по России) уровнем заболеваемости сифилисом есть территории, в которых уровень заболеваемости превышает средний по России показатель. Это касается таких субъектов Российской Федерации, как Курская (показатель заболеваемости 78,9 на 100 000 населения) и Смоленская (показатель заболеваемости 62,1 на 100 000 населения) области Центрального федерального округа; Калининградская (показатель заболеваемости 86,6 на 100 000 населения), Новгородская (показатель заболеваемости 86,8 на 100 000 населения), Архангельская (показатель заболеваемости 73,9 на 100 000 населения) и Вологодская (показатель заболеваемости 67,7 на 100 000 населения) области Северо-Западного федерального округа; Свердловская область (показатель заболеваемости 73,9 на 100 000 населения) Уральского федерального округа.

Наиболее сложная в эпидемиологическом плане ситуация с заболеваемостью сложилась в республиках, краях и автономных округах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Среди субъектов Российской Федерации, входящих в состав данных федеральных округов, лишь в двух (Магаданская область Дальневосточного федерального округа и Омская область

Сибирского федерального округа) уровень заболеваемости не превышает средний по России показатель числа случаев заболеваемости сифилисом на 100 000 населения и составляет соответственно 25,9 в Магаданской и 53,7 в Омской области. В остальных субъектах Российской Федерации данных федеральных округов показатели заболеваемости значительно выше, чем в среднем по России. Самыми неблагополучными по уровню заболеваемости сифилисом, по данным 2008 года, являются Республика Тыва (показатель заболеваемости — 488,4 на 100 000 населения), Республика Хакасия (показатель заболеваемости — 191,9 на 100 000 населения), Чукотский автономный округ (показатель заболеваемости — 179,1 на 100 000 населения), Еврейская автономная республика (показатель заболеваемости — 171,9 на 100 000 населения), Республика Алтай (показатель заболеваемости — 166,6 на 100 000 населения), Забайкальский край (показатель заболеваемости — 158,5 на 100 000 населения), Амурская область (показатель заболеваемости — 157,7 на 100 000 населения), Иркутская область (показатель заболеваемости — 136,4 на 100 000 населения), Республика Бурятия (показатель заболеваемости — 121,7 на 100 000 населения), Кемеровская область (показатель заболеваемости — 108,2 на 100 000 населения).

Высокий уровень заболеваемости сифилисом в этих субъектах Российской Федерации определяется, по-видимому, не только образом и условиями жизни коренного населения, бытовыми и социальными факторами, но также уровнем и качеством их медицинского обслуживания. Врачи общей практики не всегда имеют должную подготовку по вопросам диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем. Специализированная медицинская помощь часто остается малодоступной из-за большой удаленности специализированных лечебно-профилактических учреждений, профилактические и предупредительные мероприятия проводятся с опозданием и не в полном объеме.

Наряду с положительной динамикой уровня заболеваемости сифилисом отмечается ряд негативных тенденций.

В последние годы прослеживается явная тенденция к возрастанию заболеваемости населения Российской Федерации труднодиагностируемыми скрытыми и поздними формами сифилиса. Так, в 2008 году удельный вес раннего скрытого сифилиса составил 49,8% (в 2007 году — 49,7%), позднего скрытого сифилиса и неуточненного — 3,31% (в 2007 году — 2,84%) от общего числа клинических форм сифилитической инфекции. Продолжается увеличение числа зарегистрированных случаев нейросифилиса: в 2008-м по сравнению с 2007 годом число больных ранним нейросифилисом увеличилось на 28% (соответственно 271 и 212), поздним — на 12,7% (соответственно 518 и 460), а по сравнению с 2004 годом (313 случаев) число больных поздними формами нейросифилиса увеличилось на 65%.

В ряде округов Российской Федерации (Дальневосточном, Сибирском) по-прежнему остается высоким уровень заболеваемости сифилисом подростков 15—17 лет, значительно превышающий средний уровень заболеваемости не только среди подростков, но и среди всего населения Российской Федерации.

Все это свидетельствует о формировании скрытых очагов инфекции, требующих дополнительных усилий по их выявлению и санации, а также о существующих недостатках в системе как первичной профилактики сифилитической инфекции, в особенности среди социально-уязвимых групп населения (в частности подростков), так и вторичной профилактики, направленной на своевременное выявление и предупреждение распространения инфекции, что, может быть, обусловлено в первую очередь дефектами лабораторной диагностики сифилиса.

Таким образом, приведенные данные государственной статистики свидетельствуют о том, что в настоящее время в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция

к снижению заболеваемости гонореей как неосложненными, так и осложненными формами, затрагивая все группы населения (взрослые, подростки 15—17 лет и дети от 0 до 14 лет). Отмечается также снижение заболеваемости сифилитической инфекцией. Большую роль в снижении показателей заболеваемости гонореей и сифилисом на территории Российской Федерации сыграли мероприятия Подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы)», выполнявшейся под руководством ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» и направленные на развитие системы первичной профилактики ИППП и повышение качества работы лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП.

Вместе с тем приведенные выше цифры вряд ли отражают истинное положение дел с заболеваемостью гонококковой и сифилитической инфекциями в России, поскольку кроме государственных кожно-венерологических учреждений имеется большое количество различных медицинских структур, которые занимаются оказанием медицинской помощи населению, однако согласно имеющимся сведениям не всегда регистрируют больных. Важным фактором, влияющим на неполный учет больных, является также самолечение, которому способствует свободная продажа antimicrobных лекарственных препаратов в аптечных сетях.

Уровень заболеваемости гонореей и сифилисом в России значительно превышает аналогичные показатели в развитых странах Европы и США. В ряде регионов Российской Федерации (Дальний Восток, Сибирь) показатели заболеваемости как среди взрослого населения, так и среди подростков 15—17 лет, а также детей от 0 до 14 лет значительно выше, чем по стране в целом, что вызывает настороженность и необходимость анализа сложившейся ситуации. Все эти обстоятельства требуют применения дальнейших мер по снижению заболеваемости ИППП.

Растет уровень заболеваемости скрытыми поздними формами сифилитической инфекции, что может указывать на недостатки выявления больных, связанные с низким качеством лабораторной диагностики.

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

2. МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП

2.1. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТ ПО ПРОВЕДЕНИЮ МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП В 2009 ГОДУ

В 2009 году в выполнении мероприятий мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и в мониторинге изменчивости возбудителя сифилиса *T. pallidum*, кроме ГНЦД, участвовало 40 специализированных лечебно-профилактических и научных учреждений дерматовенерологического профиля, в том числе:

- из Центрального федерального округа: ГУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»; ВОУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Владимир; ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Рязанский област-

ной клинический кожно-венерологический диспансер»; ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий», ФГУЗ МСЧ № 7 ФМБА России, г. Москва; ГУЗ «Тамбовский областной кожно-венерологический диспансер»;

- *из Северо-Западного федерального округа:* ГУЗ «Архангельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи»; ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области»; ГУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», г. Санкт-Петербург; ГУ Республики Коми «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Сыктывкар;
- *из Южного федерального округа:* ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Краснодарского края; ГУЗ «Ставропольский краевой клинический кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Астраханский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Ростовской области», г. Ростов-на-Дону; ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР, г. Нальчик;
- *из Приволжского федерального округа:* ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрави»; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Уфа; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Саранск; ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Республики Татарстан, г. Казань; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Ижевск; ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Чебоксары; ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Чебоксары; ГУЗ «Оренбургский областной кожно-венерологический диспансер»; Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи, г. Пенза; ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» г. Самара; ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер»;
- *из Уральского федерального округа:* ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»; ГЛПУ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер»;
- *из Сибирского федерального округа:* ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск»; ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер»; КГУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1»; ГУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер Омской области»; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республика Тыва»; ОГУЗ «Томский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Читинский областной кожно-венерологический диспансер»;
- *из Дальневосточного федерального округа:* ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», г. Владивосток.

Для проведения работ по мониторингу антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и *T.pallidum* сотрудниками ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» проводилось обучение персонала лабораторий специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации дерматовенерологического профиля на рабочих местах методам получения, сохранения и доставки биологического материала от больных гонококковой и сифилитической

инфекцией; методам выделения гонококка и его идентификации. Обучение проводилось в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), разработанными сотрудниками ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий». Стандартные операционные процедуры размещены на сайте ГНЦД <http://www.cnikvi.ru>.

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

- получение клинического материала от больных с лабораторно подтвержденным диагнозом гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта, гонококковая инфекция верхних отделов мочеполового тракта и от больных с лабораторно подтвержденным диагнозом первичный сифилис и вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек;
- идентификация *N.gonorrhoeae* микробиологическими методами (бактериоскопия и культуральное исследование путем посева на питательные среды);
- выделение чистой культуры *N.gonorrhoeae* путем посева на питательные среды;
- заполнение микробиологического паспорта выделенного штамма *N.gonorrhoeae* с указанием социально-демографических данных больного гонореей и результатов исследования штамма *N.gonorrhoeae* микробиологическими методами;
- подтверждение обнаружения *T. pallidum* методом темнопольной микроскопии;
- заполнение микробиологического паспорта штамма *T. pallidum* с указанием социально-демографических данных больного сифилисом и результатов исследования образца биологического материала на наличие *T. pallidum* методом темнопольной микроскопии.

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

В ГНЦД осуществлялись:

- выделение полученных из регионов культур *N.gonorrhoeae* и их видовая идентификация;
- подтверждение наличия в биологическом материале, полученном от больных сифилисом, ДНК *T. pallidum* с использованием полимеразной цепной реакции;
- изучение параметров антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* микробиологическими методами;
- определение генетических маркеров резистентности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и молекулярное типирование *N.gonorrhoeae* молекулярно-генетическими методами;
- определение генетических маркеров антибиотикорезистентности *T. pallidum* с использованием современных молекулярно-биологических технологий.

В соответствии с ранее разработанными критериями включения пациентов в мероприятия мониторинга, биологический материал, содержащий *N. gonorrhoeae*, получали от пациентов мужского и женского пола в возрасте от 12 до 60 лет без тяжелой сопутствующей патологии, обратившихся в специализированные лечебно-профилактические учреждения в связи жалобами, характерными для гонококковой инфекции.

Получение материала от больных гонореей осуществлялось учреждениями-участниками в соответствии со стандартной операционной процедурой «Стандартные операционные процедуры по забору биологического материала у пациентов с подозрением на ИППП» (СОП № 002/02 ГОН, 2005 г.).

Первичная идентификация гонококка в лабораториях специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля проводилась бактериоскопическим и бактериологическим методами в соответствии со стандартными операционными процедурами «Проведение видовой идентификации возбудителя гонореи» (СОП №003/02 ГОН, СОП №004/02 ГОН, СОП №005/02 ГОН).

Выделенные культуры *N.gonorrhoeae* сохранялись в условиях низкой температуры (-20° , -40° , -80°C) и с учетом температурного режима хранения в период от 1—2 недель до 1—1,5 месяцев направлялись в ГНЦД. Мероприятия по доставке культур *N.gonorrhoeae* проводились в соответствии со стандартной операционной процедурой «Транспортировка и доставка биологического материала и выделенных культур возбудителя» (СОП №001/02 ГОН). Экспресс-доставка биологического материала и культур гонококка из всех регионов осуществлялась с соблюдением принципа «холодовой цепи».

Доставленные из лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» идентифицированные культуры *N. gonorrhoeae* помещались на длительное хранение при температуре не выше -70°C . Для хранения охарактеризованных штаммов гонококка на базе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» создана коллекция штаммов, генетического материала и биологических образцов возбудителей ИППП, полученных от больных ИППП, где происходит их сохранение в условиях строго контролируемой низкой температуры (-80°C).

В 2009 году из специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации было доставлено 1810 культур *N.gonorrhoeae*. В ГНЦД из общего числа доставленных культур было выделено 1200 культур *N.gonorrhoeae* (66,2%).

