

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г.МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И
КОСМЕТОЛОГИИ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА
МОСКВЫ»**

На правах рукописи

РОМАНОВА ИРИНА ВИКТОРОВНА

Совершенствование ведения больных *Mycoplasma genitalium*-инфекцией на основании результатов изучения генетических маркеров резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор О.В.Жукова
кандидат биологических наук,
А.Е.Гущин

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Характерные особенности <i>Mycoplasma genitalium</i>	12
1.2 Клинические проявления <i>M. genitalium</i> -инфекции	16
1.3 Диагностика <i>M. genitalium</i> -инфекции	23
1.4 Лечение <i>M. genitalium</i> -инфекции	25
1.5 Проблема антибиотикорезистентности <i>M. genitalium</i> -инфекции	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Дизайн исследования и содержание работы	33
2.2 Объект исследования	33
2.3 Методы исследования	35
2.3.1 Метод анкетирования	35
2.3.2 Микроскопическое исследование	35
2.3.3 Молекулярно-биологические методы исследования	36
2.4 Статистический метод	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Результаты сравнительного анализа частоты выявления <i>M. genitalium</i> в сопоставлении с другими бактериальными возбудителями ИППП	38
3.2 Распространенность и характер мутаций <i>M. genitalium</i>	41
3.3 Клиническая характеристика <i>M. genitalium</i> -инфекции	47
3.3.1 Сравнительная характеристика клинических проявлений <i>M. genitalium</i> -инфекции у пациентов с мутантными штаммами и без мутаций	78
3.4 Анализ врачебной тактики ведения пациентов с <i>M. genitalium</i> -инфекцией	96
3.5 Разработка протокола ведения больных <i>M. genitalium</i> -инфекцией	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117
ПРИЛОЖЕНИЕ	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

По данным ВОЗ инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), относятся к наиболее распространенным в мире и являются причиной острых и хронических заболеваний органов мочеполовой системы. Особое место в структуре инфекционных агентов урогенитальных воспалительных заболеваний занимают генитальные микоплазмы, которые относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, классу *Mollicutes* [109]. Из семейства микоплазм в наибольший интерес вызывает *Mycoplasma genitalium*. Впервые этот вид микоплазм выделен в 1981 г. у мужчин с негонококковым уретритом (НГУ) и позднее получил название *Mycoplasma genitalium* в связи с преимущественной локализацией поражения [155]. Установлено, что *M.genitalium* ассоциируется с острым и хроническим уретритом у мужчин [157], а также с уретритом, цервититом, ВЗОМТ, и, возможно, бесплодием у женщин [104]. Вопрос о возможности инфицирования *M.genitalium* анальной и фарингеальной областей остается предметом исследований [90].

К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных исследований по изучению эффективности различных лекарственных средств для элиминации *M.genitalium*. Спектр антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *M.genitalium* ограничен и проблема лечения данной патологии остается актуальной.

Одной из современных ключевых проблем (по данным преимущественно зарубежных научных исследований) является стремительное развитие резистентности *M. genitalium* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп во всех регионах мира. Опубликованы данные о неэффективности терапии уретрита, вызванного *M.genitalium* однократной дозой 1,0 г азитромицина. Данные *in vitro* также подтверждают снижение чувствительности к макролидам [30]. Начиная с 2003 года неуклонно снижается

эффективность препаратов тетрациклинового ряда у пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. В тоже время генетическое детерминирование устойчивости препаратов данной группы остается недостаточно изученным [90,128]. В процессе изучения эффективности препаратов, достаточно быстро было выявлено отсутствие ответа *M.genitalium* к терапии доксициклином. Низкий процент элиминации *M.genitalium* и отсутствие научных данных о механизмах устойчивости доксициклина, привели к исключению препаратов группы тетрациклинов из ведущих международных рекомендаций по лечению *M.genitalium*-инфекции. Чувствительность *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам, их широкое применение и возможность изучения механизмов резистентности *M.genitalium* к препаратам из данных групп, сделало данную область исследований предметом изучения последних лет.

Научными исследованиями установлено, что неудачи лечения *M.genitalium*-инфекции могут быть обусловлены как инфицированием мутантными штаммами, так и формированием мутаций, определяющих резистентность к антибиотикам, в процессе лечения. Обнаружено, что устойчивость к антибактериальным препаратам из группы макролидов у *M. genitalium* связана с нуклеотидными заменами в V домене гена 23S р ДНК в позициях A2058, A2059, C2038 и A2062 (*E.coli*). Изучение нуклеотидной последовательности в данном регионе генома возбудителя позволяет выявлять микроорганизмы, устойчивые к препаратам группы макролидов [3].

По данным литературы некоторые препараты из группы фторхинолонов (моксифлоксацин) обладают высокой активностью в отношении *M.genitalium* и считаются препаратами резерва при неэффективности лечения *M. genitalium*-инфекции другими лекарственными средствами. Антибактериальная активность фторхинолонов связана с их ингибирующим воздействием на ДНК-гиразу (состоящую из двух GyrA и двух GyrB субъединиц), и топоизомеразу IV (состоящую из двух ParC и двух ParE субъединиц). Установлено, что мутации в определенном участке генов *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* QRDR (анг. Quinolone Resistance Determining Region) обуславливают формирование устойчивости

возбудителя к действию антибактериальных препаратов группы фторхинолонов [174]. Среди отечественных исследований следует отметить работы по изучению неудач лечения, связанных с селективной устойчивостью *M.genitalium* к макролидам у мужчин с уретритом [63].

В Российской Федерации, как и в Московском регионе целенаправленные широкомасштабные научные исследования, посвященные оценке распространенности резистентных штаммов *M.genitalium*, в сопоставлении с характером клинических проявлений и изучением эффективности антибактериальных препаратов различных фармакологических групп не проводились.

Учитывая, что применение антибактериальных препаратов для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний привело к развитию и распространению резистентных штаммов микроорганизмов, изучение данного феномена в отношении инфекции *M.genitalium* и разработка новых подходов к лечению на основании определения распространенности мутантных штаммов и спектра генетических мутаций возбудителя в сопоставлении с клиническими данными является актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным **целью** настоящего исследования является проведение мониторинга распространенности и типа мутаций *M. genitalium*, **определяющих резистентность** к антибиотикам, в московском регионе и разработка алгоритма ведения пациентов с учетом полученных данных.

Задачи исследования:

- 1) Провести сравнительный анализ частоты выявления *M.genitalium* в сопоставлении с другими невирусными возбудителями ИППП среди пациентов дерматовенерологического профиля московского региона за период 2015-2018 гг.
- 2) Изучить распространенность и характер мутаций, определяющих резистентность штаммов *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам, с помощью молекулярно-биологических методов исследования среди пациентов Московского региона за период 2014-2018 гг.

- 3) Охарактеризовать клиническую картину *M.genitalium*-инфекции, в том числе вызванной мутантными и «дикими» штаммами возбудителя.
- 4) Провести анализ практики лечения *M.genitalium*-инфекции в учреждениях дерматовенерологического профиля московского региона.
- 5) Разработать протокол ведения больных *M. genitalium*-инфекцией с учетом результатов исследования возбудителя на наличие мутаций устойчивости к антибактериальным препаратам.

Научная новизна исследования

- Установлено, что в московском регионе в структуре невирусных ИППП на протяжении 2015 – 2018 гг *M.genitalium*-инфекции составляет от 3,7% до 6,5%, что сопоставимо с заболеваемостью гонококковой инфекцией (от 4,3 до 6,6 %). Полученные данные свидетельствуют о необходимости организации статистического учета *M.genitalium*-инфекции.
- Впервые в результате мониторинга распространения мутантных штаммов *M.genitalium*, циркулирующих в московском регионе, установлено, что частота клинических изолятов, резистентных к макролидам и фторхинолонам, составила 7,6% и 9,8% в 2014-2018 гг соответственно. При этом, за указанный период наблюдения отмечено увеличение числа мутаций *M.genitalium*, ассоциированных с резистентностью к макролидам, в 2,6 раза, к фторхинолонам – в 1,9 раза.
- Описаны генетические детерминанты и мутации, определяющие резистентность штаммов *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам у пациентов московского региона. Наиболее частыми мутации к макролидам локализовались в позициях A2058 (37,5%) и A2059 (50%), к фторхинолонам - позициях G248 (38,1%) и G259 (49,2%).
- В результате сравнительной оценки клинических проявлений *M. genitalium*-инфекции, обусловленной мутантными и «дикими» (без мутаций) штаммами *M. genitalium* установлено субъективно асимптомное течение заболевания у 51,7% и 52,9% мужчин соответственно. У женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* отмечалось асимптомное течение

заболевания в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с «дикими» штаммами (53,8% и 39,6 % соответственно).

- Разработан и внедрен в практику работы московского здравоохранения алгоритм ведения пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, изложенный в Методических рекомендациях, утвержденных Департаментом здравоохранения города Москвы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования результаты дополняют уже известные данные о *M. genitalium*-инфекции; также получены принципиально новые сведения о распространенности и характере мутаций штаммов *M. genitalium* в московском регионе, приводящих к развитию антибиотикорезистентности. Изучены особенности клинической картины пациентов с резистентными изолятами *M. genitalium*.

Алгоритм ведения пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, основанный на результатах проведенных исследований, позволит повысить эффективность терапии *M. genitalium*-инфекции и будет способствовать снижению темпов роста резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам.

Результаты проведенных исследования продемонстрировали необходимость одновременного определения наличия мутаций, определяющих резистентность *M. genitalium* к антибактериальным препаратам, при первичном обследовании для выбора адекватной тактики лечения с учетом полученных результатов о тестирования.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в период 2014-2018 годов на базе ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦДК) (тема НИР «Разработка и внедрение в практику московского здравоохранения современных методов профилактики, диагностики, лечения инфекций, передаваемых половым путем», номер государственной регистрации АААА-А17117122290024-5).

Клинический раздел работы выполнялся совместно с сотрудниками филиалов МНПЦДК. Была разработана Анкета врача. Изучены анамнестические данные, проведено клиническое обследование, получен биологический материал пациентов. Первичное ПЦР-тестирование проводилось в МНПЦДК ДЗМ с использованием набора реагентов «АмплиСенс *Mycoplasma genitalium-FL*» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора ТУ 9398-042-01897593-2009 № ФСР 2007/00580) для выявления ДНК *M.genitalium* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Образцы с выявленной *M.genitalium* были повторно амплифицированы с праймерами к V домену гена 23S рДНК и QRDR *parC M.genitalium*, после была определена первичная нуклеотидная последовательность методом секвенирования по Сенгеру с определением наличия и типа мутаций резистентности к макролидам и фторхинолонам. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS OfficeExcel 2010, с использованием критерия Хи-квадрат.

Личное участие автора в выполнении исследования

Автором изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены основные методологические подходы к выполнению диссертационной работы, осуществлены: сбор и обобщение данных 18 филиалов МНПЦДК ДЗМ, транспортировка биологических образцов пациентов, статистическая обработка полученных результатов, анализ и интерпретация полученных данных, а также подготовка выступлений и публикаций по диссертационной теме.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. *M.genitalium*-инфекция занимает значимое место в структуре заболеваемости ИППП, что обосновывает необходимость разработки эпидемиологической формы статистического учета *M.genitalium*- инфекции в Московском регионе для оценки ее места среди других невирусных ИППП.
2. Проблема антибиотикорезистентности *M.genitalium* является одной из ключевых в настоящее время. Оценка частоты и характера мутантных штаммов

M.genitalium в Московском регионе продемонстрировала увеличение числа штаммов *M.genitalium*, резистентных к макролидам с 6,02% до 15,69%, к фторхинолонам - с 7,14% до 13,73% за период с 2014 по 2018 г, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейшего мониторинга распространения антибиотикорезистентности возбудителя.

3. Полученные данные о некоторых особенностях клинических проявлений *M.genitalium*- инфекции с мутациями устойчивости к препаратам из группы макролидов и фторхинолонов, следует учитывать при обследовании пациентов.

4. Систематическая оценка тактики ведения *M.genitalium*- инфекции является инструментом, позволяющим проводить необходимую коррекцию процесса лечения, что будет способствовать снижению уровня формирования мутантных штаммов *M.genitalium*.