В 2009 году, несмотря на значительное расширение географической зоны мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и включение в мероприятия мониторинга новых территорий, процент выделения культур из числа доставленных в ГНЦД (66,2%) был значительно выше, чем в 2007 году (47,9%) и в 2008 году (62,8%). Этому способствовало проведение среди персонала лечебно-профилактических учреждений — участников мониторинга мероприятий по обучению стандартным методам забора биологического материала от больных гонореей, стандартным методам получения, сохранения и транспортировки культур гонококка.

При проведении мероприятий по мониторингу изменчивости возбудителя сифилиса (*T. pallidum*), в соответствии с ранее разработанными критериями включения пациентов в выполнение мероприятий мониторинга, биологический материал получали от пациентов мужского и женского пола в возрасте от 15 до 60 лет с установленным и лабораторно подтвержденным диагнозом первичного и вторичного сифилиса, не имевших тяжелой сопутствующей патологии.

Забор, хранение и доставка биологического материала, содержавшего *T. pallidum*, осуществлялись в соответствии со стандартной операционной процедурой «Сборник стандартных операционных процедур по отбору (СОП №013/01 СИФ), доставке и хранению (СОП №014/01 СИФ) образцов биологического материала, содержащего *T. pallidum*, от больных сифилисом из дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации».

Всего за 2009 год из 40 субъектов Российской Федерации было получено и исследовано 120 образцов биологического материала, содержащих *T. pallidum*. Содержавшие *T. pallidum* образцы были использованы для изучения генетических маркеров, ответственных за резистентность *T. pallidum* к антимикробным препаратам.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для работы с культурами *N.gonorrhoeae* использовались бактериоскопический и культуральный методы исследования.

Полученные из регионов культуры *N.gonorrhoeae* культивировали путем посева на селективные и неселективные питательные среды.

Для подтверждения принадлежности культуры штамма к виду *N.gonorrhoeae* проводилась видовая идентификация с применением методов, позволяющих обеспечить автоматизированный учет результатов. Для этого выделенная чистая культура штамма (скопление микробных клеток одного вида) тестировалась по биохимическим показателям с использованием коммерческих тест-панелей «Кристал нейссерия/гемофилис» (Бектон Диккинсон, США) и контрольного штамма *N.gonorrhoeae* ATCC 49226 (США) из коллекции типовых культур микроорганизмов с последующим автоматизированным учетом результатов на бактериологическом анализаторе «Кристал Авторидер» (Бектон Диккинсон, США).

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

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

- пенициллину и тетрациклину (данные антимикробные препараты не рекомендованы для лечения гонореи), однако в соответствии с общепринятой мировой практикой могут служить маркерами общего уровня антибактериальной резистентности *N. gonorrhoeae*;
- цефтриаксону (данный препарат является в настоящее время препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции и одновременно — индикатором определения устойчивости *N. gonorrhoeae* ко всей группе цефалоспоринов, поскольку между антибиотиками данной группы наблюдают значительную перекрестную резистентность — устойчивость к двум или более препаратам с единым механизмом действия; ввиду наличия перекрестной резистентности между всеми известными антибиотиками группы цефалоспоринов определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к другим антимикробным препаратам, относящимся к группе цефалоспоринов, не проводилось);
- ципрофлоксацин (является индикаторным препаратом для оценки состояния резистентности *N. gonorrhoeae* к препаратам группы фторхинолонов; в связи с тем, что для фторхинолонов характерна полная или частичная перекрестная устойчивость, резистентные к ципрофлоксацину штаммы всегда устойчивы к другим фторхинолонам; это позволяет использовать термин «устойчивость к фторхинолонам» без указания субстрата);
- спектиномицин (включен в исследование как важный альтернативный препарат для лечения гонореи);
- азитромицин (включен в исследование как один из препаратов резерва).

Определение чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам проводилось методом серийных разведений в агаре («Сборник стандартных операционных

процедур, СОП № 006/02 ГОН, 2005»). Принцип метода основан на определении минимальной концентрации антибиотика, подавляющей рост микроорганизмов (МПК).

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

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

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	≥ 1

Обработка данных, полученных в результате исследования антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* методом серийных разведений в агаре, проводилась с использованием компьютерной аналитической программы WHONET, версии 5.4, в которую включены критерии интерпретации антибиотикограмм.

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

- инсерции трех нуклеотидов в гене *penA*, приводящей к появлению аспарагина в 345-м положении полипептидной цепи, детерминирующей устойчивость к бета-лактамам;
- замены нуклеотида в гене *ponA*, вызывающей замену аминокислоты Leu в 421-м положении полипептидной цепи на аминокислоту Pro, терминирующей устойчивость к бета-лактамам;
- нуклеотидных замен в генах *gyrA* и *parC*, детерминирующих устойчивость к хинолонам;
- нуклеотидной замены в гене *mtrR*, приводящей к аминокислотной замене Gly на Asp в 45-й позиции полипептидной цепи;
- инсерции нуклеотидов insTT в положении –10 и делеции delA в положении –35 в промоторной области гена *mtrR*, детерминирующих устойчивость к бета-лактамам и другим антибактериальным препаратам;

- замены С на Т в 1192-м положении в гене *rrs* (16S РНК), детерминирующей устойчивость к спектиномицину;
- нуклеотидной замены (С2611Т) в гене *rrl* (23S РНК), детерминирующей устойчивость к макролидам;
- замены нуклеотида в гене *rpsJ*, приводящей к аминокислотной замене Val57Met (рибосомальный белок S10), детерминирующей устойчивость к тетрациклинам.

Для выявления генетических детерминант, определяющих устойчивость *N. gonorrhoeae* к бета-лактамам, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам и спектиномицину, использовались: полимеразная цепная реакция, определение нуклеотидных последовательностей генов-мишеней (секвенирование), а также метод минисеквенирования с последующей масс-спектрометрической детекцией нуклеотидных полиморфизмов фрагментов генома *N. gonorrhoeae*.

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

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

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

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

2.3.1. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ — ИСТОЧНИКОВ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, СОДЕРЖАЩЕГО *N. GONORRHOEAE* И *T. PALLIDUM*, ПО ДАННЫМ 2009 ГОДА

В 2009 году для исследования был получен биологический материал из 40 межтерриториальных центров мониторинга и ГНЦД от 1810 пациентов с установленным диагнозом гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта и гонококковая инфекция верхних отделов мочеполового тракта.

Среди пациентов было 1056 мужчин (85,0%) и 144 женщины (12,0%).

Наиболее высокие показатели заболеваемости гонококковой инфекцией были зарегистрированы у 768 (63,2% пациента), находящихся в возрасте наибольшей сексуальной активности — от 20 до 29 лет (рисунок 3).

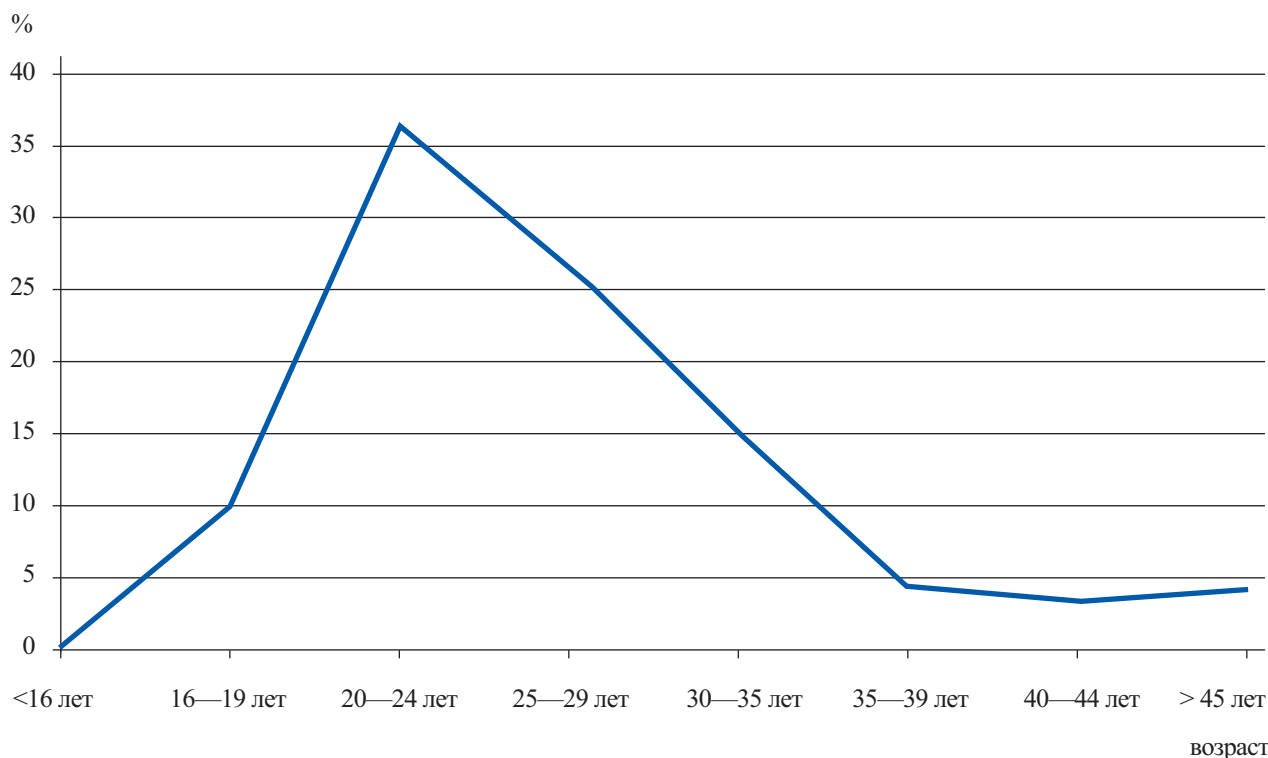


Рисунок 3. Распределение пациентов — участников мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* по возрасту

Гражданами России являлись 1 184 человек (98,7% пациента).

Большинство из обследованных пациентов относилось к европеоидной расе (1 184 человека; 98,6%), 14 человек (1,2%) — к монголоидной и 2 человека (0,2%) — к негроидной.

На миграцию за 6 месяцев до обследования указали 74 (6,2%) пациента, при этом большинство из них (52 человека, 70,6%) совершали поездки в пределах Российской Федерации, остальные осуществляли миграцию за пределы России.

Большинство пациентов (822 человека, 68,5%) имело среднее или среднее специальное образование. Пациентов с высшим и незаконченным высшим образованием было 264 человека (22%).

Среди больных гонореей преобладали лица, не имевшие постоянной работы (459 чел., 38,3%), в том числе учащиеся (13,3%), а также лица рабочих специальностей (479 чел., 39,9%). 240 человек (20%) были служащими, 10 (0,8%) — пенсионерами и 5 (0,4%) — домохозяйками.

Анализ семейного положения пациентов показал, что абсолютное большинство пациентов (900 чел., 75%) на момент обследования в браке не состояли.

Большинство пациентов (1 099 чел., 91,6%) обратились к врачу самостоятельно в связи с наличием жалоб на выделения из половых путей и дизурию, 70 (5,8%) пациентов были обследованы как половые партнеры больных гонококковой инфекцией, 8 человек (0,8%)

были выявлены при профилактическом осмотре; обстоятельства выявления остальных пациентов в сопроводительной документации к биообразцам больных гонококковой инфекцией не были указаны.

Анализ особенностей сексуального поведения пациентов показал, что большинство из них (1 188 человек; 99%) имели гетеросексуальную ориентацию; 2 человека (0, 2%) — гомосексуальную (мужчины, имеющие секс с мужчинами) и 10 человек (0,8%) — бисексуальную; 436 (36,3%) обследованных не имели постоянных половых партнеров; при этом на половые связи с двумя и более половыми партнерами в течение года указали 770 человек (80,8%); значительная часть пациентов имела половые связи с большим числом (4 и более) половых партнеров (364 человека; 30,4%).

Большинство пациентов указали на эпизодическое использование при половых контактах средств барьерной контрацепции (761 человек; 63, 4%); 218 человек (18,3%) указали, что вообще никогда не используют средства барьерной контрацепции при половых контактах, все это, несомненно, повышало риск инфицирования.

Лишь 290 (24,2%) пациентов указали в качестве источника заражения гонореей постоянного полового партнера, тогда как основную часть обследованных (905 чел., 75,4%) составили лица, зараженные в результате случайной связи, 5 человек (0,4%) указали на изнасилование в качестве причины заражения гонококковой инфекцией.

При обследовании у части пациентов (229 чел., 19,1%) регистрировались сопутствующие ИППП, в том числе: у 35 человек (15,2%) — урогенитальная хламидийная инфекция, у 137 человек (60%) — трихомониаз, у 9 (3,8 %) — сифилитическая инфекция; у 2 (1%) — генитальный герпес, у 2 — аногенитальные бородавки, у 4 (1,9%) — бактериальный вагиноз. У 9 человек (3,8%) регистрировались гепатиты В, С, у 30 (13,3%) — заболевания, ассоциированные с микоплазмами, 13 человек из общего числа обследованных (1,1%) оказались ВИЧ-инфицированными.

168 (14,0%) обследованных лиц указали на наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем. Среди перенесенных ИППП регистрировались: трихомониаз (39 чел., 23,4%), урогенитальный хламидиоз (у 17 чел., 10,4%), гонококковая инфекция (72 чел., 42,9%), сифилис (7 чел., 3,9%).

В течение последних 6 месяцев до обследования 64 (5,3%) пациента указали на прием антимикробных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний или ИППП. Среди лиц, принимавших антимикробные препараты, наиболее часто использовались цефалоспорины — у 11 (17,2%), фторхинолоны — у 9 (13,8%) пациентов, пенициллины — у 7 (10,4%) пациентов, макролиды — у 4 (6,9%) пациентов. Препараты других фармакологических групп применялись значительно реже.

В 2009 году для исследования был получен биологический материал из 40 межтерриториальных центров мониторинга и ГНЦД от 120 пациентов с установленными диагнозами первичного сифилиса и вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек.

Среди 120 больных сифилисом, от которых был получен биологический материал, содержащий бледную трепонему, было 76 мужчин (63,3%) и 44 женщины (36,7%) в возрасте от 16 до 54 лет. Наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом были зарегистрированы у 52 (44%) пациентов, находившихся в возрасте наибольшей сексуальной активности — от 20 до 29 лет (рисунок 4).

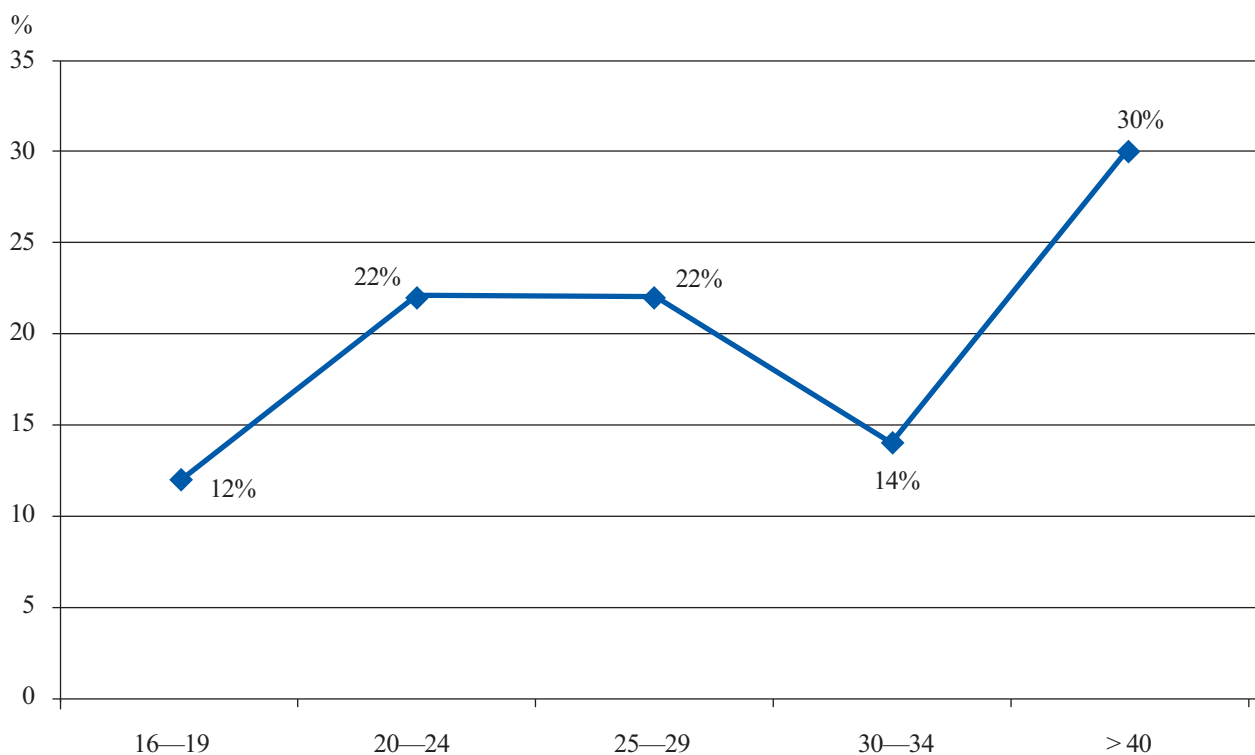


Рисунок 4. Распределение пациентов — участников мониторинга антибиотикорезистентности *T.pallidum* по возрасту

Среди больных сифилисом преобладали лица европеоидной расы — 103 (86%) человека, 17 (14%) человек были представителями монголоидной расы.

По диагнозу пациенты распределялись следующим образом: сифилис первичный был диагностирован у 61 пациента (51%), сифилис вторичный — у 59 (49%) пациентов.

Большинство пациентов (96 чел., 80%) отмечали, что источником заражения являлся житель данного субъекта Российской Федерации; 5 (4%) человек указали на жителя другого субъекта Российской Федерации. Не смогли дать сведения об источнике заражения сифилисом 19 (16%) человек.

Анализ семейного положения пациентов показал, что большинство пациентов (83 чел., 69%) на момент обследования в браке не состояли.

На злоупотребление алкоголем указали 26 (22%) больных сифилисом.

На обследование половых партнеров указали только (35%) 42 человека.

Большинство пациентов (91 чел., 76%) обратились к врачу самостоятельно, в связи с наличием жалоб, 12 (10%) человек были обследованы как половые партнеры больных сифилисом. Во время профилактического осмотра были выявлены 7 (6%) больных.

Среди обследованных не было отмечено пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. 76 (63%) больных указали на отсутствие у них ВИЧ-инфекции, остальные не смогли указать свой ВИЧ-статус.

Анализ особенностей сексуального поведения показал, что все пациенты были гетеросексуалами.

При обследовании у значительной части пациентов (110 чел., 92%) сопутствующие ИППП зарегистрированы не были. У 10 человек (8%) был выявлен трихомониаз.

Только 10 пациентов (8%) указали на наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем. Среди перенесенных ИППП регистрировались: трихомониаз (3 чел.) и гонококковая инфекция (7 чел.).

10 (8%) пациентов в течение последних 6 месяцев до обследования принимали антимикробные препараты по поводу интеркуррентных заболеваний: пенициллины — 6 человек, цефтриаксон — 2 человека, аминогликозиды — 2 человека.

Таким образом, среди пациентов с гонококковой инфекцией преобладали лица в возрасте наибольшей сексуальной активности (от 20 до 29 лет — 63,2% пациентов), относившиеся к европеоидной расе (98,6%), не состоявшие в браке (75%), преимущественно мужчины (85%). Большинство пациентов имели полное или неполное среднее или среднее специальное образование (68,5%). Большинство пациентов (99%) имело гетеросексуальную ориентацию. 75% обследованных пациентов не имели постоянных половых партнеров, 86% не состояли в браке, 80,8% указывали на половые контакты в течение последнего года с двумя и более половыми партнерами, 81,7% пациентов использовали средства барьерной контрацепции эпизодически или вообще не использовали, что повышало риск инфицирования ИППП. Большую часть обследованных (75,4%) составили пациенты, зараженные в результате случайной связи.

Среди больных сифилисом преобладали лица европеоидной расы (86%), в возрасте наибольшей сексуальной активности (от 20 до 29 лет, 44%), не состоявшие в браке, преимущественно мужчины (63,3%). У большинства пациентов (80%) источником заражения являлся житель данного субъекта Российской Федерации. Наиболее частым обстоятельством (76%) выявления сифилиса являлось самостоятельное обращение к специалисту. Только у 8% пациентов выявлены сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, 8% обследованных лиц указали на наличие в анамнезе ИППП.

2.3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ

N. GONORRHOEAE К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СРЕДИ *N. GONORRHOEAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ЦЕЛОМ И В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

2.3.2.1. Результаты изучения устойчивости *N.gonorrhoeae* к β -лактамным антибиотикам (пенициллину, цефтриаксону) в 2009 году

По данным 2009 года, среди всех исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* не чувствительными к пенициллину оказались 58,9% штаммов (рисунок 5). Из них наибольшая часть (49,3%) относилась к категории штаммов с промежуточным уровнем устойчивости. Процент резистентных штаммов составил 9,6%. Процент штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных к пенициллину, составил 41,1%.

Отмечена вариабельность показателей в отношении процента не чувствительных к пенициллину штаммов *N.gonorrhoeae* по федеральным округам: самый низкий процент нечувствительных штаммов (33,3%) был зарегистрирован в Дальневосточном федеральном округе; самый высокий (84,6%) — в Уральском федеральном округе.

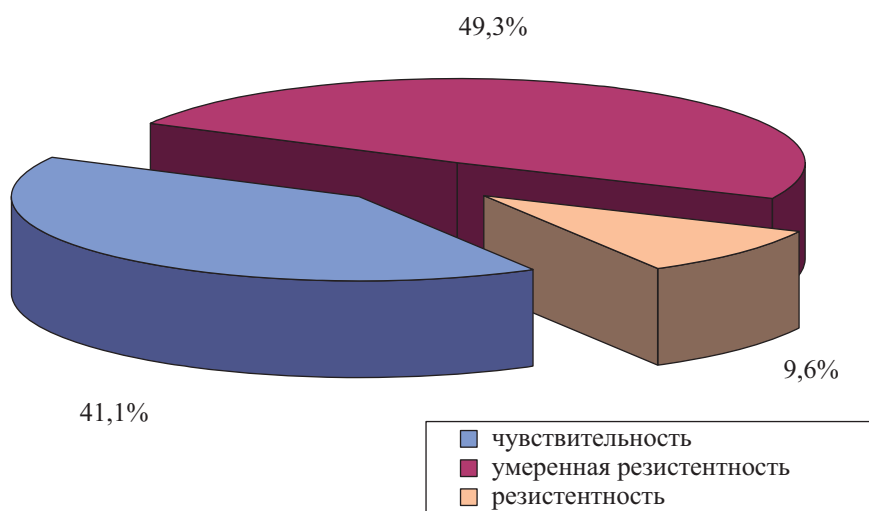


Рисунок 5. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и не чувствительных к пенициллину, в Российской Федерации в 2009 году

В 2009 году среди изученных штаммов *N.gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных по отношению к цефтриаксону. Уровень чувствительности *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Однако анализ распределения МПК цефтриаксона показал, что в 2009 году был выявлен довольно высокий процент (41%) штаммов *N.gonorrhoeae* с МПК цефтриаксона более 0,032 мкг/мл (рисунок 6).