5. Разработка и совершенствование алгоритма ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией с учетом новых данных о частоте и характера мутаций *M.genitalium* является актуальной задачей, требующей постоянного внимания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается базовыми теоретическими знаниями в рамках изучаемой проблемы, достаточным объемом клинического материала, использованием регламентированных методов статистической обработки полученных данных. Представленные в научной работе данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности «14.01.10 – кожные и венерические болезни», медицинские науки, диссертационная работа охватывает проблему повышения качества ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией в условиях стремительного роста антибиотикорезистентности возбудителя. В работе отражены вопросы эпидемиологии и статистики *M.genitalium*-инфекции, распространенности и характера мутаций, определяющих резистентность

возбудителя, клинические проявления у пациентов с «дикими» (без мутаций) и мутантными штаммами.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Межрегиональном Форуме «Дерматовенерология и косметология. Синтез науки и практики», Москва 17-18 октября 2016 года; X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов - IFDC 15-17 марта 2017 года, Москва; VII Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов, Москва 19-20 октября 2017 года; XI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов - IFDC 14-16 марта 2018, Москва; VIII Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов, Москва 4-5 октября 2018 года; XII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов - IFDC 13-15 марта 2019, Москва; V Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», Москва 16-17 мая 2019 года; 33-rd IUSTI-Europe Congress 2019 of sexually transmitted infections, 5-7 сентября 2019 года, Таллин (Эстония); IX Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов, 3-4 октября 2019 года, Москва; XIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов - IFDC 11-13 марта 2020, Москва

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в практику лечебной работы филиалов ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» форме Методических рекомендаций - «Инфекция, вызванная *Mycoplasma genitalium*: Методические рекомендации №98», а также в лекционный курс образовательной программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре, цикла повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям «Дерматовенерология» при МНПЦДК ДЗМ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, индексируемые в РИНЦ и 2 статьи, индексируемые в Scopus. Разработаны 2 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация оформлена и изложена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 РФ на 136 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 13 диаграммами. Работа состоит из введения, 3 глав с описанием данных литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, содержащего 174 источников, из них 10 - российских и 164 - зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР

1.1 Характерные особенности *Mycoplasma genitalium*

Микоплазмы являются мельчайшими прокариотами и принадлежат к классу *Mollicutes*. Существуют гипотезы, рассматривающие их как результат регрессивной эволюции путем сокращения генома предшественников грамположительных бактерий [109,133,157]. В результате этого геном *Mycoplasma genitalium* является наименьшим известным из самореплицирующихся структур [138,148,162] и составляет 580 kb [55]; для сравнения геном *M. pneumoniae* больше (816 kb) [71], и геном *Chlamydia trachomatis* и *Escherichia coli* - 1,450 kb и 4,700 kb, соответственно. Содержание гуанина+цитозина (G+C) в *M. pneumoniae* и *M. genitalium* различно, 39% и 32%, соответственно.

Способные проходить через фильтры с диаметром пор 0,45, и даже 0,22 мкм, молликулиты длительное время относили к вирусам. В 1930-х годах, когда концепция вирусов была более четко сформулирована, микоплазмы стали относить к бактериям. В 1950-х годах некоторые виды микоплазм относили к L-формам бактерий — бактерий без клеточной стенки, и только в 1960-х годах микоплазмы заняли то место в таксономии, которое они занимают и сейчас. Способность проходить через бактериологические фильтры и отсутствие клеточной стенки является одним из основных признаков, позволяющих определять принадлежность новых бактериальных видов к микоплазмам [6].

Культивация *Mycoplasma genitalium* впервые была произведена из экссудатов уретры 2 из 13 мужчин с негонококковым уретритом в 1981 году с использованием бульонной среды (SP-4), разработанной для других видов микоплазм [148,162]. После 50 дней инкубации отмечался рост, который был отмечен изменением цвета в среде из-за ферментации глюкозы. Детекция *M. genitalium* в подгруппе мужчин с негонококковым уретритом было интригующим, но недостаточным для определения того, имеется ли связь *M. genitalium* с возникновением уретрита. Причудливая природа *M. genitalium* была препятствием для определения ассоциации микроорганизма с болезнью человека. После

выделения *M. genitalium* из уретры мужчин, был 10 летний перерыв прежде, чем были открыты чувствительные и специфичные методы обнаружения, показывающие, что инфицирование *M. genitalium* является причиной возникновения различных ИППП [116].

Современная таксономия относит *M. genitalium* к царству *Prokaryotae*, отделу *Tenericutes*, классу *Mollicutes*, порядку *Mycoplasmatales*, семейству *Mycoplasmataceae*. Семейство *Mycoplasmataceae* состоит из 2 родов: *Mycoplasma*, включающего около 107 видов, и *Ureaplasma* - 3 вида [93,132].

M. genitalium имеет преимущественно колбовидную форму, с заметной зауженной концевой частью [149,162,163]. Средние размеры: длина от 0,6 до 0,7мкм и ширина от 0,3 до 0,4мкм у широкой части и от 0,06 до 0,07 у тонкой [163]. Также могут наблюдаться небольшие выступающие части (7-8нм). В концевой суженной части, дополнительно, есть внутренняя палочкообразная структура, похожая на аналогичную у *M. pneumonia* [153,163].

Не смотря на малый размер генома, *M. genitalium* имеет достаточный геномный состав для активного движения [153]. В этом процессе задействованы гены MG200 и MG386 [129], а также специальные терминальные структуры, с помощью которых микроорганизмы осуществляют скользящие движения, при которых первым движется тонкий конец. Многие микоплазмы движутся кругами, часто, но не только, по часовой стрелке. Средняя скорость около 0,1мкм в секунду, что медленнее, чем у *M.pneumonia*, но быстрее чем у *Mycoplasma amphoriforme* и *Mycoplasma pirum* [67].

Не смотря на тот факт, что *M. pneumoniae* и *M. genitalium* являются структурно и в некоторых случаях антигенно похожими, они, безусловно, обладают генетическими различиями.

Ранее модель репликации микоплазм была предметом дискуссий. В настоящее время в качестве способа размножения рассматривается классическое бинарное деление. *M.genitalium* не исключение. Не смотря на то, что наиболее распространенной является колбообразная форма *M.genitalium*, наличие других морфологических форм может быть объяснено тем, что цитоплазматическое

деление не всегда происходит синхронно с делением генома. Предположительно многие из меньших и абберантных клеток не получили необходимого генетического материала и из-за этого не способны размножаться [116,132,157].

Белки-адгезины, главным из которых у *M.genitalium* является белок MgPa, отвечают за прикрепление микоплазм к поверхностям окружающих клеток. Примечательно, что адгезия происходит на стеклянных и пластиковых поверхностях, эпителиальных клетках [32], а также на сперматозоидах [145] и эритроцитах. И хотя адгезия *M. genitalium* была показана лучше с эритроцитами морской свинки и овцы [21], адгезия на человеческих эритроцитах также присутствовала. *M.genitalium* прикрепляется терминальными верхушками к почечным клеткам зеленой мартышки *in vitro* [88] и также к клеткам Нер-2. Также наблюдалось подобное прикрепление к ресничкам и поверхности эпителиальных клеток маточных труб [112].

M. genitalium способна иметь внутриядерную локализацию с сохранением жизнеспособности клеток хозяина, что отличает ее от других бактериальных патогенов. Известно, что ядерная транслокация патогенов (например, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*) сопровождается выделением специфичных токсинов, приводящих к повреждению ДНК и смерти клетки-хозяина [165].

ADP – уникальный рибозилирующий и вакуолизирующий токсин *M.pneumonia* (MPN 372), вызывающий патологические эффекты [94], и более тяжелое течение респираторной болезни [121]. Не доказано, продуцирует ли похожий токсин *M. genitalium*. Однако была выделена MG-186, кальций-зависимая мембрано-ассоциированная нуклеаза *M. genitalium*, и продемонстрировано, что она дает возможность *M. genitalium* разрывать нуклеиновые кислоты клеток хозяина и использовать их как источник нуклеотидных предшественников для роста и для развития патогенетических процессов [157]. Сходство строения клеточной мембраны с мембранами клеток организма хозяина и отсутствие клеточной стенки обеспечивает внедрение микоплазм в мембрану клеток организма и делает их более защищенными от

воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. К ведущим факторам патогенности относят протеазу, адгезины и фосфолипазы [132].

Молликуты, являясь мембранными паразитами, конкурируют с клеткой-хозяином за субстрат, истощают ее материальные и энергетические резервы, нарушают синтез белков, нуклеиновых кислот, обмен аминокислот, вносят новую генетическую информацию и искажают структуру её активной поверхности, что приводит к нарушению процессов всасывания, метаболизма, экскреции и обмена биологическими сигналами с другими клетками и системами организма [157].

Иммунные реакции могут способствовать патогенности *M.genitalium*. Известно, что повреждение, вызванное *M. pneumoniae*, в значительной степени иммунологически опосредованно и является вторичным клеточным ответом иммунной системы на первичную инфекцию [154]. Похожее может происходить и при инфицировании *M. genitalium*. Так известно, что острый воспалительный ответ, вызванный полиморфоядерными лейкоцитами (ПМЯЛ), является результатом первичной реакцией на микоплазму. Это было продемонстрировано в эксперименте по внедрению *M. genitalium* в половые пути женских и мужских особей человекообразных приматов [151,152,164]. Более того, обнаружено, что культивированные человеческие цервикальные и вагинальные эпителиальные клетки *in vitro* чувствительны к *M. genitalium* [112,113]. Это объясняет предположение, как повреждение активирует острый воспалительный ответ. Принцип цитокинового ответа обусловлен усилением и стимуляцией макрофагов и моноцитов во влагалищной и цервикальной слизистой оболочках. Фагоцитоз макрофагами - эффективный путь элиминации *M. genitalium*, но внутриклеточная локализация может способствовать длительному выживанию *M.genitalium*, защищая ее от клеточного иммунного ответа, таким образом, облегчая поддержание инфекции [113].

Часть компонентов микоплазменной клетки могут действовать как суперантигены, и в последующем приводить к развитию аутоиммунной патологии [136].

Существуют данные, указывающие на то, что *M. genitalium* принимает участие в потенцировании ВИЧ инфекции, возникновении артритов, атипичной пневмонии, аутоиммунных заболеваний, синдрома хронической усталости. [1].

Человек, болеющий острой или хронической формой заболевания с манифестным или бессимптомным течением, является источником заражения *M. genitalium*-инфекцией. Распространение в организме происходит каналикулярно, трансплацентарно, гематогенно, лимфогенно, а также при участии сперматозоидов. Начало заболевания часто связывают с началом половой жизни или сменой полового партнера. Длительность инкубационного периода варьируется от 3 до 60 дней. Некоторые исследователи считают, что у лиц с острыми воспалительными заболеваниями инкубационный период более короткий, чем у лиц с подострым течением инфекции [2,3].

1.2 Клинические проявления *M. genitalium*-инфекции

С тех пор как *M. genitalium* была первоначально выделена у мужчин с НГУ, не удивительно, что дальнейшие исследования сосредоточились на этом состоянии. Доказательством патогенетической роли *M. genitalium* в развитии НГУ у мужчин было выявление данного возбудителя методом ПЦР у 23-25% больных и только у 6% здоровых мужчин. Еще одним доказательством этого является положительная динамика клинических симптомов вследствие лечения доксициклином больных уретритом, при наличии *M. genitalium* [74]. Также в проведенных исследованиях прослеживается связь между эрадикацией *M. genitalium* из уретры и разрешением уретрита и, наоборот, рецидив заболевания может быть связан с использованием препаратов, недостаточно эффективных в отношении данного возбудителя[49].

M. genitalium чаще регистрировалась у симптоматичных мужчин с выделениями, чем без таковых (29/122, 24% против 8/97, 8%, $P < 0,01$). *M. genitalium* обнаружена в большем количестве в уретральных образцах мужчин с объективными признаками уретрита, чем у мужчин без (4/27, 15% против 4/20, 6% $p < 0,01$), а также преобладало ее количество в первых

порциях мочи мужчин с клиническими симптомами уретрита, по сравнению с бессимптомными (5/21, 25% против 3/76, 4% $p < 0,01$) [87].

Уретрит, ассоциированный с *M.genitalium*, чаще протекает с острыми или подострыми симптомами. Частота выявления *M.genitalium* выше у пациентов с ярко выраженной клинической картиной, мало отличающейся от клинической картины острого гонококкового уретрита (гиперемия и отечность наружного отверстия уретры, обильное отделяемое, мутная моча в первой порции при переднем уретрите и в обеих порциях - при тотальном) и составляет 70% [52]. Так, среди пациентов, предъявлявших жалобы на вышеперечисленные симптомы, и с количеством полиморфноядерных лейкоцитов, равным или более 5 в поле зрения в биологическом материале, полученном из уретры, частота обнаружения *M. genitalium* варьировалась от 13% до 35,3% [76,77,96]. У пациентов с подострым уретритом, характеризующимся менее выраженными признаками воспаления, с незначительным количеством слизисто-гнойного или слизистого отделяемого из уретры, частота выявления *M. genitalium* составляет от 8% до 10% [75]. При хроническом течении уретрита клинические симптомы выражены достаточно слабо. Субъективные проявления, как правило, сводятся к незначительному зуду/ жжению в уретре. В области уретры воспалительные явления отсутствуют. Скучные выделения в виде слизистой капли обнаруживаются лишь при выдавливании, периодически только по утрам; иногда отмечается наличие слизистых нитей в моче [78,156,173]. Хроническое течение уретрита может сопровождаться обострениями, а также развитием осложнений [5,7,10].