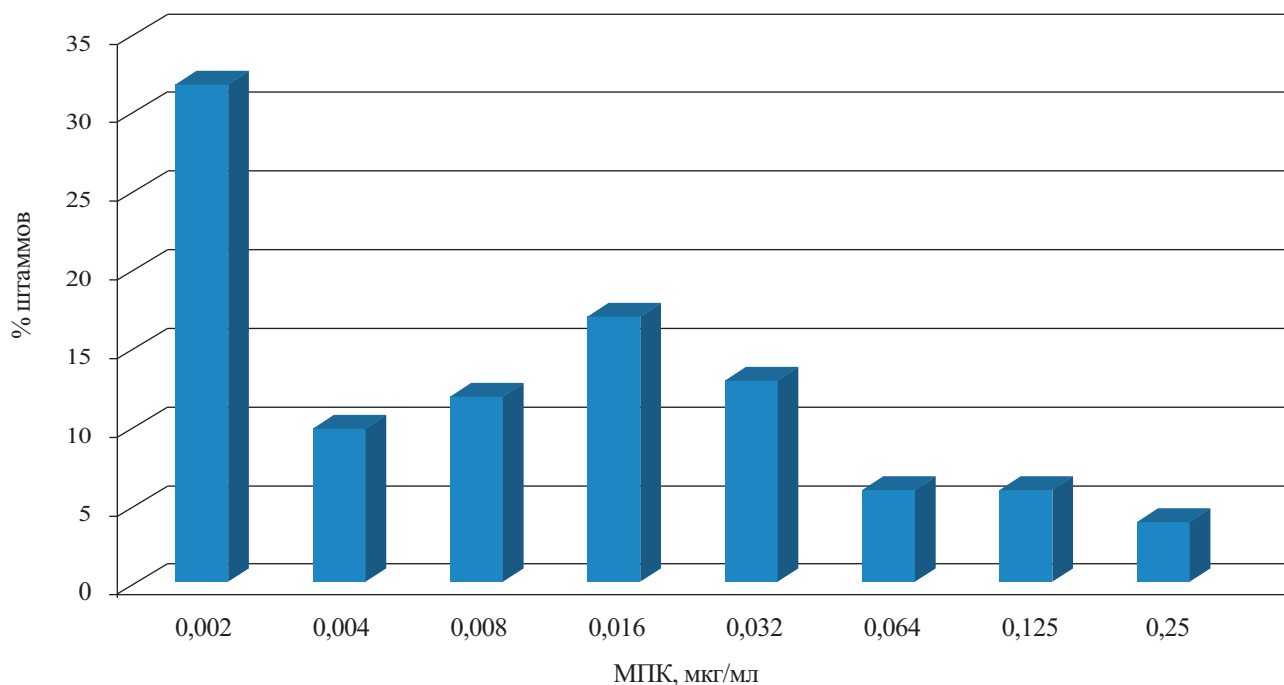


Рисунок 6. Распределение МПК цефтриаксона в период мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации в 2009 году

Полученные данные свидетельствуют о сохраняющейся тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону среди штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации.

До настоящего времени в международной практике не было выявлено случаев неудач лечения цефтриаксоном гонореи, вызванной штаммами *N.gonorrhoeae* со снижением чувствительности к антибиотику. Это позволяет рассматривать цефтриаксон как средство выбора для эмпирической терапии неосложненной гонореи. Вместе с тем данные о некотором снижении чувствительности гонококков к цефтриаксону подтверждают необходимость тщательного наблюдения за динамикой этого показателя.

Таким образом, при изучении чувствительности штаммов гонококка к бета-лактамному антибиотику — пенициллину — было установлено, что в 2009 году как в целом по Российской Федерации, так и в отдельных ее округах был выявлен значительный процент не чувствительных к пенициллину штаммов, что подтвердило нецелесообразность применения данного препарата для лечения гонококковой инфекции.

Изучение чувствительности гонококка к другому бета-лактамному антибиотику — цефтриаксону — показало отсутствие резистентности *N.gonorrhoeae* к данному препарату и подтвердило возможность его дальнейшего использования в качестве препарата выбора для лечения гонококковой инфекции. Ввиду наличия перекрестной резистентности между большинством антибиотиков группы цефалоспоринов III поколения, а также наличия клинических данных об их сопоставимой эффективности, рекомендации по применению цефтриаксона могут быть со значительной долей вероятности распространены и на некоторых других представителей этой группы. Включение в рекомендации по лечению гонореи в дополнение к цефтриаксону других цефалоспоринов для парентерального применения вряд ли целесообразно в связи с ограниченным количеством данных об их клинической эффективности. В то же время включение в рекомендации цефиксима представляется вполне обоснованным, поскольку эффективность цефиксима в отношении штаммов, чувствительных к цефтриаксону, достаточно убедительно подтверждена.

2.3.2.2. Результаты изучения устойчивости *N.gonorrhoeae* к тетрациклину в 2009 году

Результаты изучения антибиотикорезистентности гонококка к тетрациклину, полученные в 2009 году, показали, что чувствительность штаммов *N.gonorrhoeae* к данному антибиотику была низкой. Процент штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к данному антибиотику, составил 76,4% от общего числа изученных штаммов. При этом процент резистентных штаммов составил 48,3%, процент штаммов с промежуточной устойчивостью — 28,1% (n=337). Процент штаммов, чувствительных к тетрациклину, составил 23,5% (рисунок 7).

Анализ данных изучения резистентности *N.gonorrhoeae* к тетрациклину в федеральных округах Российской Федерации показал, что уровень не чувствительных к данному антимикробному препарату штаммов в отдельных округах Российской Федерации варьировал в пределах 64,3 — 100%. Самый высокий процент не чувствительных к тетрациклину штаммов *N.gonorrhoeae* (100%) зарегистрирован в Дальневосточном федеральном округе.

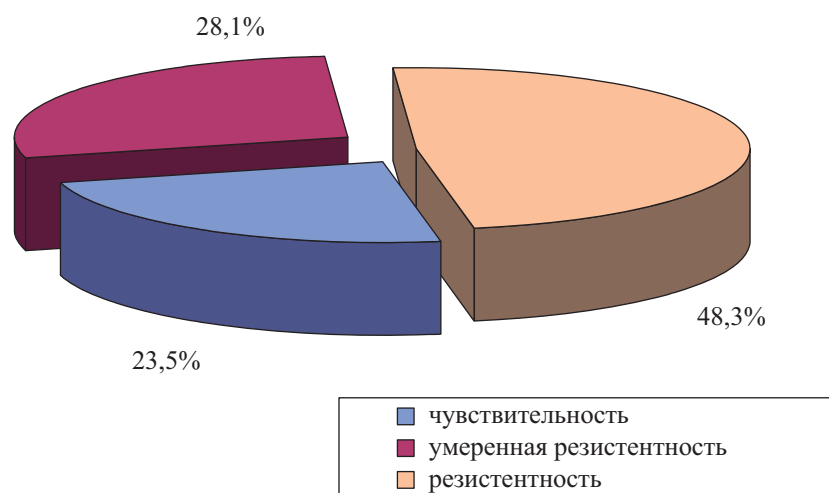


Рисунок 7. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и не чувствительных к тетрациклину, в Российской Федерации в 2009 году

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

2.3.2.3. Результаты изучения устойчивости *N.gonorrhoeae* к ципрофлоксацину в 2009 году

В результате проведения мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в 2009 году среди общего числа изученных штаммов *N.gonorrhoeae* не чувствительными к ципрофлоксацину было 45,7% штаммов (рисунок 8). Среди штаммов, не чувствительных к ципрофлоксацину, преобладали резистентные штаммы (44,4%); штаммы с промежуточным уровнем устойчивости составили всего 1,3%. Процент штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных к ципрофлоксацину, составил 54,3%.

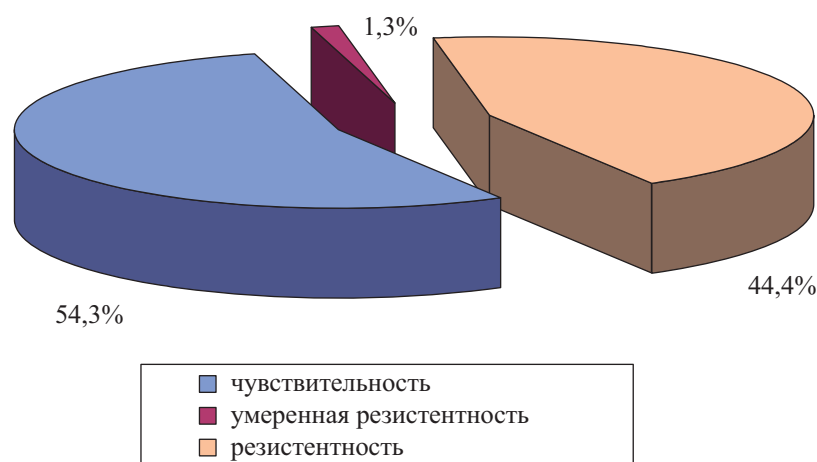


Рисунок 8. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и не чувствительных к ципрофлоксацину, в Российской Федерации в 2009 г.

Среди федеральных округов Российской Федерации наиболее высокий процент не чувствительных к данному антибиотику штаммов регистрировался в Дальневосточном федеральном округе (66,7% нечувствительных штаммов). Наиболее низкий процент нечувствительных штаммов наблюдался в Центральном (30,0%) и Северо-Западном (36,5%) федеральном округе. В остальных округах процент не чувствительных к ципрофлоксацину штаммов варьировал незначительно — в пределах 45,9 — 57,1%.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в 2009 году уровень резистентности гонококка к ципрофлоксацину как в целом по Российской Федерации, так и в ее округах являлся довольно высоким; отмечена значительная вариабельность показателей между федеральными округами. Результаты определения антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* к ципрофлоксацину, полученные в 2009 году, позволили подтвердить данные ранее рекомендации о недопустимости применения ципрофлоксацина для терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации.

2.3.2.4. Результаты изучения устойчивости *N.gonorrhoeae* к азитромицину в 2009 году

В результате мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в 2009 году общий по Российской Федерации уровень не чувствительных к азитромицину штаммов составил 13,2%. Процент резистентных штаммов составил 2,3%; процент штаммов с промежуточным уровнем устойчивости — 10,9%. Число штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных к азитромицину, составило 86,8% (рисунок 9).

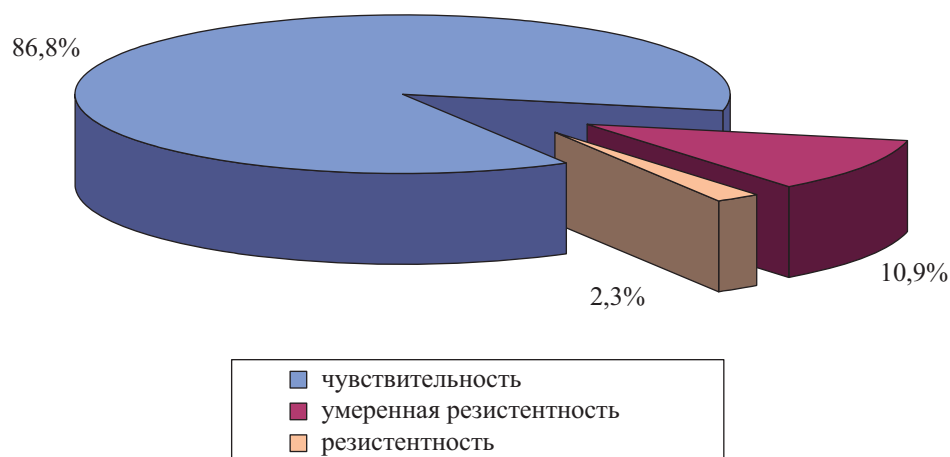


Рисунок 9. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и не чувствительных к азитромицину, в 2009 году

Между федеральными округами Российской Федерации была выявлена значительная разница в уровне чувствительных к азитромицину штаммов гонококка. Наиболее высокий процент не чувствительных к данному антимикробному препарату штаммов (33,3%) регистрировался в Дальневосточном федеральном округе. В Северо-Западном, Южном, Приволжском и Сибирском федеральных округах процент штаммов, не чувствительных к азитромицину, колебался в пределах 16,9 — 18,9%. В двух федеральных округах — Уральском и Центральном — напротив, абсолютное большинство штаммов *N.gonorrhoeae* было чувствительно к азитромицину (соответственно 100 и 98,4%). При этом в Уральском федеральном округе не чувствительных к данному препарату штаммов вообще не было зарегистрировано, а в Центральном их процент составил 1,4%.