Вопрос этиологии уретрита у мужчин, предпочитающих секс с мужчинами, рассматривается отдельно. Именно *M. genitalium*, а не *C.trachomatis* и/или *U. urealyticum*, чаще всего выявляют при НГУ у гомосексуальных мужчин, практикующих оральный секс [8,31,142,173]. Так, в австралийском исследовании 2019 года распространенность *M.genitalium* среди мужчин, предпочитающих секс с мужчинами составила 12,8% [117].

Авторы описывают выраженную симптоматику уретрита у мужчин [91], по сравнению клиническими проявлениями при *C.trachomatis*-инфекции [52,102]. У пациентов, инфицированных *M. genitalium*, значительно чаще наблюдались манифестные формы уретрита, чем у пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией: 73% и 40% соответственно [53].

Воспаление головки полового члена (баланит) и воспаление крайней плоти (постит) часто сочетаются (баланопостит). В одном исследовании [79] была достоверно продемонстрирована связь *M.genitalium* с баланопоститом у 114 мужчин с острым симптоматическим НГУ. Данная связь сохранялась и при контроле на *C. trachomatis*, которая не была вовлечена в патологический процесс.

Несмотря на то, что *M. genitalium* приводит к хроническому НГУ, существуют противоречивые данные о том, что она может быть связана с хроническим простатитом. В исследовании, где с помощью ПЦР исследовался биоптат простаты 50 пациентов с хроническим небактериальным простатитом это предположение не подтвердилось [47]. В другом исследовании [99] *M. genitalium* была идентифицирована с помощью ПЦР биоптата простаты у 5 (4%) из 135 мужчин, и в еще одном исследовании [110], *M.genitalium* была обнаружена в сперме у 2 из 18 мужчин с хроническим небактериальным воспалительным простатитом, по сравнению с 0 из 20 в контрольной группе. Полученных данных недостаточно для предположения о наличии достоверной связи *M.genitalium* с развитием простатита. Однако возможно, что обнаружению *M.genitalium* препятствует предшествующий прием противомикробных препаратов и, вероятно, (теоретически), данная инфекция может запустить иммунные процессы, которые завершаются хроническим простатитом. Имеются исследования, сообщающие о том, что у некоторых пациентов *M. genitalium* может вызывать острый эпидидимит [48].

Данные о роли *M. genitalium* в развитии мужского бесплодия противоречивы. В одном исследовании обнаружена положительная корреляция между терапией асимптомных мужчин и улучшением фертильности [11], в

отличие от мета-анализа с 2000 по 2014 год, в котором не установлена достоверная связь [83].

У женщин *M.genitalium* является причиной цервицита и приводит к развитию таких грозных осложнений как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), вероятно, трубному бесплодию, сексуально связанному реактивному артриту [172]. Существует ряд научных работ, демонстрирующих возможную связь *M. genitalium* с уретритом у женщин, посещающих клиники сексуального здоровья [12,53,118].

Связь *M. genitalium* с вагинитом, несмотря на детекцию возбудителя во влагалищных образцах, не доказана [172]. Вероятно, положительное тестирование на *M.genitalium*, отражает обнаружение ДНК возбудителя из цервикального канала. Помимо этого, нет данных, свидетельствующих о том, что *M.genitalium* связана с микроорганизмами, способными вызывать вагинит, такими как *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*. Данные о взаимосвязи с бактериальным вагинозом (БВ) противоречивы: в некоторых исследованиях было показано снижение риска БВ у женщин с *M.genitalium* [122,125,168], в одном описан повышенный риск [107], а некоторые не демонстрируют ассоциации *M. genitalium* и БВ [39,97,101]. Исследование 2017 года показало, что восприимчивость к *M.genitalium* может повышаться при бактериальном вагинозе [105], аналогично данным для *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*. Однако, сама по себе *M.genitalium* не является этиологическим агентом вагинита.

Первое доказательство взаимосвязи *M. genitalium* с цервицитом у женщин было получено в японском исследовании, опубликованном в 1997 году [167], в котором *M. genitalium* была выделена у 5 (9%) из 57 женщин. Впоследствии, результаты ряда других исследований [12,15,25,33,53,57,107], в значительной степени подтвердили, что *M. genitalium* играет достоверную роль в развитии цервицита. Клинические симптомы цервицита появляются примерно через 3-4 недели после инфицирования: наблюдается дизурия, зуд/ жжение в области промежности, влагалищные выделения, боль внизу живота. Для цервицита,

вызванного *M.genitalium* характерны необильные слизисто-гнойные выделения. Вид инфицированной шейки матки может варьировать от клинически нормального до тяжело эрозированного с утолщенной отечной слизистой и большим количеством слизисто-гнойных выделений [53].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) чаще имеют полимикробную этиологию [144] и труднее диагностируются, чем цервицит. Считалось, что ВЗОМТ в основном вызывают *Chlamydia trachomatis* или/и *Neisseria gonorrhoeae*. Тем не менее, большинство женщин с ВЗОМТ не инфицированы ни одним из этих двух возбудителей; чаще, анаэробные и факультативные микроорганизмы выделяются из верхних отделов половых путей женщин с острым ВЗОМТ [69]. Несомненно, *M. genitalium*, колонизирующая цервикс, имеет возможность также поражать верхний отдел генитального тракта и вызывать ВЗОМТ, так до 60% женщин с *M. genitalium* в цервикальном канале с клиническими признаками инфекции верхнего отдела мочеполового тракта имели положительные результаты при биопсии эндометрия [64].

В раннем исследовании [84] эндометрия установлено, что *M.genitalium* была обнаружена в биопсии эндометрия у женщин с выраженным ВЗОМТ, но невозможно оценить, была ли достоверная связь между обнаружением и болезнью. С другой стороны, в другом исследовании [37] обнаружено, что *M. genitalium* ассоциирована с диагностируемым гистологически острым эндометритом, обнаруженным у 9 (16%) из 58 женщин. Simms и соавторы идентифицировали *M. genitalium* с помощью ПЦР в мазках из шейки матки у 13% (n = 6/45) женщин, у которых были клинически диагностированы острые ВЗОМТ, в отличие от 37 контрольных женщин, у которых *M. genitalium* не была обнаружена [140]. В исследовании по лечению ВЗОМТ в США 15% женщин были инфицированы *M.genitalium*, и инфекция была подтверждена с гистологически [64]. Результаты подобных исследований с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот составляют основную часть доказательств, обобщенных в мета-анализе 2017 года, отражающем 2-кратное увеличение риска ВЗОМТ при инфицировании *M. genitalium* [104]. В одной научной работе, где

лапароскопически исследовались маточные трубы [38], *M. genitalium* была обнаружена в цервиксе/эндометрии у 9 (7%) из 123 женщин с острым сальпингитом, но только в одной трубе.

Можно выделить основные положения доказывающие, что *M. genitalium* вызывает ВЗОМТ: 1) возможность возбудителя адгезироваться на эпителии маточных труб в органной культуре, поражать клетки и вызывать повреждение ресничек [18]; 2) развитие экспериментально сальпингита и эндометрита у некоторых человекообразных обезьян [120,150,152] и формирование пиосальпинкса у мышей [115]; 3) ассоциация трубного фактора бесплодия с предыдущей инфекцией *M. genitalium* [36]; 4) наличие антительного ответа на *M. genitalium* у 1/3 женщин с острым ВЗОМТ [119].

Субклинические или нераспознанные инфекции, которые могут быть более частыми, чем острый ВЗОМТ [34]. Субклинические ВЗОМТ (гистологический эндометрит при отсутствии признаков или симптомов острого заболевания) часто встречается у женщин с неосложненным гонококковым или хламидийным цервицитом или бактериальным вагинозом [169]. В городской клинике ИППП, из 558 женщин, без острых ВЗОМТ, субклиническое течение было обнаружено у 22 из 43 (51%) женщин, инфицированных *M. genitalium* [170]. Как и в случае острых ВЗОМТ, проспективное исследование продемонстрировало, что женщины с субклиническим течением подвержены риску бесплодия [171]. Роль и степень распространения *M. genitalium* при субклинических заболеваниях, а также при острой тазовой инфекции требуют дальнейшего изучения.

Установлено, что *M. genitalium* прикрепляется своей концевой частью к головке, средней части и к хвосту сперматозоида человека *in vitro* и в значительном числе случаев поражает их движение [145]. Предположительно, что сперматозоиды, которые еще двигаются и несут микроорганизмы, могут доставить их в верхние отделы мочеполового тракта. Учитывая, что *M. genitalium* вызывает ВЗОМТ, справедливо принять во внимание, что это может обернуться повреждением маточных труб, их окклюзией и последующим бесплодием.

Существует недостаточно данных о связи *M.genitalium* с самопроизвольным абортom и преждевременными родами, а распространенность *M.genitalium* у беременных (по данным многочисленных зарубежных исследований) достаточно низкая, в связи с чем вопрос о влиянии *M.genitalium*-инфекции на течение и исход беременности остается открытым. В это же время, с помощью серологических исследований установлена связь *M.genitalium*-инфекции с повышенным риском трубного бесплодия [104].

Приблизительно 25% случаев бесплодия обусловлено окклюзией маточных труб и обозначается как трубный фактор бесплодия. Наиболее часто это происходит после инфекции *N.gonorrhoeae* или *C.trachomatis* [50] и риск бесплодия возрастает с каждым новым эпизодом хламидийной инфекции [70]. Исследования на животных и *in vitro* изучают влияние *M.genitalium*-инфекции на слизистую оболочку маточных труб. Как прямое обнаружение, так и серология были использованы для оценки взаимосвязи между *M.genitalium* и бесплодием, но нет последовательных тенденций в результатах, основанных на типе анализа.

Преждевременные роды (до 37 недель беременности) встречаются примерно у 13% женщин в США [111]. Этиология данной патологии является многофакторной, на долю инфекционных заболеваний приходится 25-30% [60]. В одном исследовании распространенность *M. genitalium* составляла <1%, в другом *M. genitalium* не обнаружена ни у одной женщины с преждевременными родами [95,124]. Отдельные исследования сообщают о повышенном риске преждевременных родов: от незначительного увеличения на 30% [16], до 2,5-кратного увеличения риска среди перуанских женщин [72].

Высказывается предположение о том, что *M.genitalium*, подобно *C. trachomatis*, может являться причиной возникновения и развития реактивного артрита, приобретенного половым путем (SARA — sexually acquired reactive arthritis). В одной из научных работ авторы обнаружили *M. genitalium* методом ПЦР в 9 (35%) образцах синовиальной жидкости из полости височно-нижнечелюстного сустава, полученной от 26 пациентов, предъявляющих жалобы

на болевые ощущения в данной области [68]. В клиническом исследовании 2004 года [26] у пациента с реактивным артритом зафиксирована *M.genitalium* в моче и в отделяемом конъюнктивы у пациента с конъюнктивитом и уретритом нехламидийно-негонококковой этиологии.

1.3 Диагностика *M. genitalium*-инфекции

Показания для обследования на *M. genitalium*-инфекцию следующие: симптомы уретрита у мужчин; слизисто-гнойный цервицит; цервикальные/влагалищные выделения с наличием факторов риска ИППП; острая тазовая боль и/или ВЗОМТ; посткоитальные кровотечения или мено-метроррагии; острый эпидидимоорхит у мужчин в возрасте менее 50 лет; мужчины, предпочитающие секс с мужчинами; сексуальный контакт с больными ИППП или ВЗОМТ; перед завершением беременности или других процедур, нарушающих цервикальный барьер; группы риска (никогда не обследованные, возраст менее 40 лет, более 3 новых сексуальных контакта в течение года, больше 5 партнеров в течение жизни) [90].

Mycoplasma genitalium — самая маленькая из известных на сегодняшний день бактерий, геном которой составляет 580 kbp [55]. Впервые *M. genitalium* была выделена в культуре в 1981 году, при этом доказательство роста — изменение цвета среды за счет ферментации глюкозы — появилось только через 50 дней после посева [61]. Впоследствии предпринимались неоднократные попытки выделить и размножить другие изоляты из урогенитального тракта, однако до сих пор количество полученных штаммов исчисляется лишь единицами. *M.genitalium* — исключительно требовательный к условиям культивирования микроорганизм, и поэтому культуральный метод является очень длительным и трудоемким. Несмотря на то, что техника культивирования *M. genitalium* значительно улучшилась за последние годы, в том числе за счет использования клеточных культур, размножение и выделение данного микроорганизма до сих пор занимает от нескольких недель до нескольких месяцев [22,66,103].

Мельчайшие размеры *M.genitalium* делают невозможным ее визуальное обнаружение с помощью световой микроскопии.