Таким образом, проведенный анализ чувствительности изученных штаммов *N.gonorrhoeae* к азитромицину показал, что штаммы *N.gonorrhoeae*, выделенные из разных регионов Российской Федерации, стали менее чувствительными к данному препарату. Процент чувствительных штаммов не превышает 90% (86,8%).

Полученные данные позволяют заключить, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, т. к. уровень устойчивости к нему *N.gonorrhoeae* (13,2%) значительно превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробными препаратами. Применение азитромицина в Северо-Западном, Южном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах допускается только под контролем определения чувствительности *N.gonorrhoeae*.

В соответствии с полученными данными 2009 года, азитромицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — Центральном и Уральском.

2.3.2.5. Результаты изучения устойчивости *N.gonorrhoeae* к спектиномицину в 2009 году

По данным мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, в 2009 году в среднем по Российской Федерации к спектиномицину были не чувствительными 14,5% от общего числа изученных штаммов *N.gonorrhoeae*, в том числе 1,3% были резистентными, а 13,2% — умеренно резистентными. Число чувствительных к данному антибиотику штаммов составило 85,4% (рисунок 10).

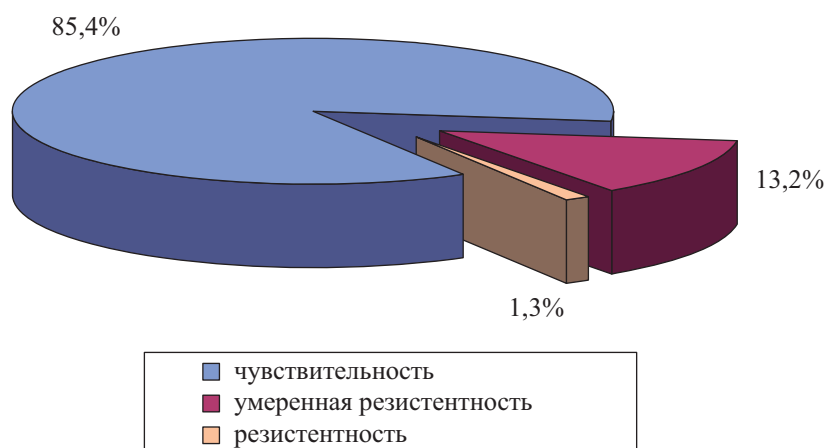


Рисунок 10. Соотношение штаммов *N.gonorrhoeae*, чувствительных и не чувствительных к спектиномицину, в 2009 году

Максимально высокий уровень резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину в 2009 году наблюдался в Северо-Западном (19,2% нечувствительных штаммов), Сибирском (17,9% нечувствительных штаммов) и Приволжском (16,9% нечувствительных штаммов) федеральных округах. В Центральном и Южном федеральных округах процент не чувствительных к спектиномицину штаммов составил соответственно 6,0% и 5,4%; и в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном — все (100%) штаммы *N.gonorrhoeae* оказались, напротив, чувствительными к данному препарату.

Таким образом, результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проведенного в 2009 году, показали, что штаммы *N.gonorrhoeae*, выделенные из разных регионов Российской Федерации, стали менее чувствительными к данному препарату. Процент чувствительных штаммов в среднем по Российской Федерации не превышает 90% (85,5%).

Полученные данные позволяют заключить, что спектиномицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, т. к. уровень устойчивости к нему *N.gonorrhoeae* (14,5%) значительно превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробными препаратами. Применять данный препарат следует только под контролем определения чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

В соответствии с полученными данными 2009 года, спектиномицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном.

Распределение нечувствительных и чувствительных штаммов *N.gonorrhoeae* по федеральным округам и по России в целом, по результатам мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* 2009 года, представлены в таблице 2 и приложении 1 к Информационному бюллетеню.

Таблица 2

Процент (%) штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к антимикробным препаратам, в федеральных округах России, 2009 год

АМП Округа	Пенициллин	Тетрациклин	Ципрофлоксацин	Спектиномицин	Цефтриаксон	Азитромицин
ЦФО	60,0	64,3	30,0	6,0	0	1,4
СЗФО	57,7	76,9	36,5	19,2	0	17,3
ЮФО	70,3	81,1	45,9	5,4	0	18,9
ПрФО	52,1	74,6	56,3	16,9	0	16,9
УрФО	84,6	92,3	53,8	0	0	0
СибФО	55,4	85,7	57,1	17,9	0	17,9
ДВФО	33,3	100,0	66,7	0	0	33,3
Всего по РФ	58,9	76,4	45,7	14,5	0	13,2

2.4. РАСПРОСТРАНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ N.GONORRHOEAE К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ЦЕЛОМ И ПО ФЕДЕРАЛЬНЫМ ОКРУГАМ В 2005—2009 ГГ. И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Динамика распространения штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к антимикробным препаратам, в Российской Федерации за период 2005—2009 гг. приведена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика распространения штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к антимикробным препаратам, в Российской Федерации за период 2005—2009 гг. (%)

Антимикробные препараты	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Пенициллин	78,4	74,8	72,4	80,4	56,9
Тетрациклин	65,2	74,5	67,2	85,1	76,4
Ципрофлоксацин	49,4	51,5	55,1	53,9	45,7
Спектиномицин	1,4	7,9	4,5	8,5	14,5
Цефтриаксон	0	0	0	0	0
Азитромицин	—	—	1,3	5,5	13,2

Примечание. Прочерк «—» означает, что исследование не проводилось.

Начиная с 2005 года, мониторинг антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, охватывает все семь федеральных округов России. В 2005 году чувствительность *N.gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, цефтриаксону и спектиномицину была определена у 509 штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных из 24 регионов Российской Федерации, в 2006 году — у 521 штамма, полученного из 36 регионов, в 2007 году — у 660 штаммов, полученных их 36 регионов, в 2008 году — у 900 штаммов, полученных из 30 регионов и в 2009 году — у 1200 штаммов, полученных из 40 регионов.

Анализ результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в субъектах Российской Федерации, проведенный с 2005 по 2009 годы, показал наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N.gonorrhoeae* к пенициллину (в 2005 году — 78,4%, в 2006 году — 74,8%, в 2007 году — 72,4%, в 2008 году — 80,4%, в 2009 году — 58,9%). При этом в период с 2005 по 2007 гг. отмечалась слабо выраженная тенденция к снижению процента штаммов, не чувствительных к пенициллину (с 78,4% в 2005 году до 72,4% в 2007 году); в 2008 году число штаммов, не чувствительных к пенициллину, увеличилось до 80,4%; в 2009 году — уменьшилось до 58,9%. Некоторая вариабельность показателей, отражающих процент не чувствительных к пенициллину штаммов *N.gonorrhoeae*, может быть обусловлена включением в программу мониторинга новых регионов Российской Федерации с отличающейся практикой применения препаратов пенициллина для лечения инфекций, передаваемых половым путем, в том числе гонококковой инфекции. Часть из этих регионов продолжает использовать пенициллин для лечения гонореи, что способствует сохранению высокого уровня устойчивости *N.gonorrhoeae* к пенициллину; другие регионы, в соответствии с рекомендациями ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», прекратили применение данного препарата для лечения гонококковой инфекции, что является фактором, способствующим снижению резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину.

Результаты анализа антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в субъектах Российской Федерации в 2005 — 2009 годах показали также наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N.gonorrhoeae* к тетрациклину (в 2005 году — 65,2%, в 2006 году — 74,5%, в 2007 году — 67,2%, в 2008 году — 85,1%, в 2009 году — 76,4%) и ципрофлоксацину (в 2005 году — 49,4%, в 2006 году — 51,5%, в 2007 году — 55,1%, в 2008 году — 53,9%, в 2009 году — 45,7%).

Наличие высокого процента штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину, является основанием для рекомендаций о нецелесообразности применения данных препаратов для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, т. к. уровень чувствительности к ним *N.gonorrhoeae* существенно (в десятки раз) ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проведенного в 2005 — 2009 годах, показали, что в последние годы отмечается существенное возрастание числа штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину. Так, если в 2005 году процент не чувствительных к спектиномицину штаммов *N.gonorrhoeae* составил всего 1,4% и был обусловлен умеренно-резистентными к данному препарату штаммами, то в 2006 году не чувствительными к спектиномицину были уже 7,9% штаммов *N.gonorrhoeae*. В 2007 году процент не чувствительных к спектиномицину штаммов *N.gonorrhoeae* составил 4,5%; в 2008 году — 8,5% и в 2009 году — уже 14,5%.

В ряде федеральных округов Российской Федерации (Северо-Западном, Сибирском и Приволжском), по данным мониторинга 2009 года, процент штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину, был выше, чем в среднем по Российской Федерации, и колебался в пределах 16,9% — 19,2%. В Центральном и Южном федеральных округах процент не чувствительных к спектиномицину штаммов составил соответственно 6,0% и 5,4%; и только в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном — все (100%) штаммы *N.gonorrhoeae* оказались, напротив, чувствительными к данному препарату.

Полученные данные позволили сделать заключение о том, что спектиномицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N.gonorrhoeae* (14,5%) значительно превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробными препаратами. Вместе с тем, в соответствии с результатами мониторинга 2009 года, спектиномицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном.

Изучение чувствительности гонококка к азитромицину в рамках мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* проводится с 2008 года. В 2008 году процент не чувствительных к азитромицину штаммов в среднем по Российской Федерации составил 5,5%; процент чувствительных к азитромицину штаммов составил соответственно 94,5%. Полученные данные позволили сделать заключение, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N.gonorrhoeae* превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробным препаратом. Вместе с тем существенные различия в распространении не чувствительных к азитромицину штаммов по округам Российской Федерации позволили дать дифференцированные рекомендации по применению данного препарата для лечения гонококковой инфекции. Поскольку в двух округах Российской Федерации (Уральском и Сибирском) все (100%) штаммы *N.gonorrhoeae* оказались чувствительными к данному препарату, было рекомендовано применять азитромицин для лечения гонококковой инфекции в Уральском и Сибирском федеральных округах, в остальных же округах Российской Федерации осуществлять лечение гонореи азитромицином только под контролем определения чувствительности к нему *N.gonorrhoeae*.

Данные мониторинга антибиотикорезистентности 2009 года показали значительный рост числа штаммов, не чувствительных к азитромицину (13,2%; в сравнении с 2008 годом — рост на 7,7%). Полученные данные позволяют заключить, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N.gonorrhoeae* (13,2%) *значительно* превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробными препаратами.

В соответствии с полученными данными 2009 года азитромицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — в Уральском и Центральном, в которых отмечена высокая чувствительность *N.gonorrhoeae* к азитромицину (100%).

На протяжении всего периода наблюдения среди изученных штаммов *N.gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных к препарату группы цефалоспоринов — цефтриаксону. Уровень чувствительности *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Отмеченные наблюдения показали, что на настоящий момент препаратом выбора гонококковой инфекции в Российской Федера-

ции является цефтриаксон, к которому сохраняли чувствительность 100% штаммов гонококка, полученных из всех федеральных округов.

Вместе с тем на протяжении последних лет мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* отмечается явная тенденция к формированию устойчивости к цефтриаксону среди гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации. Так, в частности, в 2007 г. — у 6,4%, в 2008 г. — у 6,0%, в 2009 г. — у 41% штаммов *N.gonorrhoeae* МПК цефтриаксона превосходила значение 0,032 мкг/мл. Это может свидетельствовать о начале формирования микробиологической устойчивости *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону.

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего контроля над распространением резистентности к цефтриаксону среди гонококков на территории Российской Федерации и расшифровки формирующихся молекулярных механизмов устойчивости к данному антимикробному препарату.

Рекомендации по применению антимикробных препаратов для лечения гонококковой инфекции по итогам мониторинга антибиотикорезистентности гонококка в Российской Федерации 2009 года представлены в таблице 4.

Таблица 4

Препараты, рекомендованные для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации (на основании данных мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* 2009 г.)

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

Примечание. Применение спектиномицина в Центральном, Северо-Западном, Южном, Приволжском и Сибирском федеральных округах и азитромицина в Северо-Западном, Южном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах допускается только под контролем определения чувствительности *N.gonorrhoeae*.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности гонококка в Российской Федерации изложены в информационных бюллетенях за 2004 — 2008 годы.

2.5. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ УСТОЙЧИВОСТИ *N.GONORRHOEAE* К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ, ФТОРХИНОЛОНАМ, ТЕТРАЦИКЛИНАМ, МАКРОЛИДАМ И СПЕКТИНОМИЦИНУ В 2009 ГОДУ И ПО СРАВНЕНИЮ С 2005—2008 ГГ.

В 2009 году в рамках развития системы мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* был изучен нуклеотидный полиморфизм *Por*-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериаль-

ной клетки, и вновь выявлена гетерогенность выделенных штаммов *N.gonorrhoeae* с преобладанием среди них штаммов, относившихся к РІВ-серовару (91,0% штаммов), ассоциированному с резистентностью к антимикробным препаратам, над штаммами, относившимися к РІА–серовару (9,0%) (рисунок 11).

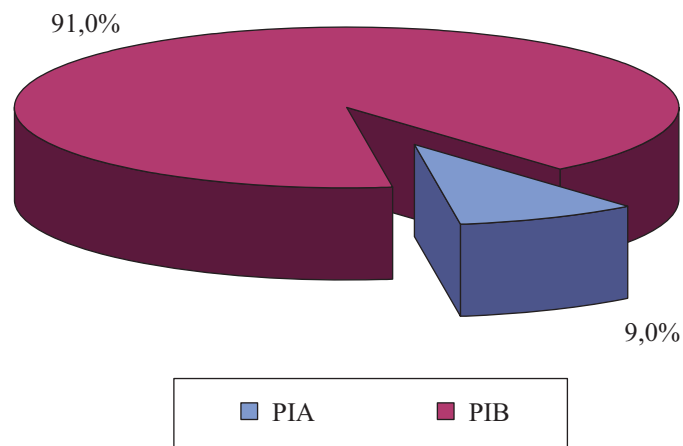


Рисунок 11. Распределение Рог-типов *N.gonorrhoeae* в российской популяции гонококков в 2009 году

Среди штаммов *N.gonorrhoeae*, относившихся к РІВ-серовару, преобладали РІВ2 (45%) и РІВ3 (43%) — серотипы; в сероваре РІА доминировали серотипы РІА 6 (52%) и РІА 10 (32%).

По данным 2009 года, идентификация генов, ответственных за развитие плазмидных и хромосомных механизмов резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину, показала наличие плазмидных механизмов устойчивости к пенициллину (ген *bla*) — у 2,4% штаммов, наличие плазмидной детерминанты устойчивости к тетрациклину — *tetM* у 1,5% штаммов (таблица 5).

Таблица 5

Частота распространения генетических детерминант устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам (Российская Федерация, 2009 год)

№ п/п	Группы антимикробных препаратов	Наличие гена или мутации в гене	Процент штаммов, несущих ген или мутацию	Процент диких штаммов
1.	Пенициллин	<i>bla</i> <i>pon A</i> <i>pen A</i>	2,4 55,0 61,0	97,6 45,0 39,0
2.	Тетрациклин	<i>tet M</i> <i>rpsJ</i> ,	1,5 71,0	98,5 29,0
3.	Ципрофлоксацин	<i>gyr A</i> <i>par C</i>	51,0 45,3	49,0 54,7
4.	Спектиномицин	<i>rrs</i>	4,3	95,7
5.	Азитромицин	<i>rr1</i>	2,3	97,7

По данным 2009 года, устойчивость к пенициллинам и тетрациклинам у штаммов *N.gonorrhoeae* обуславливалась преимущественно хромосомными механизмами.

У 55,0% исследованных штаммов *N.gonorrhoeae* была обнаружена замена нуклеотида в гене *ponA*, вызывающая замену аминокислоты Leu в 421-м положении полипептидной цепи, на аминокислоту Pro, детерминирующую устойчивость к бета-лактамам.

У 61,0% штаммов *N. gonorrhoeae* была выявлена инсерция трех нуклеотидов в гене *penA*, приводящая к появлению аспарагина в 345-м положении полипептидной цепи, детерминирующей устойчивость к бета-лактамам.

У 71,0% штаммов *N. gonorrhoeae* отмечена замена нуклеотида в гене *rpsJ*, приводящая к аминокислотной замене Val57Met (рибосомальный белок S10), детерминирующей устойчивость к тетрациклинам.

Перечисленные хромосомные механизмы резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину при этом преобладали над плазмидными детерминантами резистентности (наличие гена *bla* — у 2,4% штаммов *N.gonorrhoeae*; наличие гена *tet M-* у 1,5% штаммов *N.gonorrhoeae*).

Изучение молекулярной структуры локусов генома *N. gonorrhoeae*, ответственных за формирование резистентности к фторхинолонам, показало наличие нуклеотидных замен в генах *gyrA* и *parC*, детерминирующих устойчивость к фторхинолонам, в том числе в гене *gyrA* — у 51,0% штаммов, в гене *parC* — у 45,3% штаммов.

У 79% штаммов *N.gonorrhoeae* были обнаружены мутации в гене *mtr* и промоторной области гена *mtrR*, ответственном за активный выброс — эффлюкс — антимикробных препаратов (прежде всего, тетрациклинов и фторхинолонов) из клеток микроорганизмов. При этом было установлено:

- наличие нуклеотидной замены в гене *mtrR*, приводящей к аминокислотной замене Gly на Asp в 45-й позиции полипептидной цепи;
- наличие инсерции нуклеотидов insTT в положении –10 и делеция delA в положении –35 в промоторной области гена *mtrR*.

Мутация в гене *rrs* *N. gonorrhoeae* — замена C на T в 1 192 положении в гене *rrs* (16S РНК), детерминирующая устойчивость к спектиномицину, выявлена не во всех штаммах *N.gonorrhoeae*, демонстрирующих снижение чувствительности к этому антибиотику (лишь у 4,3% штаммов). Отмеченный факт свидетельствует о необходимости детального анализа механизмов действия спектиномицина и поиска новых механизмов устойчивости.

У 2, 3% штаммов *N.gonorrhoeae* была обнаружена мутация в гене *rrl* (нуклеотидная замена (C2611T) в гене *rrl* (23S РНК), детерминирующая устойчивость *N.gonorrhoeae* к макролидам.

Таким образом, по результатам исследований, проведенных в 2009 году с использованием молекулярно-генетических методов:

- подтверждена генетическая гетерогенность штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации с преобладанием серовара P1B (у 91% штаммов), ассоциированного с развитием мультирезистентности к АМП;
- выявлено преобладание хромосомных механизмов развития резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину (мутация в гене *ponA* — у 55,0% штаммов; мутация в гене *penA* — у 61,0%, мутация в гене *rpsJ* — у 71,0% штаммов);
- установлена высокая частота появления мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости к фторхинолонам (в гене *gyrA* — у 51,0 % штаммов, в гене *parC* — у 45,3% штам-

мов), и за эффлюкс антибиотиков из бактериальной клетки (частота мутаций в гене *mtr* и промоторной области гена *mtr* — у 79% штаммов);

- у 4,3% штаммов *N.gonorrhoeae* выявлен известный механизм резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину (мутация в гене *rrs*), что свидетельствует о необходимости поиска новых механизмов устойчивости данного препарата;
- у 2,3% штаммов установлена мутация в гене *rrI*, ответственная за развитие устойчивости *N.gonorrhoeae* к макролидам.

Сравнительный анализ результатов изучения штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных из субъектов Российской Федерации на протяжении 2005—2009 гг., молекулярно-генетическими методами, показал следующее.

При изучении нуклеотидного полиморфизма *Por*-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки, установлено, что среди штаммов *N.gonorrhoeae*, распространенных на территории России, преобладают штаммы с РІВ-сероваром, связанные с формированием резистентности к антибиотикам. Высокий уровень распространения таких штаммов *N.gonorrhoeae* регистрировался в течение всего периода наблюдения и продолжает регистрироваться в настоящее время. В 2005 году число штаммов, относящихся к РІВ-серовару, составило 93,0%, в 2006 году — 96,7%, в 2007 году — 89,2%, в 2008 году — 90,2%, в 2009 году — 91,0%. Наличие широкого распространения среди изучавшихся штаммов, относящихся к РІВ-серовару, свидетельствует о высоком уровне антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации и соответствует данным определения чувствительности *N.gonorrhoeae* к АМП, полученным микробиологическими методами. Четких географических закономерностей распространения отдельных серотипов и сероваров *N.gonorrhoeae*, изученных методом ро-типирования, выявить не удалось.

В результате изучения нуклеотидного полиморфизма штаммов *N.gonorrhoeae* в 2005—2009 годах было установлено наличие генетических маркеров резистентности, ответственных за формирование устойчивости к пенициллинам (наличие мутации в генах *ponA*, *penA*, наличие гена *bla*), тетрациклинам (наличие мутации в гене *rpsJ*, наличие гена *tetM*), фторхинолонам (наличие мутаций в генах *gyrA*, *parC*), спектиномицину (наличие мутации в гене *rrs*), а в 2009 году — также к азитромицину (наличие мутации в гене *rrI*), что соответствовало полученным микробиологическим результатам.

На протяжении 2005—2009 годов на территории Российской Федерации отмечено преобладание хромосомных механизмов развития резистентности к пенициллину и тетрациклину над плазмидными, о чем свидетельствовал высокий процент мутаций в генах, ответственных за развитие резистентности к данным видам АМП: (в гене *ponA* — на уровне 65—81%, в гене *penA* — на уровне 53—70,6%) в сравнении с плазмидными механизмами резистентности (наличие плазмидных генов *bla* — у 1,0—5,3% штаммов, генов *tetM* — у 1,3—3,0% штаммов (таблица 6).

**Частота распространения генетических детерминант устойчивости
N. gonorrhoeae к антимикробным препаратам
(Российская Федерация, 2007—2009 годы)**

№ п/п	Антимикробные препараты	Наличие гена или мутации в гене	Процент штаммов, несущих ген или мутацию в гене				
			2005	2006	2007	2008	2009
1	Пенициллин	<i>bla</i>	5,0	2,9	1,0	5,3	2,4
		<i>ponA</i>	76,0	69,0	65,0	81,0	55,0
		<i>penA</i>	76,0	82,4	53,0	70,7	61,0
2	Тетрациклин	<i>tetM</i>	0,3	2,7	1,3	3,0	1,5
		<i>rpsJ</i>	83,0	73,5	58,5	67,0	71,0
3	Ципрофлоксацин	<i>gyrA</i>	53,0	49,1	42,3	72,9	51,0
		<i>parC</i>	47,0	37,9	30,7	69,3	45,3
4	Спектиномицин	<i>rrs</i>	—	3,8	0	3,1	4,3
5.	Азитромицин	<i>rrI</i>	—	—	0	0	2,3

В период мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* 2005—2009 годов отмечен относительно стабильный уровень распространения «мутантных» штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к антимикробным препаратам группы фторхинолонов (с колебаниями числа штаммов с мутациями в гене *gyrA* с 42,3% до 72,9%, в гене *parC* с 30,7% до 69,3%).

Отмечено появление штаммов, резистентных к спектиномицину и азитромицину.

Таким образом, в результате изучения штаммов *N. gonorrhoeae* молекулярно-генетическими методами на протяжении 2005—2009 гг.:

- установлена генетическая гетерогенность *N. gonorrhoeae* с преобладанием штаммов, относящихся к РІВ-серовару, ассоциированному с антибиотикорезистентностью;
- определены маркеры устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам: пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и спектиномицину;
- установлено преобладание хромосомных механизмов устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину над плазмидными;
- отмечено появление штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к спектиномицину и азитромицину.