M. genitalium и наиболее генетически близкая к ней *M. pneumoniae* имеют ряд общих структурных особенностей. Серьезным препятствием для серологической диагностики является значительное антигенное сходство между этими двумя видами микоплазм [86,87]. В 1982 году, на самых ранних этапах изучения *M. genitalium*, была продемонстрирована выраженная перекрестная реактивность, между *M.genitalium* и *M.pneumoniae* в реакциях связывания комплемента, ингибирования метаболизма и непрямой гемагглютинации [86].

Таким образом, из-за недостаточной информативности традиционных бактериологических методов диагностики обеспечить адекватную идентификацию *M. genitalium*, оставалось практически невозможным до тех пор, пока не были разработаны молекулярно-биологические тесты [73,95,96]. Данные исследований с использованием ПЦР для выявления *M.genitalium* у мужчин с негонококковым уретритом были впервые опубликованы в 1993 году [67,76]. В дальнейшем применение метода ПЦР позволило получить доказательства того, что *M. genitalium* — это возбудитель, передаваемый половым путем, способный индуцировать ряд заболеваний репродуктивного тракта как у мужчин, так и у женщин.

Среди большого разнообразия гибридизационных методов анализа ДНК, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) наиболее широко используется как для научных исследований, так и для диагностики в практическом здравоохранении. Принцип работы ПЦР основан на амплификации целевого специфического фрагмента ДНК, осуществляемого с помощью фермента ДНК-полимеразы.

В 2002 году было опубликовано первое исследование, в котором для анализа ДНК *M. genitalium* был использован метод ПЦР в реальном времени [113,114]. Данная технология позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации непосредственно в процессе реакции, в режиме реального времени, что существенно уменьшает время анализа и снижает

риск контаминации. Помимо этого, методология ПЦР в реальном времени дает возможность проводить количественную оценку исследуемой мишени в пробе.

С 2015 года в отечественные клинические рекомендации по алгоритму ведения пациентов с урогенитальными инфекциями включен метод НАСБА. НАСБА - метод амплификации молекул рибосомальной РНК. РНК – прямой маркер наличия возбудителя в исследуемом биоматериале. Отличительными чертами НАСБА от ПЦР являются: 1. Количество мишеней для НАСБА в сотни и тысячи раз больше, чем для ПЦР, это означает, что у НАСБА более высокая аналитическая чувствительность; 2. РНК в отличие от ДНК являются менее стабильными молекулами, поэтому положительные результаты НАСБА являются более точным маркером присутствия инфекции и делают возможным оценку эффективности антибактериальной терапии на ранних сроках [4].

Как правило, для выявления *M.genitalium* используют биологический материал из уретры и цервикального канала. Образцы, полученные неинвазивным путем (моча и вагинальные пробы), являются столь же чувствительными, как и уретральные и цервикальные пробы. Неинвазивный способ получения материала предпочитается пациентами, что во многом облегчает проведение скрининговых исследований [56, 82].

1.4 Лечение *M. genitalium*-инфекции

M. genitalium признана безусловным патогеном, следовательно обнаружение этого микроорганизма является абсолютным показанием для назначения этиотропной терапии. Терапия *M. genitalium*-инфекции предотвращает дальнейшую передачу возбудителя и развитие осложнений, включающих ВЗОМТ [125] и трубное бесплодие [104].

Для лечения заболеваний, ассоциированных с *M. genitalium*, традиционно используют тетрациклины, макролиды и фторхинолоны.

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия, оказывающие бактериостатический эффект на чувствительные микроорганизмы. Тетрациклины активны в отношении грам отрицательных и положительных бактерий, а также рикетсий, спирохет, хламидий и микоплазм.

Макролиды - продуцируемые некоторыми видами *Streptomyces*, антибиотики широкого спектра действия — характеризуются наличием в их молекуле макроциклического лактонного кольца. Макролиды проявляют бактериостатический эффект, связываясь с 50S субъединицей рибосомы, что приводит к нарушению синтеза белка. Наиболее широко среди препаратов данной группы применяются джозамицин и азитромицин.

Фторхинолоны — фторированные производные налидиксовой кислоты и других хинолонов, спектр активности которых в большей степени включает грамотрицательные бактерии. Фторхинолоны обладают бактерицидным эффектом, ингибируя ДНК-гиразу и топоизомеразу IV — ферменты, участвующие в репликации ДНК.

Согласно, Европейскому руководству по ведению больных *M. genitalium*-инфекцией, терапией Первой линии (при отсутствии резистентности к макролидам) для лечения *M. genitalium* – инфекции является назначение азитромицина по схеме : 500 мг в 1 –й день, затем по 250мг 1р/д в течение 4 суток или джозамицина по 500 мг 3 р/д в течение 10 дней. В случаях неэффективности курсового лечения данными препаратами в качестве терапии Второй линии (при наличии резистентности к макролидам) Европейские рекомендации предлагают моксифлоксацин по 400мг 1р/д в течение 7-10 суток. В качестве препарата резерва Европейские рекомендации предлагают использовать пристинамицин, но данный препарат до настоящего времени не был зарегистрирован в нашей стране.

Быстрое развитие антибиотикорезистентности *M. genitalium* является актуальной проблемой настоящего времени. Неудачи лечения *M. genitalium*-инфекции связаны с инфицированием мутантными штаммами и формированием мутаций, определяющих резистентность к антибиотикам, в ходе лечения.

Доксициклин является тетрациклином второго поколения с хорошей биодоступностью благодаря своей липосорастворимости [128] и бактериостатическому эффекту за счет блока синтеза белка рибосом. У *M. genitalium* не опеределены мутации, связанные с резистентностью к

тетрациклинам [128], в том числе нет доказательств приобретенных *tet* генов (гены, обеспечивающие устойчивость к тетрациклину). Минимальная ингибирующая концентрация определяет чувствительность к тетрациклинам, но у многих изолятов *M.genitalium* обнаруживается снижение чувствительности, механизм которого до настоящего времени не известен и подлежит дальнейшему изучению [28,90].

Результаты лечения *M.genitalium*-инфекции доксициклином являются переменными. Препарат рекомендуется в качестве препарата третьей линии после неудач лечения джозамицином, азитромицином и моксифлоксацином, но и в этих случаях его эффективность составляет не более 30% [27, 51,90,108,109,128]

Азитромицин, применяемый как 1-граммовая однократная доза, на первых этапах применения оказывался действенным в лечении *M.genitalium*-инфекции с показателями эффективности в ранних исследованиях [27] приблизительно в 85%, но с уменьшающейся эффективностью в некоторых регионах мира до 40% [109]. Снижающаяся эффективность вызвана быстро увеличивающейся распространенностью устойчивости к макролидам, скорее всего из-за широкого использования азитромицина как 1-граммовую единственную дозу.

Предположительно, что азитромицин 1г однократно чаще вызывает развитие устойчивости к макролидам по сравнению с расширенным режимом [80]. Наблюдательное исследование изучало формирование устойчивости после расширенного курса азитромицина [13]. Это исследование продемонстрировало, что ни у одного из 77 пациентов не возникла резистентность после расширенного курса азитромицина. В отличие от этого у 10% из 318 пациентов, получавших лечение 1 г азитромицина в шести исследованиях, развилась устойчивость во время терапии в отличие от расширенного курса лечения. С другой стороны, в исследовании продемонстрировано, что резистентность возникает также при лечении расширенным курсом азитромицина, так как у трех из 46 (6,5%) больных развилась устойчивость после терапии *M.genitalium*-инфекции [54].

В опубликованном метаанализе проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, получавших 1,0 г азитромицина однократно, с

продолжительным 5-дневным курсом (500 мг в 1 день, затем 250 мг в день в течение 4 дней). Наблюдение показало, что у 91,5% пациентов, получавших азитромицин в однократной дозе 1,0 г, был зафиксирован рецидив *M.genitalium*-инфекции, по сравнению лишь с 3,7% пациентов, получавших с 5-дневный курс лечения [81].

Австралийская клиника заменила эмпирическое лечение первой линии терапии НГУ, проктита и цервицита на доксициклин по 100 мг два раза в сутки в течение 7 дней. После этого проводился тест на резистентность к макролидам. Для чувствительных штаммов использовался пролонгированный курс азитромицина (1,0 г в первый день и 500 мг ежедневно в течение 4 дней); для устойчивых к макролидам изолятов назначался ситафлоксацин (100 мг два раза в день в течение 7 дней) [134]. Анализ результатов показал излечение у 94,8% больных с чувствительными к макролидам образцами *M.genitalium* и у 92,2% больных с устойчивыми к макролидам штаммами. Установление факта, что доксициклин снижает бактериальную нагрузку в моче [134], привело к рассмотрению превентивного назначения доксициклина для лечения *M.genitalium*-инфекции. Данная схема терапии была включена в национальное австралийское Руководство по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией, разработанное в 2018 году [17].

1.5 Проблема антибиотикорезистентности *M.genitalium*-инфекции

Устойчивость к антибактериальным препаратам из группы макролидов у *M.genitalium* связана с нуклеотидными заменами в V домene гена 23S рДНК в позициях A2058, A2059, C2038 и A2062 (нумерация *Escherichia coli*) [35,65]. Наиболее часто резистентность развивается при мутациях в позициях A2058 или A2059 23S рРНК [166], впервые зарегистрированной в Австралии в 2008 году [89]. Мутация в положении A2062G рибосомного гена 23 (отличающаяся от мутаций A2058G/A2059G, описанных для азитромицина) впервые была описана в России для джозамицина [63]. Ранее в экспериментах *in vitro* было показано, что данная мутация привела к резистентности *M.pneumoniae* к пристинамицину [127].

Показатели устойчивости к макролидам значительно варьируются географически. В странах, где азитромицин 1г используется для терапии НГУ, резистентность обычно колеблется в пределах 30-45% [98,123,131,137], а в Гренландии, где азитромицин широко применяется для лечения инфекций, сообщалось практически о 100% случаев устойчивости [58].

Другой макролид, джозамицин, широко используется в России для лечения *M. genitalium*-инфекции и относится к препарату первой линии лечения. Научная работа, в которой применялся джозамицин 500мг три раза в день в течение 10 дней, продемонстрировала уровень элиминации *M. genitalium*-инфекции на 93.5% у мужчин с уретритом [63].

Моксифлоксацин рекомендуется в качестве препарата второй линии. Моксифлоксацин обладает бактерицидным действием и, как правило, имеет хорошую переносимость пациентами, и в ранних исследованиях его эффективность приближалась к 100% [13,30,92]. Однако снижающийся показатель эффективности терапии моксифлоксацином наблюдался в первую очередь у пациентов Азиатско-Тихоокеанской области.

В Японии моксифлоксацин не используется для лечения генитальных инфекций, поэтому в терапии *M. genitalium*-инфекции используют ситафлоксацин. Первичные исследования показали высокую эффективность ситафлоксацина в отношении *M. genitalium*-инфекции, включая мутантные изоляты, несущие изменения одной аминокислоты в гене *parC* *M. genitalium* [85,98,147]. В 2016 году в Японии Deguchi T. и соавторы обнаружили неудачи лечения у двух мужчин с уретритом, обусловленным *M. genitalium*, при этом выделенные изоляты имели единичные аминокислотные изменения как в гене *GyrA*, так и в гене *ParC*, отвечающие за резистентность к фторхинолонам [44]. Японское исследование 627 образцов мужчин с острым уретритом показало, что только у 20% выделенных изолятов *M. genitalium* отсутствовали мутации, у 70% имелись единичные аминокислотные замены в *ParC*, которые снижали эффективность фторхинолонов, но сохраняли чувствительность к ситафлоксацину [45]. У данных штаммов также были обнаружены мутации 23S рРНК, определяющие резистентность к

макролидам. В проведенном исследовании распространенность *M.genitalium* с аминокислотными заменами как GyrA, так и ParC и мутациями в гене 23S рРНК составила 15% в 2016 году и 10% в 2017 году [45].

В Европе резистентность к фторхинолонам встречается реже; первый устойчивый изолят был выявлен в Лондоне в 2011 г. [131]. Этот штамм не имел мутаций, связанных с резистентностью к макролидам, и был успешно пролечен с помощью азитромицина [29].

Антибактериальная активность фторхинолонов связана с их ингибирующим воздействием на топоизомеразу IV (состоящую из двух ParC и двух ParE субъединиц) и ДНК-гиразу (состоящую из двух GyrA и двух GyrB субъединиц). Было установлено, что мутации в генах *parC*, *parE*, *gyrA* и *gyrB*, обуславливают формирование устойчивости возбудителя к действию антибактериальных препаратов группы фторхинолонов [42,174]. Резистентность связана с изменениями в ферментах топоизомеразы, особенно с аминокислотными заменами в области, определяющей устойчивость к хинолону (QRDR-quinolone-resistance determining region) гена *parC*, преимущественно в локусах D87 и S83 (нумерация *M. genitalium*), и с мутациями в *gyrA* [29,41,45]. Однако однонуклеотидный полиморфизм в генах *parC* и *gyrA* недостаточно хорошо коррелирует с резистентностью к ситафлоксацину и ситафлоксацину из-за недостаточности данных клинических изолятов [149]. Связь других мутаций в этих генах с антимикробной восприимчивостью и клиническими результатами в настоящее время также неизвестна.