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

2.6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ УСТОЙЧИВОСТИ *T. PALLIDUM* К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ, ТЕТРАЦИКЛИНАМ, МАКРОЛИДАМ В 2009 ГОДУ И ПО СРАВНЕНИЮ С 2006—2008 гг. И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В 2009 году получило дальнейшее развитие направление работ по мониторингу изменчивости возбудителя сифилиса — *T.pallidum*.

С использованием ранее разработанного комплекса молекулярно-генетических методов был проанализирован биологический материал, содержащий бледную трепонему: было исследовано 120 клинических изолятов, содержавших бледную трепонему, полученных из 40 специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля, в том числе:

- из Центрального федерального округа: ГУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»; ВОУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Владимир; ГУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер»; ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий», ФГУЗ МСЧ № 7 ФМБА России, г. Москва; ГУЗ «Тамбовский областной кожно-венерологический диспансер»;
- из Северо-Западного федерального округа: ГУЗ «Архангельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи»; ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Псковской области»; ГУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», г. Санкт-Петербург; ГУ Республики Коми «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Сыктывкар;
- из Южного федерального округа: ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Краснодарского края; ГУЗ «Ставропольский краевой клинический кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Астраханский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер Ростовской области», г. Ростов-на-Дону; ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР, г. Нальчик;
- из Приволжского федерального округа: ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрави»; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Уфа; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Саранск; ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Республики Татарстан, г. Казань; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», г. Ижевск; ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Чебоксары; ГУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Чебоксары; ГУЗ «Оренбургский областной кожно-венерологический диспансер»; «Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи», г. Пенза; ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Самара; ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер»;
- из Уральского федерального округа: ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»; ГЛПУ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер»;

- из Сибирского федерального округа: ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск»; ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер»; КГУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1»; ГУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер Омской области»; ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республика Тыва»; ОГУЗ «Томский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Читинский областной кожно-венерологический диспансер»;
- из Дальневосточного федерального округа: ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», г. Владивосток.

В образцах биологического материала, содержавших *T.pallidum*, проводилось исследование генетических маркеров резистентности *T.pallidum* к β -лактамным антибиотикам — пенициллину, цефтриаксону (ген *tromp1*), тетрациклинам — тетрациклину, доксициклину (ген *tetB*) и макролидам — эритромицину, азитромицину (ген, кодирующий *23S rRNA*).

В результате проведенных в 2009 году исследований в образцах биологического материала содержащих бледную трепонему, не было выявлено генетических маркеров резистентности *T.pallidum* к β -лактамным антибиотикам (пенициллин, цефтриаксон) и макролидам. Процент «диких» штаммов, не несущих мутаций в гене *tromp* и в гене, кодирующем *23S rRNA A*, составил 100%. Вместе с тем в результате мониторинга антибиотикорезистентности *T.pallidum* в 2009 году были выявлены штаммы, резистентные к тетрациклинам. У 67% штаммов *T.pallidum* был обнаружен ген *tetB*, детерминирующий активное выведение тетрациклинов из клетки микроорганизма (таблица 7).

Таблица 7

Частота распространения генетических детерминант устойчивости *T.pallidum* к антимикробным препаратам, % (Российская Федерация, 2009 год)

№ п/п	Группы антимикробных препаратов	Наличие гена или мутации в гене	Процент штаммов, несущих ген или мутацию	Процент «диких» штаммов
1.	β -лактамные антибиотики	<i>tromp</i>	0,0	100,0
2.	Тетрациклин	<i>tetB</i>	67,0	33,0
3.	Макролиды	<i>23s RNA</i>	0,0	100,0

Таким образом, результаты исследований по определению генетических маркеров резистентности бледной трепонемы к β -лактамным антибиотикам (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклинам и макролидам, проводившиеся в течение 2006—2009 гг. с использованием образцов биологического материала, полученных от больных сифилисом из разных федеральных округов Российской Федерации, позволяют заключить, что на настоящий момент в Российской Федерации отсутствует устойчивость возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — к β -лактамным антибиотикам (пенициллин, цефтриаксон) и макролидам. Это дает основание рекомендовать β -лактамные антибиотики (пенициллин, цефтриаксон) и макролиды для терапии сифилиса в Российской Федерации.

Тетрациклин в настоящее время является одним из резервных препаратов для лечения сифилиса (в соответствии с Методическими указаниями «Лечение и профилактика сифилиса» № 98/273, Протоколом ведения больных «Сифилис», утвержденным Приказом № 327 МЗ РФ

от 25 июля 2003 г. и Клиническими рекомендациями «Дерматовенерология 2006—2009 гг.», изданными Российским обществом дерматовенерологов). Однако выявленный в настоящем исследовании высокий (67%) уровень резистентности *T.pallidum* к тетрациклину является обоснованием для исключения данного АМП для лечения сифилиса на территории Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2009 году ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» проводились исследования по изучению резистентности к антимикробным препаратам возбудителя гонококковой инфекции — *N.gonorrhoeae* и возбудителя сифилиса — *T.pallidum* с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов.

В выполнении мероприятий мониторинга антибиотикорезистентности гонококка, кроме ФГУ «ГНЦУД Росмедтехнологий», участвовали 40 специализированных лечебно-профилактических и научных учреждений дерматовенерологического профиля из 7 федеральных округов Российской Федерации; те же учреждения принимали участие в мониторинге изменчивости возбудителя сифилиса — *T.pallidum*.

В 2009 году, несмотря на значительное расширение географической зоны мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и включение в мероприятия мониторинга новых территорий, процент выделения культур *N.gonorrhoeae* из числа доставленных в ГНЦД в 2009 году (66,2%) был значительно выше, чем в 2007 году (47,9%) и в 2008 году (62,8%). Этому способствовало проведение среди персонала лечебно-профилактических учреждений — участников мониторинга мероприятий по обучению стандартным методам забора клинического материала от больных гонореей, стандартным методам получения, сохранения и транспортировки культур гонококка.

Для проведения исследований изменчивости возбудителя сифилиса из 40 учреждений, участвовавших в выполнении данного раздела программы, от больных ранними формами сифилиса (первичным и вторичным) было получено 40 клинических изолятов, содержащих патогенную бледную трепонему.

В 2009 году в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» определялась чувствительность выделенных штаммов *N.gonorrhoeae* к шести антимикробным препаратам: пенициллину, тетрациклину, цiproфлоксацину, цефтриаксону, спектиномицину и азитромицину. Ввиду наличия перекрестной резистентности между антибиотиками группы цефалоспоринов и фторхинолонов определение чувствительности *N.gonorrhoeae* к другим представителям данных групп антимикробных препаратов не проводилось.

Изучение чувствительности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам осуществляли методом серийных разведений в агаре с использованием комплекса стандартных операционных процедур (СОПов) и в соответствии с критериями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) — Института клинических и лабораторных стандартов, США. Для интерпретации результатов определения чувствительности *N.gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, цiproфлоксацину, спектиномицину и цефтриаксону использовали критерии CLSI; для интерпретации результатов определения чувствительности *N.gonorrhoeae* к азитромицину — критерии EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) — Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам.

При изучении чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к бета-лактамам — пенициллину и цефтриаксону было установлено, что как в целом по Российской Федерации, так и в отдельных ее округах в 2009 году выявлен значительный процент (58,9%) нечувствительных к пенициллину штаммов *N.gonorrhoeae*. Самый высокий (84,6%) процент нечувствительных штаммов был зарегистрирован в Уральском федеральном округе, самый низкий (33,3%) — в Дальневосточном федеральном округе. Наличие значительного процента нечувствительных к пенициллину штаммов еще раз подтвердило нецелесообразность применения данного препарата для лечения гонококковой инфекции на территории Российской Федерации, так как уровень чувствительности к нему *N. gonorrhoeae* был существенно (во много раз) ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Изучение чувствительности гонококка к цефтриаксону показало отсутствие резистентности *N.gonorrhoeae* к данному препарату и, следовательно, ко всей группе цефалоспоринов, что подтвердило возможность его дальнейшего использования в качестве препарата выбора для лечения гонококковой инфекции. Рекомендации по применению цефтриаксона могут со значительной долей вероятности быть распространены и на некоторых других представителей этой группы ввиду наличия перекрестной резистентности между большинством антибиотиков группы цефалоспоринов III поколения, а также наличия клинических данных об их сопоставимой эффективности. Включение в рекомендации по лечению гонореи в дополнение к цефтриаксону других цефалоспоринов для парентерального применения вряд ли целесообразно в связи с ограниченным количеством данных об их клинической эффективности. В то же время включение в рекомендации цефиксима представляется вполне обоснованным, поскольку эффективность цефиксима в отношении штаммов, чувствительных к цефтриаксону, достаточно убедительно подтверждена.

Вместе с тем анализ распределения МПК цефтриаксона показал, что в 2009 году был выявлен довольно высокий процент (41%) штаммов *N.gonorrhoeae* с МПК цефтриаксона более 0,032 мкг/мл. Полученные данные свидетельствуют о сохраняющейся тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону среди штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации. Данные о некотором снижении чувствительности гонококков к цефтриаксону подтверждают необходимость тщательного наблюдения за динамикой этого показателя.

Результаты изучения чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae* к тетрациклину позволили установить высокий процент (76,4%) нечувствительных к данному препарату штаммов *N. gonorrhoeae*; уровень нечувствительных к данному антимикробному препарату штаммов в отдельных округах Российской Федерации варьировал в пределах 64,3 — 100%. Самый высокий процент нечувствительных к тетрациклину штаммов *N.gonorrhoeae* (100%) зарегистрирован в Дальневосточном федеральном округе. Полученные данные позволили подтвердить рекомендации о нецелесообразности применения тетрациклина для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, так как уровень чувствительности к нему *N. gonorrhoeae* был существенно ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Проведенные исследования показали, что в 2009 году уровень резистентности *N.gonorrhoeae* к ципрофлоксацину являлся довольно высоким; процент нечувствительных к ципрофлоксацину штаммов в среднем по Российской Федерации составил 45,7%. Отмечена значительная вариабельность показателей между федеральными округами. Наиболее высокий процент нечувствительных к данному антибиотику штаммов регистрировался в Дальневосточном федеральном округе (66,7% нечувствительных штаммов). Наиболее низкий процент нечувствительных штаммов наблюдался в Центральном (30,0%) и Северо-Западном (36,5%)

федеральном округе. Результаты определения антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* к ципрофлоксацину, полученные в 2009 году, позволили подтвердить данные ранее рекомендации о недопустимости применения ципрофлоксацина для терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации, так как уровень чувствительности к нему *N. gonorrhoeae* был существенно ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Анализ чувствительности изученных штаммов *N. gonorrhoeae* к азитромицину показал, что штаммы *N. gonorrhoeae*, выделенные из разных регионов Российской Федерации, стали менее чувствительными к данному препарату. При этом процент чувствительных к азитромицину штаммов в среднем по Российской Федерации не превышал 90% (86,8%); процент нечувствительных штаммов составил 13,2%. Наиболее высокий процент не чувствительных к данному антимикробному препарату штаммов (33,3%) регистрировался в Дальневосточном федеральных округах. В Северо-Западном, Южном, Приволжском и Сибирском федеральных округах процент штаммов, не чувствительных к азитромицину, колебался в пределах 16,9—18,9%. В двух федеральных округах — Уральском и Центральном, напротив, абсолютное большинство штаммов *N. gonorrhoeae* было чувствительно к азитромицину (соответственно 100 и 98,4%). При этом в Уральском федеральном округе не чувствительных к данному препарату штаммов вообще не было зарегистрировано (100% чувствительных штаммов), а в Центральном федеральном округе процент не чувствительных к данному препарату штаммов составил всего 1,4% (процент чувствительных штаммов составил соответственно 98,6%).