Значительная часть штаммов *M. genitalium* имеют одномоментную резистентность к фторхинолонам и макролидам, оставляя очень мало доступных вариантов лечения [24,29,41,62,158].

Пристинамицин - антибактериальный препарат с зарегистрированной эффективностью у пациентов, устойчивых к азитромицину, джозамицину и моксифлоксацину, и во многих случаях также к расширенному курсу доксициклина (100 мг два раза в день в течение 14 дней) [24]. В Европе данный препарат зарегистрирован только во Франции. Он должен использоваться в

максимальной рекомендуемой дозе 1 г четыре раза в день в течение 10 дней, поскольку данные пациенты сталкиваются со своей последней известной активной антибактериальной терапией. Снижение дозы не рекомендуется, так как некоторые из штаммов, устойчивых ко многим лекарственным препаратам имеют повышенную минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) 0,5 мг, что может привести к неудаче при более низких дозах [90]. В Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован.

К настоящему времени многочисленными исследованиями доказана этиологическая роль *M.genitalium* в развитии урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин и мужчин. В США и в странах Европейского Союза *M.genitalium* относят к новому возбудителю ИППП. Одной из современных проблем лечения *M.genitalium*-инфекции является стремительное развитие резистентности *M.genitalium* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп, используемых для ее терапии, по всему миру.

Доля мутантных штаммов в Австралии составляет 31% [24] с увеличением до 63,6% [160]; во Франции - 13,2% с ежегодным приростом на 10 – 15,4% [35]; в Сингапуре – 25% [20]. В Бельгии оценили долю мутантных штаммов *M.genitalium*, устойчивых к макролидам среди женщин, занимающихся коммерческим сексом, и она составила 6,2% [40].

В Дании, Швеции и Норвегии в 2016 году изучили устойчивость *M.genitalium* к моксифлоксацину и азитромицину. Частота встречаемости резистентных мутаций для азитромицина и моксифлоксацина составляла 41,4% (17,7-56,6%) и 6,6% (4,1-10,2%) соответственно. Также в этих странах были обнаружены мультирезистентные штаммы *M.genitalium* (2,7%, 1,1-4,2%) [166].

Устойчивость к макролидам и фторхинолонам в Канаде составляет 58% и 20% соответственно [59]. В Англии резистентность к макролидам достигает 82,4%, а к фторхинолонам 4,9% [130]. В Испании выявлена устойчивость в 35% случаев к макролидам и 8% к препаратам из группы фторхинолонов [19].

В своей работе 2003 года L.Falk [51] указывает, что у 71% женщин и 63% мужчин *M.genitalium* вновь диагностирована после лечения доксициклином. В Европейских рекомендациях по ведению больных *M.genitalium*-инфекцией (2016 г.) указывается, что эффективность доксициклина в настоящее время не превышает 30% [90].

Мультирезистентные штаммы *M.genitalium* выявлены уже во многих странах [29]. Доля таких штаммов в Японии составляет 30,8% [146], в Австралии - до 9,8% [43]. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные изучению частоты обнаружения резистентных штаммов *M.genitalium*. В одной из работ изучалась распространенность и характер мутаций *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам в четырех городах России и в Эстонии за период 2013-2016 гг. Мутации резистентности к макролидам обнаружены в 4,6% образцов из России (0,7-6,8% в разных городах) и в 10% образцов из Эстонии. Частота мутаций, связанных с резистентностью к фторхинолонам, составляла 6,2% в России (2,5-7,6% в разных городах) и 5% - в Эстонии. Около 1% образцов в обеих странах содержали мутации как к макролидам, так и к фторхинолонам [139].

Разработка новых методов лечения *M.genitalium*-инфекции на основании спектра генетических мутаций возбудителя в сопоставлении с клиническими данными является одной из ключевых задач настоящего времени.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

После определения цели и поставленных задач исследование было разделено на несколько частей.

Для первой части работы в течение 2014-2018 гг собирали клинические образцы, содержащие *M.genitalium* из 18 филиалов Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ (МНПЦДК ДЗМ). Исследования на наличие мутаций устойчивости *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам проводилось в ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии. После чего полученные данные обрабатывались и анализировались.

Вторая часть исследования посвящена ретроспективному анализу клинических данных амбулаторных карт пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Проведена сравнительная оценка клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции у пациентов с «дикими» и мутантными штаммами возбудителя.

В третьей части работы разработана Анкета врача (Приложение 1) позволяющая оценить практику ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией в Московском регионе. Проведено анкетирование 69 специалистов, позволяющее оценить современную тактику ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией и осведомленность врачей в текущей проблеме антибиотикорезистентности *M.genitalium*.

Четвертая часть была посвящена оценке места *M.genitalium*-инфекции в структуре ИППП в Московском регионе.

На основании полученных и обобщенных данных разрабатывались методические рекомендации по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией.

2.2 ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом настоящего исследования являются 645 изолятов *M.genitalium*-инфекции и клинические данные 454 первичных пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Сбор материала проводился в течение 2014-2018 годов. Критерием

включения больных в исследование явился положительный результат ПЦР на *M.genitalium*. Все обследования проводились амбулаторно. Возраст пациентов варьировал от 18 до 75 лет. Все пациенты получили информацию общего характера о проводимом исследовании.

Среди 645 изолятов *M.genitalium*, 548 (85%) принадлежали мужчинам и 97 (15%) женщинам. Из 645 исследованных штаммов *M.genitalium* было выделено 48 (48/645=7,4%) содержащих мутации устойчивости к препаратам из группы макролидов; 63 (63/645=9,8%) образца содержали мутации к фторхинолонам. В ходе исследования выявлены штаммы *M.genitalium*, содержащие одновременно мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам. Количество таких мутантных изолятов за весь период наблюдения составило 13 (13/645=2%).

Распределение пациентов по полу в указанных группах представлено в Таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу

	Мужчины	Женщины
Пациенты 1 группы	323 из 371 (87,1%)	48 из 371 (12,9%)
Пациенты 2 группы	70 из 83 (84,3%)	13 из 83 (15,7%)

У каждого пациента было получено информированное согласие на участие в научной работе. Далее заполнялась индивидуальная тематическая карта больного (см. Приложение 1), в которой указывался анамнез заболевания, анамнез жизни, лабораторные методы обследования, лечение *M.genitalium*-инфекции. На основании полученных данных была создана база данных.

2.3 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1 Метод анкетирования

Для исследования разработана Анкета врача, содержащая перечень различных вопросов по ведению пациентов с *M.genitalium* – инфекцией, с целью анализа практики ведения *M.genitalium*-инфекции в учреждениях дерматовенерологического профиля московского региона. Анкета включала в себя следующие пункты: стаж работы врача по специальности; категории пациентов, которым назначается лабораторное тестирование на *M.genitalium* (другие уrogenитальные инфекции); назначается ли этиотропная терапия при выявлении *M.genitalium*; проводится ли обследование полового партнера при выявлении *M.genitalium*, в каких случаях назначается обследование/лечение половому партнеру пациента с выявленной *M.genitalium*; наличие в практике врача неудач лечения *M.genitalium*-инфекции; лекарственные средства первой, второй и третьей линии, назначаемые при выявлении *M.genitalium*-инфекции являются препаратами. В исследовании приняли участие 69 врачей амбулаторного приема 18 филиалов МНПЦДК ДЗМ, занимающихся проблемами ИППП.

2.3.2 Микроскопическое исследование

Биологический материал помещался на 2 предметных стекла

1. Препарат высушивали и фиксировали над пламенем спиртовой горелки;
2. 1%-ный водный раствор кристаллического фиолетового через фильтровальную бумагу наливали на высушенный и зафиксированный препарат, время экспозиции - 1 мин;
3. Затем препарат промывали водой;
4. Препарат заливали раствором Люголя, время экспозиции - 1 мин;
5. Вновь препарат промывали водой и обесцвечивали с 96%-ным этиловым спиртом;
6. Затем препарат промывали водой и заливали 1%-ный водным раствором нейтрального красного, время экспозиции - 1 мин; после чего промывали водой и высушивали.

При микроскопическом исследовании препарата, окрашенного по Граму, проводили подсчет количества полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в поле зрения. Наличие в биологическом материале уретры более 5 ПМЯЛ у мужчин и 10 - у женщин при исследовании не менее в 5-ти полей зрения рассматривалось, как лабораторный признак уретрита; наличие более 10 ПМЯЛ в биологическом материале цервикального канала - как признак цервицита (в сочетании с наличием слизисто-гнойных цервикальных выделений). Наличие Грам-отрицательных диплококков внутри ПМЯЛ являлось основанием для определения принадлежности диплококков к виду *N.gonorrhoeae* с помощью молекулярно-биологических или/ культурального методов исследования.

2.3.3. Молекулярно-биологические методы исследования

Молекулярно-биологическое исследование включало:

1. Рутинное лабораторное исследование на наличие в образцах биологического материала пациентов ДНК *M.genitalium*.
2. Амплификация участков ДНК в области QRDR и V домена гена 23S-рДНК *M.genitalium* и последующее определения первичной нуклеотидной последовательности ДНК методом секвенирования по Сенгеру с анализом данных секвенирования на предмет наличия мутаций устойчивости к макролидам и фторхинолонам.

Рутинное лабораторное исследование для выявления ДНК *M.genitalium* проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «АмплиСенс *Mycoplasma genitalium- FL*» производства ФБУН Эпидемиологии Роспотребнадзора по ТУ 9398-042-01897593-2009 № ФСР 2007/00580 согласно инструкции производителя. У женщин получали биологический материал цервикального канала и/или, влагалища: у мужчин - биологический материал уретры или первую порцию мочи. Полученные образцы в транспортной среде хранились в холодильнике при температуре +2 - +8°C в течение 48 часов, при необходимости замораживались при температуре -20°C; далее в контейнерах для транспортировки биологического материала доставлялись в ФБУН Центральный

НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора для дальнейшего исследования по выявлению мутаций *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам.

Для выявления мутаций устойчивости к фторхинолонам проводили амплификацию QRDR гена *parC* *M. genitalium* со 164 по 483 нуклеотид с использованием прямого праймера MG-PARC-A 5'-TGGGCTTAAAACCCACCACT-3' и обратного праймера MG-PARC-B 5'-CGGGTTTCTGTGTAACGCAT-3' по методике, описанной в [Deguchi T., et al, J Antimicrob Chemother 2001; 48:742-744 [42]].

Для выявления мутаций устойчивости к макролидам проводили амплификацию участка Vдомена гена 23S рДНК, органического прямым праймером 23S-1992F 5'-CCATCTCTTGACTGTCTCGGCTAT-3' и обратным праймером 23S-2138R 5'-CCTACCTATTCTCTACATGGTGGTGT-3' по методике, описанной в [Jensen JS et al, Clin Infect Dis. 2008, 47(12): 1546-53 [89]].

Определение и анализ первичной нуклеотидной последовательности полученных продуктов амплификации на предмет мутаций устойчивости к антибиотикам проводили с использованием набора реагентов BigDye Terminator v3.1 Cycle sequence Kit (Applied Biosystem, США) на анализаторе ABI 3030 (Applied Biosystem, США) в соответствии с прилагаемой инструкцией к набору реагентов и оборудованию.

2.4. Статистический метод

Тестирование статистических гипотез о случайном распределении номинативных переменных между обследуемыми группами проводилось с использованием критерия Хи-квадрат и при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ проводился попарный анализ межгрупповых различий генеральных (популяционных) долей каждой категории соответствующей переменной с помощью z-критерия для качественных данных (после проверки допущений) с поправкой альфа-ошибки на множественные сравнения.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS OfficeExcel 2010.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ *M.GENITALIUM* В СОПОСТАВЛЕНИИ С ДРУГИМИ НЕВИРУСНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИППП

В общей популяции было проведено немного эпидемиологических исследований по распространению *M.genitalium*, большая часть из них - в группах высокого риска, таких как пациенты, обращающиеся в клиники сексуального здоровья, или мужчины с НГУ, где распространенность оценивается в среднем 10–35% [90].

В таблице 2 представлены данные по выделению *M.genitalium* среди пациентов венерологического приема, обратившихся за помощью в филиалы МНПЦДК ДЗМ в период 2015 – 2018 годов.

Таблица 2.