Полученные данные позволяют заключить, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* (13,2%) значительно превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококковой инфекции антимикробными препаратами. Применение азитромицина в Северо-Западном, Южном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах допускается только под контролем определения чувствительности *N. gonorrhoeae*.

Вместе с тем, в соответствии с полученными данными 2009 года, в двух федеральных округах — Центральном и Уральском — азитромицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции, так как чувствительность *N. gonorrhoeae* к азитромицину в этих округах является высокой (98,6% — 100%).

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, проведенного в 2009 году, показали, что штаммы *N. gonorrhoeae*, выделенные из разных регионов Российской Федерации, стали менее чувствительными к спектиномицину. Процент чувствительных штаммов в среднем по Российской Федерации не превысил 90% (85,5%); процент нечувствительных штаммов составил соответственно 14,5%. Максимально высокий уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к спектиномицину в 2009 году наблюдался в Северо-Западном (19,2% нечувствительных штаммов), Сибирском (17,9% нечувствительных штаммов) и Приволжском (16,9% нечувствительных штаммов) федеральных округах. В Центральном и Южном федеральных округах процент не чувствительных к спектиномицину штаммов составил соответственно 6,0% и 5,4% и в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном — все (100%) штаммы *N. gonorrhoeae* оказались, напротив, чувствительными к данному препарату.

Полученные данные позволяют заключить, что спектиномицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* (14,5%) значительно превышает уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для назначения лечения гонококко-

вой инфекции антимикробными препаратом. Применение данного препарата в Центральном, Северо-Западном, Южном, Приволжском и Сибирском федеральных округах допускается только под контролем определения чувствительности *N.gonorrhoeae*.

В соответствии с полученными данными 2009 года, спектиномицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном, в которых отмечена высокая (100%) чувствительность *N.gonorrhoeae* к спектиномицину.

Анализ результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* в субъектах Российской Федерации, проведенный с 2005 по 2009 год, показал наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N.gonorrhoeae* к пенициллину (в 2005 году — 78,4%, в 2006 году — 74,8%, в 2007 году — 72,4%, в 2008 году — 80,4%, в 2009 году — 58,9%), тетрациклину (в 2005 году — 65,2%, в 2006 году — 74,5%, в 2007 году — 67,2%, в 2008 году — 85,1%, в 2009 году — 76,4%) и ципрофлоксацину (в 2005 году — 49,4%, в 2006 году — 51,5%, в 2007 году — 55,1%, в 2008 году — 53,9%, в 2009 году — 45,7%).

Наличие высокого процента штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину, является основанием для рекомендаций о нецелесообразности применения данных препаратов для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, так как уровень чувствительности к ним *N. gonorrhoeae* существенно (в десятки раз) ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, проведенного в 2005 — 2009 годах, показали, что в последние годы отмечается существенное возрастание числа штаммов *N.gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину, — от 1,4% в 2005 году до 14,5% в 2009 году. В связи с вышеизложенными данными по определению чувствительности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину, полученные в 2009 году, явились основанием для рекомендаций о том, что спектиномицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации. Вместе с тем существующие региональные различия в чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к данному препарату дают основания для дифференцированных рекомендаций по его применению.

Аналогичная ситуация складывается в настоящий момент и с азитромицином. За последний год процент штаммов, не чувствительных к азитромицину, в среднем по Российской Федерации возрос с 5,5% (в 2008 году) до 13,2% (в 2009 году). В связи с данным обстоятельством результаты по определению чувствительности *N.gonorrhoeae* к азитромицину послужили основанием для рекомендаций о невозможности использования азитромицина для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации. Однако региональные различия в чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae* к данному препарату так же, как и для спектиномицина, дают основания для дифференцированных рекомендаций по его применению в отдельных федеральных округах России.

На протяжении всего периода наблюдения среди изученных штаммов *N.gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных к препарату группы цефалоспоринов — цефтриаксону. Уровень чувствительности *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Отмеченные наблюдения показали, что на настоящий момент цефтриаксон является препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации.

Однако проведенный анализ показал, что на протяжении последних лет мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* отмечается явная тенденция к формированию устой-

чивости к цефтриаксону среди гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации. Так, в частности, в 2007 г. у 6,4%, в 2008 г. — у 6,0%, в 2009 году — у 41% штаммов *N.gonorrhoeae* МПК цефтриаксона превосходила значение 0,032 мкг/мл, что может свидетельствовать о начале формирования микробиологической устойчивости *N.gonorrhoeae* к цефтриаксону. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего контроля над распространением резистентности к цефалоспорином среди штаммов *N.gonorrhoeae* на территории Российской Федерации и расшифровки формирующихся молекулярных механизмов устойчивости к данному antimикробному препарату.

На основании приведенных данных, включающих результаты исследования чувствительности штаммов *N.gonorrhoeae*, полученных из разных федеральных округов Российской Федерации в 2009 году и в предыдущие годы мониторинга антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae*, для терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации **не рекомендуется применение следующих antimикробных препаратов: пенициллин, тетрациклин, цiproфлоксацин.**

Для эмпирической терапии гонореи на территории Российской Федерации **не рекомендуется использовать: спектиномицин, азитромицин.**

Применение **спектиномицина** для терапии гонококковой инфекции **рекомендуется в двух федеральных округах Российской Федерации — Уральском и Дальневосточном.**

Применение **азитромицина** для терапии гонококковой инфекции **рекомендуется в двух федеральных округах Российской Федерации — Уральском и Центральном.**

В качестве препаратов выбора для лечения гонококковой инфекции на всей территории Российской Федерации рекомендуются: цефтриаксон и цефиксим.

В 2009 году были продолжены исследования *N.gonorrhoeae* с использованием молекулярно-генетических методов: изучен нуклеотидный полиморфизм *Por*-гена — основного белка наружной мембраны *N.gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки; определялось наличие генов плазмид и генетических детерминант в хромосоме *N.gonorrhoeae*, определяющих устойчивость *N.gonorrhoeae* к бета-лактамам, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам и спектиномицину. Последний метод основан на изучении различий в нуклеотидной последовательности мутантных типов *N. gonorrhoeae* и диких типов *N. gonorrhoeae*, не имеющих мутаций.

В результате проведенных в 2009 году исследований:

- подтверждена генетическая гетерогенность штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, с преобладанием серовара P1B (у 91% штаммов), ассоциированного с развитием мультирезистентности к АМП;
- выявлено преобладание хромосомных механизмов развития резистентности *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину (мутация в гене *ponA* у 55,0% штаммов; мутация в гене *penA* — у 61,0%, мутация в гене *rpsJ* — у 71,0% штаммов);
- установлена высокая частота появления мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости к фторхинолонам (в гене *gyrA* — у 51,0 % штаммов, в гене *parC* — у 45,3% штаммов, и за эффлюкс антибиотиков из бактериальной клетки (частота мутаций в гене *mtrR* и промоторной области гена *mtrR* — у 79% штаммов);
- у 4,3% штаммов *N.gonorrhoeae* выявлен известный механизм резистентности *N.gonorrhoeae* к спектиномицину (мутация в гене *rrs*), что свидетельствует о необходимости поиска новых механизмов устойчивости *N.gonorrhoeae* к данному препарату;

- у 2,3% штаммов *N.gonorrhoeae* установлена мутация в гене *rr1*, ответственная за развитие устойчивости *N.gonorrhoeae* к макролидам.

В результате сравнительного изучения штаммов *N.gonorrhoeae* молекулярно-генетическими методами на протяжении 2005—2009 гг.:

- установлена генетическая гетерогенность *N.gonorrhoeae* с преобладанием штаммов, относящихся к РІВ-серовару, ассоциированному с антибиотикорезистентностью;
- определены маркеры устойчивости *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам: пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину и спектиномицину;
- установлено преобладание хромосомных механизмов устойчивости *N.gonorrhoeae* к пенициллину и тетрациклину над плазмидными;
- отмечено появление штаммов *N.gonorrhoeae*, резистентных к спектиномицину и азитромицину.

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

В 2009 году проводились исследования по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителя сифилиса — *T. pallidum* с использованием 120 образцов биологического материала, содержавших бледную трепонему, полученных из 40 лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля Российской Федерации от больных первичным и вторичным сифилисом. Исследования проводились с использованием молекулярно-генетических методов и были направлены на определение генетических детерминант, обуславливающих устойчивость *T. pallidum* к антимикробным препаратам, применяемым при лечении сифилиса: к β -лактамам (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклинам и макролидам.

В результате проведенных в 2009 году исследований в образцах биологического материала, содержавших бледную трепонему, не было выявлено генетических маркеров резистентности *T.pallidum* к β -лактамам (пенициллин, цефтриаксон) и макролидам. Процент «диких» штаммов, не несущих мутаций в гене *tromp* и в гене, кодирующем *23S rRNA A*, составил 100%. Вместе с тем в результате мониторинга антибиотикорезистентности *T.pallidum* в 2009 году были выявлены штаммы, резистентные к тетрациклинам. У 67% штаммов *T.pallidum* был обнаружен ген *tetB*, детерминирующий активное выведение тетрациклинов из клетки.

Полученные в 2009 году результаты, а также данные исследований по определению генетических маркеров резистентности *T. pallidum* к β -лактамам (пенициллин, цефтриаксон) тетрациклинам и макролидам, проводившихся в течение 2006—2009 гг. с использованием образцов биологического материала, полученных от больных сифилисом из разных федеральных округов Российской Федерации, позволили сделать заключение об отсутствии на настоящий момент в Российской Федерации устойчивости возбудителя сифилиса — бледной трепонемы — к β -лактамам (пенициллин, цефтриаксон) и макролидам. Это позволило **рекомендовать β -лактамы антибиотики (пенициллин, цефтриаксон) и макролиды для терапии сифилиса в Российской Федерации.**

Вместе с тем выявленный в 2009 году высокий (67%) уровень резистентности *T.pallidum* к тетрациклину является обоснованием для рекомендаций об **исключении тетрациклина для лечения сифилиса на территории Российской Федерации.**

ПРИЛОЖЕНИЕ 1
к Информационному бюллетеню

Результаты проведения мониторинга антибиотикорезистентности гонококка на территории Российской Федерации с изучением микробиологических показателей, генотипирования и определения маркеров резистентности молекулярно-генетическими методами в 2009 году

Рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации		
Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Центральный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон цефиксим азитромицин	100 98,6
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин тетрациклин ципрофлоксацин спектиномицин	40,0 35,7 70,0 94,0
Северо-Западный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон цефиксим	100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	тетрациклин пенициллин ципрофлоксацин спектиномицин	23,1 42,3 63,5 80,8
Южный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон цефиксим	100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин тетрациклин ципрофлоксацин спектиномицин азитромицин	29,7 18,9 54,1 94,6 81,1
Приволжский федеральный округ		
Рекомендованно для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон цефиксим	100
Не рекомендованно для лечения гонококковой инфекции	пенициллин тетрациклин ципрофлоксацин спектиномицин азитромицин	47,9 25,4 43,7 83,1 83,1

Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Уральский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон	100
	цефиксим	100
	азитромицин спектиномицин	100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин	15,4
	тетрациклин	7,7
	ципрофлоксацин	46,2
Сибирский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон	100
	цефиксим	100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	тетрациклин	14,3
	пенициллин	44,6
	ципрофлоксацин	42,9
	спектиномицин	82,1
	азитромицин	82,1
Дальневосточный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон	100
	цефиксим	100
	спектиномицин	100
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин	66,7
	тетрациклин	0
	ципрофлоксацин	33,3

Примечание. Применение спектиномицина в Центральном, Северо-Западном, Южном, Приволжском и Сибирском федеральных округах и азитромицина в Северо-Западном, Южном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах допускается **только под контролем определения чувствительности *N.gonorrhoeae*.**

Для заметок

Для заметок

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИППП
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ 2009 ГОД**

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 6.5. Тираж 500 экз. Заказ № ????

Издатель ЗАО ФИД «Деловой экспресс»,
125167, г. Москва, ул. Восьмого марта 4-я, д. 6А.