Частота выявления *M.genitalium* за период 2015-2018гг

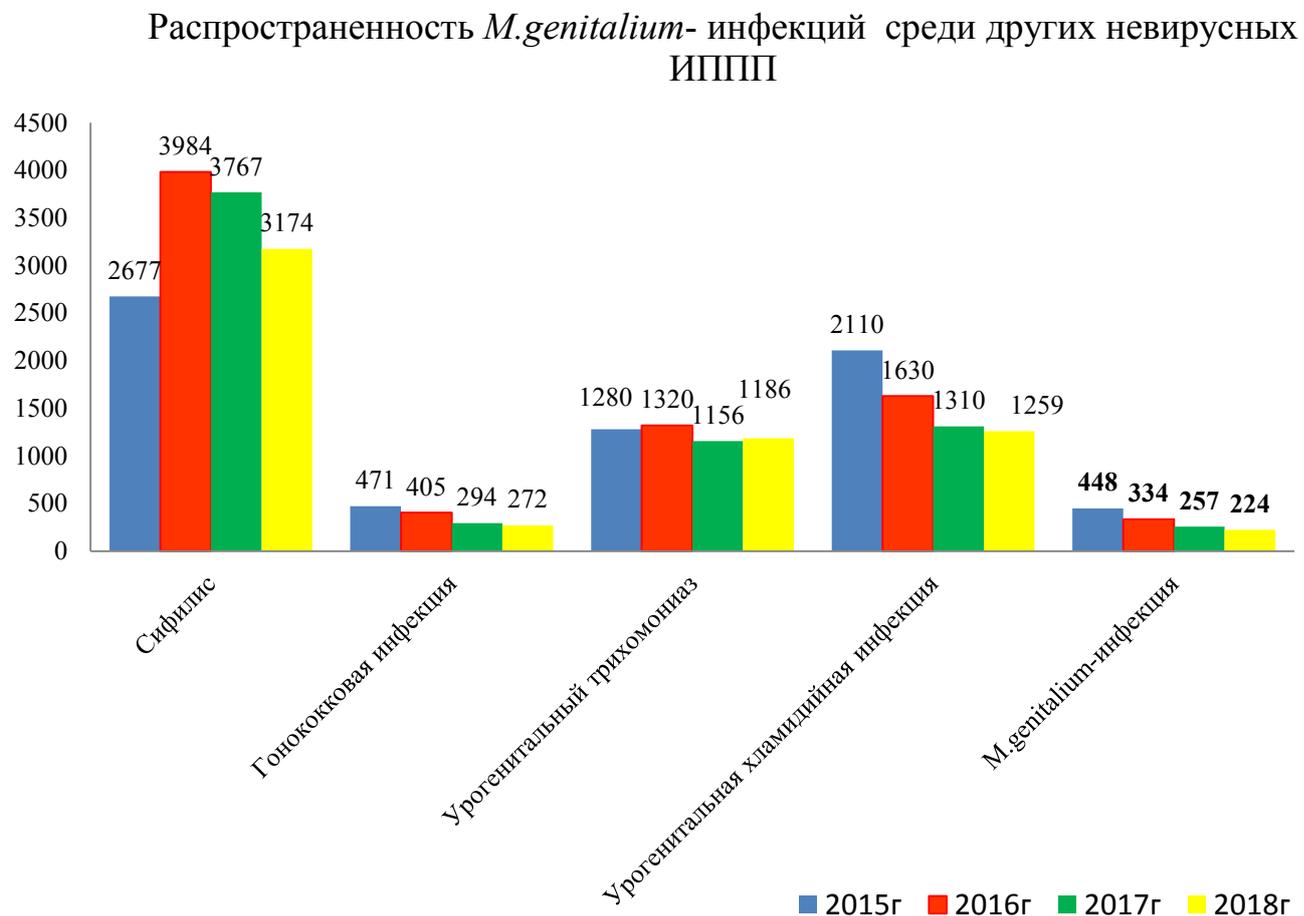
Год	Проведено исследований	Выявлено <i>Mycoplasma genitalium</i>
2015	19614	448 (2,3 %)
2016	17778	334 (2,3 %)
2017	14763	257 (1,7 %)
2018	15787	224 (1,4 %)
Всего	67942	1263 (1,9 %)

Как следует из представленных данных, частота выявления *M.genitalium*-инфекции среди пациентов венерологического приема МНПЦДК ДЗМ в период 2015 – 2018 годов составила 1,4 – 2,3 %. В метаанализе 2018 года суммарная распространенность *M.genitalium*-инфекции среди населения в мире составляет 1,3% в странах с более высоким уровнем развития и 3,9% в странах с более

низким уровнем развития. Оценки распространенности в подгруппах в этом метаанализе составляли 0,9% у беременных женщин, 3,2% у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), и 15,9% у женщин-работниц секс-бизнеса [23].

Для изучения частоты выявления *M.genitalium* в сопоставлении с другими невирусными ИППП был проведен анализ статистических данных о заболеваемости сифилисом, гонококковой инфекцией, урогенитальным трихомониазом, урогенитальной хламидийной инфекцией и *M.genitalium*-инфекцией, полученных из филиалов МНПЦДК ДЗМ (диаграмма 1).

Диаграмма 1



Как следует из Диаграммы 1, *M.genitalium*-инфекция занимает значимое место в структуре заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Так, по результатам статистического анализа заболеваемости ИППП в городе Москве (данные МНПЦДК ДЗМ), в 2015 году на долю *M.genitalium*-инфекции

пришлось 6,5% случаев из общего числа 6986 случаев вновь зарегистрированных заболеваний (для сравнения: сифилис – 38,3%, гонококковая инфекция – 6,7%, трихомоноз – 18,3%, хламидийная инфекция – 30,2%); в 2016 году – 4,4% из общего числа 7673 случаев бактериальных ИППП (сифилис – 51,9%, гонококковая инфекция – 5,3%, урогенитальный трихомоноз – 17,2%, урогенитальная хламидийная инфекция – 21,2%); в 2017 году – 3,9% из 6784 случаев бактериальных ИППП (сифилис – 55,5%, гонококковая инфекция – 4,3%, урогенитальный трихомоноз – 17,0%, урогенитальная хламидийная инфекция – 19,3%); в 2018 году – 3,7% из 6115 случаев бактериальных ИППП (сифилис – 51,9%, гонококковая инфекция – 4,4%, урогенитальный трихомоноз – 19,4%, урогенитальная хламидийная инфекция – 20,6%).

Таким образом, доля *M.genitalium*-инфекции в структуре невирусных ИППП на протяжении 2015 – 2018 годов составляла от 3,7 до 6,5% и была сопоставимой с заболеваемостью гонококковой инфекцией (от 4,3 до 6,6%). В исследовании, проведенном в Эстонии в 2018 году распространенность *C.trachomatis*, *M.genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T.vaginalis* и комбинированных ИППП составила 14,3%, 4,4%, 2,7%, 0,7% и 1,3% соответственно [159]. Уровень *C.trachomatis*, *N. gonorrhoeae* и *M.genitalium* в Каталонии в 2016 году среди молодых людей в возрасте ≤ 25 лет составил 8,5%, 0,6% и 3,5%, соответственно [106]. При хроническом негонококковом/ нехламидийном уретрите (НГНХУ) у мужчин по данным зарубежных исследователей *M.genitalium* занимает 2 место среди этиологических агентов после *C.trachomatis* [126].

3.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕР МУТАЦИЙ MYCOPLASMA GENITALIUM

В ходе проведения исследования были изучены образцы биологического материала урогенитальной области 645 пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Распространенность и характер мутаций *M.genitalium* за период 2014-2018 года представлен в Таблице 3.

Таблица 3

Распространенность и характер мутаций *M. genitalium*

Дата сбора биоматериала	2014-2015		2016		2017		2018		Все го
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Всего	266	100	138	100	190	100	51	100	645
Макролиды									
WT	250	93,98	129	93,48	175	92,11	43	84,31	
Mut	16	6,02	9	6,52	15	7,89	8	15,69	48
A2059G	8		4		7		5		
A2059C	0		0		0		0		
A2059T	0		0		0		0		
A2058G	6		2		8		2		
A2058C	0		0		0		0		
A2058T	0		0		0		0		
A2062G	2		1		0		1		
A2062T	0		2		0		0		
Фторхинолоны									
WT	247	92,86	125	90,58	166	87,37	44	86,27	
Mut	19	7,14	13	9,42	24	12,63	7	13,73	63
A247C	1		3		0		0		

G248T	4		3		2		2		
G248A	3		2		7		1		
T249C	0		0		1		0		
T250C	1		0		0		1		
G259T	2		2		5		1		
G259A	7		3		9		2		
A260G	1		0		0		0		
Мультирезистентные									13
A2058G+G 259A	1	0,38	0	0,00	5	2,63	1	1,96	
A2059G+G 248T	0	0,00	1	0,72	1	0,53	0	0,00	
A2059G+G 259A	1	0,38	0	0,00	1	0,53	0	0,00	
A2058G+G 248A	0	0,00	0	0,00	1	0,53	0	0,00	
A2062T + G259T	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
A2059G+A 247C	1	0,38	0	0,00	0	0,00	0	0,00	

Таким образом, при изучении мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к макролидам, количество «диких» штаммов составило 597 (597/645=92,6%), Количество мутантных штаммов за весь период наблюдения составило 48 (48/645=7,4%).

Установлено, что во всех случаях мутации *M. genitalium* были связаны с нуклеотидными заменами в V домене гена 23S рРНК в позициях A2058, A2059 и A2062, которые определяют резистентность к макролидам. Наиболее частыми

были мутации в позициях A2058 ($18/48=37,5\%$) и A2059 ($24/48=50\%$); более редко встречались мутации в позиции A2062 ($6/48=12,5\%$).

Резистентность к макролидам является актуальной проблемой и в настоящее время показатели устойчивости в мире оцениваются в 30–100% [100]. Наиболее часто резистентность развивается при мутациях в положении A2058 или A2059 (нумерация *Escherichia coli*) 23S рРНК [166], что совпадает с полученными нами данными. Во всем мире сообщается о различных показателях устойчивости. Резистентность к макролидам наиболее характерна для стран Европы и Северной Америки. В скандинавском исследовании сообщалось о резистентности *M.genitalium* к макролидам в 41,1% урогенитальных и экстрагенитальных образцов [166], в Испании зарегистрирована резистентность к макролидам у 20% *M. genitalium* - положительных образцов [14]. В Великобритании устойчивость к макролидам была обнаружена в 82,4% образцов [130]. Исследование, проведенное в американской клинике первичной медицинской помощи, показало, что частота выявления *M.genitalium* в биологическом материале органов мочеполовой системы и прямой кишки составляет 10,8 и 6,4% соответственно, при этом мутации устойчивости к макролидам выявлены в 70,6 и 80% случаев соответственно [46].

При изучении мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к фторхинолонам, количество «диких» штаммов составило 582 ($582/645=90,2\%$), Количество мутантных штаммов за весь период наблюдения составило 63 ($63/645=9,8\%$).

Устойчивость *M.genitalium* к препаратам из группы фторхинолонов наиболее характерна для стран Тихоокеанского региона. В частности в Японии фторхинолоны (левофлоксацин) часто используются для лечения *S.trachomatis* [98]. Исследование, проведенное в Японии, показало рост уровня резистентности к фторхинолонам среди изолятов *M. genitalium*: с 20% в 2011 году до 47% в 2013 году соответственно [98]. В Лондоне отмечается более низкая заболеваемость - 5% и 15% в австралийской клинике по лечению ИППП [131,146].

Мутации, ассоциированные с резистентностью к фторхинолонам, локализовались в гене *ParC M.genitalium* и распределялись следующим образом: позиция A247 – 4 образца ($4/63=6,4\%$); позиция G248 – 24 образца ($24/63=38,1\%$); позиция T249 – 1 образец ($1/63=1,55\%$); позиция T250 – 2 образца ($2/63=3,2\%$); позиция G259 – 31 образец ($31/63=49,2\%$); позиция A260 - 1 образец ($1/63=1,55\%$). Таким образом, наиболее частыми были мутации в позициях G248 (38,1%) и G259 (49,2%); мутации в других позициях встречались значительно реже.

Мишенями для фторхинолонов являются ДНК-гираза (состоящая из двух субъединиц *GyrA* и *GyrB*) и топоизомераза IV (состоящая из двух субъединиц *ParC* и *ParE*) [135]. Резистентность связана с изменениями в ферментах топоизомеразы, особенно с аминокислотным замещением в области, определяющей устойчивость к хинолону (QRDR-quinolone-resistance determining region) гена *parC*, преимущественно в локусах S83 и D87 (нумерация *M.genitalium*), и с мутациями в *gyrA* [41,45,166]. Связь других мутаций в этих генах с антимикробной восприимчивостью и клиническими исходами в настоящее время недостаточно неясна.

Таким образом, в Московском регионе уровень устойчивости *M.genitalium* к фторхинолонам превышал показатели резистентности к макролидам (9,8% и 7,4% соответственно). Вероятно, это может быть связано с тем, что большинство пациентов, включенных в настоящее исследование, составляли мужчины (85%), получавшие в анамнезе лечение у уролога, препаратами группы фторхинолонов (40%). Известно также, что женщины чаще обращаются к акушеру-гинекологу при наличии симптомов гинекологических заболеваний.

В ходе исследования выявлены штаммы *M.genitalium*, содержащие одновременно мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам. Количество таких мутантных изолятов за весь период наблюдения составило 13 ($13/645=2\%$). Данный показатель ниже, чем в Австралии, где штаммы *M.genitalium* с множественной лекарственной устойчивостью были выявлены у 9,8% [146], а в Японии у 30,8% пациентов, проходящих скрининг на ИППП [43]. Типы мутаций в мультирезистентных штаммах распределялись

следующим образом: позиции A2058G+G259A – 7 образцов (7/13=53,9%); позиции A2059G+G248T – 2 образца (2/13=15,4%); позиции A2059G+G259A – 2 образца (2/13=15,4%); позиции A2058G+G248A – 1 образец (1/13=7,7%); позиции A2059G+A247C – 1 образец (1/13=7,7%). Таким образом, наиболее частыми были мутации в позициях A2058G+G259A (53,9%); мутации в других позициях встречались значительно реже.

Анализ результатов исследования образцов, собранных в течение **4-х разных временных периодов** показал:

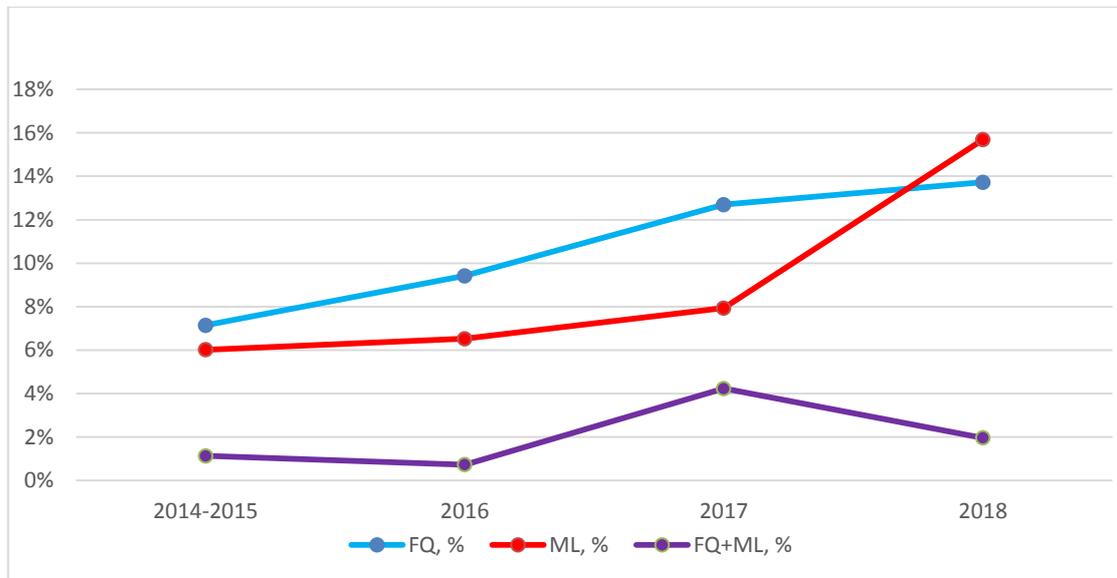
- мутации, ассоциированные с резистентностью *M. genitalium* к макролидам, в 1-й период сбора образцов *M. genitalium* (2014-2015 годы) регистрировались в 6,02% образцов; во 2-й период (2016 год) – в 6,52% образцов; в 3-й период (2017 год) – в 7,89% образцов; в 4 период (2018 год) – в 15,69% образцов. То есть в сравнении с 1-м периодом к 4-му периоду наблюдения частота мутантных штаммов *M. genitalium* к макролидам выросла в 2,6 раза.

- мутации, ассоциированные с резистентностью *M. genitalium* к фторхинолонам, в период 2014-2015 годов регистрировались в 7,14% образцов; в период 2016 года – в 9,42% образцов; в период 2017 года – в 12,63% образцов; в период 2018 года – в 13,73%. Таким образом, в сравнении с 1-м периодом к 4-му периоду наблюдения частота выявления мутантных штаммов *M. genitalium* к фторхинолонам выросла в 1,9 раз.

Динамика изменения частоты выявления мутантных штаммов *M.genitalium* за 2014-2018 года представлена в Диаграмме 2

Диаграмма 2

Распространенность мутаций устойчивости к антибиотикам у *M.genitalium*



Таким образом, на основании полученных данных, установлен рост числа мутантных штаммов *M. genitalium* с течение 2014-2018 годов, что подчеркивает необходимость коррекции тактики ведения пациентов с *M. genitalium*-инфекцией для предотвращения формирования и распространения мутаций устойчивости.

3.3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *M.GENITALIUM*-ИНФЕКЦИИ

Проведено обследование и лечение 454 пациентов с *M.genitalium*-инфекцией: 393 (86,6%) мужчины, 61 (14,4%) женщина. Соотношение мужчины: женщины = 6,4 : 1.

Анализ гендерного распределения пациентов показал, что большинство мужчин относились к возрастной группе 26-30 лет (25,5%), большинство женщин – 21-25 лет (37,7%), т.е. в возрасте наибольшей сексуальной активности. В целом же наиболее «опасным» для заражения является возраст от 21 года до 35 лет, как у мужчин (71,3%), так и у женщин (72,2%) (Таблица 4). В исследовании, проведенном в Великобритании пик заболеваемости *M.genitalium*-инфекцией приходится у мужчин на возраст 25-34 года, что совпадает с нашими данными, а у женщин 16-19 лет и снижалась с возрастом [143]. В Австралии средний возраст мужчин с *M.genitalium*-инфекцией колеблется в пределах 24-35 лет, а женщин 22-32 года, что также сопоставимо с полученными результатами в Московском регионе [141].

Таблица 4

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
18-20лет	13 (3,3%)	4 (6,6%)
21-25	84 (21,4%)	23 (37,7%)
26-30	100 (25,5%)	12 (19,7%)
31-35	96 (24,4%)	9 (14,8%)
36-40	32 (8,1%)	5 (8,2%)
41-45	27 (6,9%)	2 (3,3%)
46-50	17 (4,3%)	4 (6,6%)
51-55	15 (3,8%)	1 (1,6%)
56-60	5 (1,3%)	0
61-65	3 (0,8%)	0
66-70	0	1 (1,6%)

71-75	1 (0,2%)	0
-------	----------	---

Целью обращения у пациентов явилось наличие субъективных симптомов (жалоб): у мужчин (71,5%), у женщин (49,2%) (таблица 5). Мужчины в 1,5 раза чаще, чем женщины обращались за медицинской помощью с жалобами, что подтверждено статистически методами. Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией, 70% мужчин имеют симптомы уrogenитальной инфекции и 40-75% женщин их не имеют [90].

Таблица 5

Цель обращения

Цель обращения	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)	Статистическая значимость, p<0,05
Наличие субъективных симптомов (жалоб)	281 (71,5%)	30 (49,2%)	0,042 *
Профилактическое обследование	73 (18,6%)	16 (26,2%)	0,253
Наличие у полового партнера ИППП	17 (4,3%)	6 (9,8%)	0,143
После лечения <i>M.genitalium</i> -инфекции в других клиниках	9 (2,3%)	1 (1,7%)	0,743
Направлен урологом	13 (3,3%)	0	0,069
Направлена гинекологом	0	8 (13,1%)	p<0,01 *

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Таблица 6

Характеристика субъективных симптомов (жалоб)

	Субъективные симптомы	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)	Статистическая значимость, p<0,05
1	Дизурия	74 (18,8%)	3 (4,9%)	p<0,01
2	Дизурия+Выделения	70 (17,8%)	7 (11,5%)	0,242
3	Выделения	57 (14,5%)	20 (32,8%)	p<0,01

4	Дискомфорт	47 (12%)	1 (1,6%)	p<0,01
5	Выделения+Дискомфорт	28 (7,1%)	2 (3,3%)	0,233
6	Высыпания	13 (3,3%)	1 (1,6%)	0,453
7	Боль в паховой области	6 (1,5%)	0(0%)	0,217
8	Диспареуния	4 (1%)	0(0%)	0,313
9	Выделения+Высыпания	3 (0,8%)	1 (1,6%)	0,572
10	Дизурия+Высыпания	2 (0,5%)	1 (1,6%)	0,441
11	Выделения+Боль в паховой области	2 (0,5%)	0(0%)	0,476
12	Дизурия+Дискомфорт	1 (0,3%)	0(0%)	0,614
13	Дискомфорт+Высыпания	1 (0,3%)	0(0%)	0,614
14	Дизурия+Выделения+Высыпания	0 (0%)	1 (1,6%)	0,2
15	Не предъявляет	85 (21,6%)	24 (39,3%)	0,023

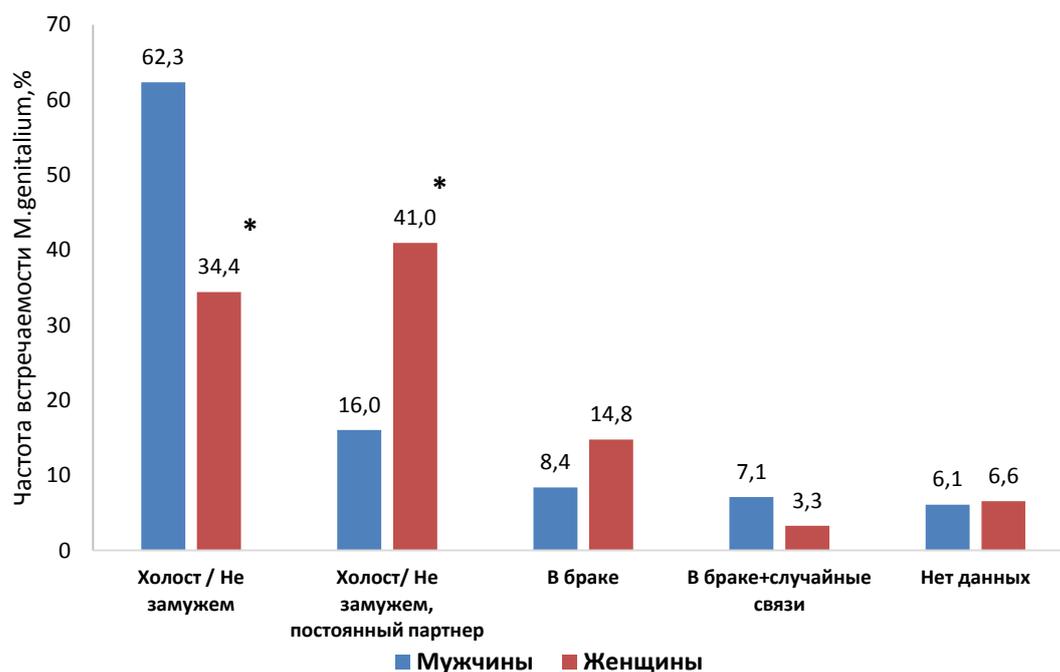
Согласно Таблице 6, мужчины, при обращении за медицинской помощью, чаще всего предъявляли жалобы на дизурию (18,8%), выделения (14,5%) или их комбинацию (17,8%). Такие же субъективные симптомы указаны, как преобладающие у мужчин в Европейских рекомендациях [90]. Под понятием «Дизурия» объединялись различные комбинации субъективных симптомов: резь, жжение, зуд при мочеиспускании, учащенное, болезненное мочеиспускание. У женщин также преобладали дизурия и выделения из мочеполовых органов. В отличие от мужчин, женщины чаще жаловались на выделения (32,5%), реже на выделения и дизурию (11,5%) и в меньшей степени только на дизурию (4,9%). Частота данных (основных) симптомов у мужчин и женщин существенно не отличалась и составила соответственно, 51,5 и 48,9%. Статистически значимые различия среди мужчин и женщин установлены в частоте встречаемости дизурии и выделений из органов мочеполовой системы. Первые чаще характеризовали жалобы мужчин, вторые - женщин.

Большинство мужчин (62,3%) не состояли в браке и не имели постоянного полового партнера, что позволяет предположить наличие у них такого фактора риска ИППП, как случайные, множественные половые партнеры. Среди женщин не состояли в браке 34,4%, но имели постоянного полового партнера 41%. В 12,8% случаев данные о сексуальном анамнезе пациентов в амбулаторных картах

отсутствовали (диаграмма 3). Отсутствие постоянного полового партнера у мужчин и наличие его у женщин имели статистически значимые различия.

Диаграмма 3

Сексуальный анамнез пациентов



Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

На ранее перенесенные ИППП (фактор риска ИППП) указали 21,7% мужчин и 9,6% женщин (таблица 7). Исходя из анамнеза пациентов, хламидийная инфекция встречалась чаще у мужчин (9,4%), чем у женщин (1,6%), что подтверждено статистически. Наличие других ИППП как предиктор *M.genitalium*-инфекции подтверждено в исследовании 2018 года [161].

Таблица 7

Анамнестические данные о перенесенных ИППП

Заболевание	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)	Статистическая значимость, p<0,05

<i>M.genitalium</i> -инфекция	6 (1,5%)	1 (1,6%)	0,95
Хламидийная инфекция	37 (9,4%)	1 (1,6%)	0,019*
Гонококковая инфекция	21 (5,%)	1 (1,6%)	0,161
Урогенитальный трихомониаз	3 (0,8%)	1 (1,6%)	0,572
Сифилис	15 (3,8%)	1 (1,6%)	0,351
Генитальный герпес	1 (0,2%)	0	0,614
Гонококковая инфекция, Бактериальный вагиноз	0 (0%)	2 (3,3%)	0,07
Бактериальный вагиноз	0 (0%)	8 (13,1%)	p<0,01 *
Кандидозный вульвовагинит	0 (0%)	8 (13,1%)	p<0,01 *
Уреаплазменная инфекция	1 (0,2%)	0 (0%)	0,614
<i>M.genitalium</i> -инфекция , Урогенитальный трихомониаз	1 (0,2%)	0 (0%)	0,614
Гонококковая инфекция, хламидийная инфекция	1 (0,2%)	0 (0%)	0,614
Сифилис, генитальный герпес	1 (0,2%)	0 (0%)	0,614
<i>M.genitalium</i> -инфекция, уреоплазменная инфекция	1 (0,2%)	2 (3,3%)	0,108
Хламидийная инфекция, Урогенитальный трихомониаз	1 (0,2%)	0 (0%)	0,614
Отрицает	304 (77,4%)	36 (59%)	0,116

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

При изучении анамнеза жизни, только 91 (23,1%) мужчина и 27 (44,3%) женщин (таблица 8) сообщили о наличии у них сопутствующих хронических заболеваний. Из них у 30 из 91 (33%) мужчин и 12 из 27 (44,4%) женщин имелись в анамнезе заболевания урогенитального тракта, в лечении которых применяются антибиотики, преимущественно из группы фторхинолонов. 5 из 27 (18,5%) женщин получали лечение по поводу ВЗОМТ.

Таблица 8

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
Гипертоническая болезнь	9 (2,3%)	0 (0%)
Ишемическая болезнь сердца	1 (0,3%)	0 (0%)
Бронхиальная астма	3 (0,8%)	3 (4,9%)
Хронический бронхит	6 (1,5%)	1 (1,6%)
Гепатит С	3 (0,8%)	0 (0%)
Гепатит В	1 (0,3%)	0 (0%)
Язвенный колит	1 (0,3%)	0 (0%)
Сахарный диабет 2 типа	1 (0,3%)	0 (0%)
Язвенная болезнь 12 перстной кишки	1 (0,3%)	1 (1,6%)
Хронический гастрит	10 (2,6%)	2 (3,3%)
Хронический гастроуденит	5 (1,3%)	3 (4,9%)
Хронический панкреатит	3 (0,8%)	0 (0%)
Хронический тонзиллит	1 (0,3%)	0 (0%)
Хронический холецистит	6 (1,5%)	0 (0%)
Хронический пиелонефрит	1 (0,3%)	7 (11,5%)
Хронический цистит	0 (0%)	5 (8,2%)
Хронический простатит	14 (3,6%)	0 (0%)
Мочекаменная болезнь	2 (0,8%)	0 (0%)
Мочекаменная болезнь, хронический простатит	4 (1%)	0 (0%)
Мочекаменная болезнь, желчекаменная болезнь	1 (0,3%)	0 (0%)
Хронический простатит, гипертоническая болезнь	7 (1,8%)	0 (0%)
Хронический простатит гипертоническая болезнь, хронический гастрит	1 (0,3%)	0 (0%)
Хронический простатит, язвенная болезнь 12 перстной кишки	1 (0,3%)	0 (0%)
Мочекаменная болезнь, гипертоническая болезнь, хронический холецистит	1 (0,3%)	0 (0%)
Гипертоническая болезнь, хронический холецистит, варикозная болезнь	1 (0,3%)	0 (0%)
Гипертоническая болезнь, хронический бронхит	1 (0,3%)	0 (0%)
Псориаз	2 (0,8%)	0 (0%)
ВИЧ	2 (0,8%)	0 (0%)
Гипертоническая болезнь, хронический холецистит	1 (0,3%)	0 (0%)
Хронический сальпингит	0 (0%)	2 (3,3%)

Хронический оофорит	0 (0%)	1 (1,6%)
Хронический сальпингоофорит	0 (0%)	2 (3,3%)
Отрицает	302 (76,9%)	34 (55,7%)

Согласно полученным данным (таблица 9) только 30 (7,6%) мужчин и 4 (6,6%) женщины получали антибиотикотерапию за последние полгода. 7 из 30 (23,3%) мужчин применяли препараты из группы макролидов и 12 из 30 (40%) - из группы фторхинолонов; 1 из 4 женщин (25%) лечилась фторхинолоном. Можно сделать предположение, что применение препаратов из групп макролидов и фторхинолонов в анамнезе могло привести к формированию мутаций устойчивости *M.genitalium* при настоящем обследовании.

Таблица 9

Прием антибиотиков в анамнезе за последние 6 месяцев

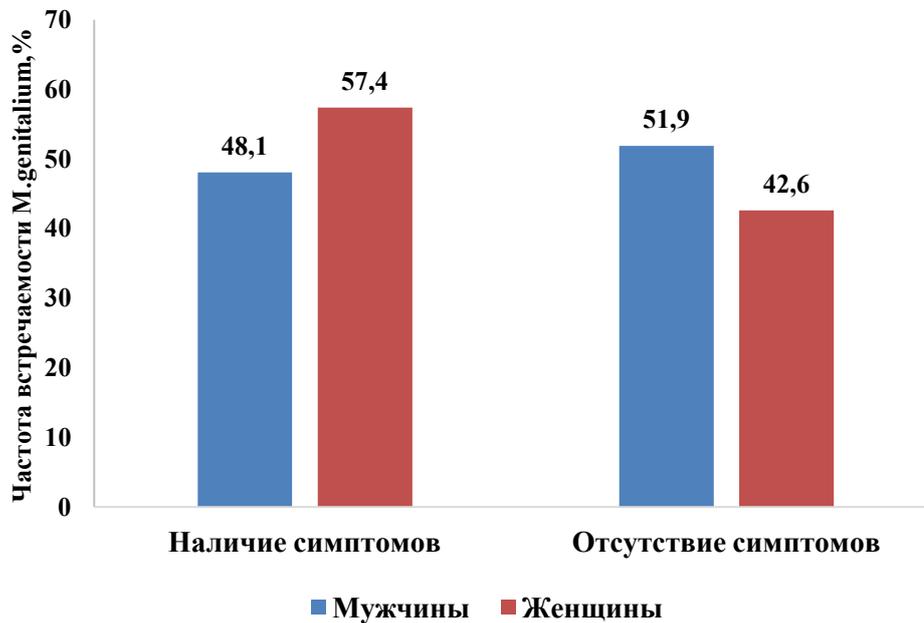
Препарат	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
Азитромицин	3 (0,8%)	0 (0%)
Джозамицин	2 (0,5%)	0 (0%)
Доксициклин	7 (1,8%)	3 (4,9%)
Доксициклин, Джозамицин	1 (0,3%)	0 (0%)
Левифлоксацин	6 (1,5%)	0 (0%)
Джозамицин, Левифлоксацин	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин, Цефтриаксон	1 (0,3%)	0 (0%)
Ципрофлоксацин	2 (0,5%)	1 (1,6%)
Норфлоксацин	1 (0,3%)	0 (0%)
Ципрофлоксацин, Норфлоксацин	1 (0,3%)	0 (0%)
Левифлоксацин, Нитрофурантоин	1 (0,3%)	0 (0%)
Нитрофурантоин	1 (0,3%)	0 (0%)
Фуразидин	1 (0,3%)	0 (0%)
Цефиксим	1 (0,3%)	0 (0%)
Амоксициллин	1 (0,3%)	0 (0%)
Отрицает	363 (92,4%)	57 (93,4%)

Клинические симптомы *M.genitalium*-инфекции имели место у 48,1% мужчин и у 57,4% женщин. Вместе с тем у значительного числа пациентов (более чем у половины мужчин - 51,9% и 42,6% женщин) инфекция протекала

бессимптомно (диаграмма 4). Статистически достоверной разницы между данными показателями не выявлено. В исследовании Trent M et al. доля бессимптомных женщин составила 59%, что совпадает с полученными нами данными [161].

Диаграмма 4

Клиническая характеристика *M.genitalium*-инфекции



Оценка частоты ассоциаций *M.genitalium*-инфекции с другими ИППП в Московском регионе представлены в Таблице 10.

Таблица 10

Комбинация *M.genitalium*-инфекции с другими заболеваниями/синдромами

	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
Моно-инфекция	336 (85,5%)	42 (68,9%)
Микст-инфекция	57 (14,5%)	19 (31,1%)

Т.о., среди мужчин и женщин превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (85,5% и 68,9% соответственно). У мужчин в 6 раз чаще встречалась изолированная *M.genitalium*-инфекция, у женщин в 2,2 раза.

Под микст-инфекцией понимается наличие *M.genitalium* в сочетании с *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, генитальным герпесом, аногенитальными бородавками, а также бактериальным вагинозом, кандидозным вульвовагинитом у женщин в различных комбинациях. Доля таких пациентов была значительно ниже, чем у больных только с *M.genitalium*-инфекцией, особенно у мужчин. Комбинация *M.genitalium*-инфекции с другими заболеваниями представлена в таблице 11.

Таблица 11

Комбинация *M.genitalium*-инфекции с другими заболеваниями

	Мужчины (n=36)	Женщины (n=18)
Гонококковая инфекция	0	1 (5,6%)
Хламидийная инфекция	18 (50%)	3 (16,7%)
Хламидийная инфекция + Бактериальный вагиноз	0	3 (16,7%)
Бактериальный вагиноз	0	5 (27,8%)
Бактериальный вагиноз + Аногенитальные бородавки	0	2 (11,1%)
Аногенитальные бородавки	13 (36,1%)	2 (11,1%)
Хламидийная инфекция+ Аногенитальные бородавки	2 (5,6%)	0
Урогенитальный трихомоноз	0	0
Кандидозный вульвовагинит	0	2 (11,1%)
Генитальный герпес	2 (5,6%)	0
Генитальный герпес+ Хламидийная инфекция	1 (2,8%)	0

Оценка частоты ассоциаций *M.genitalium*-инфекции с другими ИППП у пациентов с наличием клинических симптомов заболевания (таблице 12) и без таковых (таблица 13).

Таблица 12

Моно и микст-инфекция (у пациентов с наличием клинических симптомов)

Тип инфекции	Мужчины (n=189)	Женщины (n=35)	Статистическая значимость, p<0,05
Моно-инфекция	153 (81%)	17 (48,6%)	p<0,01 *
Микст-инфекция	36 (19%)	18 (51,4%)	p<0,01 *

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Как видно из таблицы 12, среди мужчин с клинически выраженными симптомами заболевания преобладает моно-инфекция *M.genitalium* (81%), в то время как у женщин – микст-инфекция (51,4%). Указанные различия являются статистически подтвержденными. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что клиническими проявлениями *M.genitalium*-инфекции у мужчин являются симптомы уретрита. У женщин же клинические симптомы заболевания ассоциированы с наличием сопутствующих возбудителей помимо *M.genitalium*.

Таблица 13

Моно и микст-инфекция (у пациентов с отсутствием клинических симптомов)

Тип инфекции	Мужчины (n=204)	Женщины (n=26)
Моно-инфекция	183 (89,7%)	25 (96,2%)
Микст-инфекция	21 (10,3%)	1 (3,8%)

Исходя из таблицы 13, у асимптомных пациентов превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (89,7% мужчин и 96,2% женщин). Из этого следует, что *M.genitalium*-инфекция зачастую протекает без симптомов урогенитального заболевания. Таким образом, оставаясь невыявленной, *M.genitalium*-инфекция способна приводить к развитию грозных осложнений репродуктивного тракта.

Клинические проявления *M.genitalium*-инфекции у мужчин представлены в таблице 14.

	Клинические проявления	Моно-инфекция (n=153)	Микст-инфекция (n=36)	Статистическая значимость, p<0,05
1	Гиперемия наружного отверстия уретры + выделения	58 (37,9%)	5 (13,9%)	p<0,01 *
2	Уретральные выделения	49 (32%)	8 (22,2%)	0,183
3	Гиперемия наружного отверстия уретры	26 (17%)	2 (5,6%)	0,016 *
4	Гиперемия, отечность наружного отверстия уретры + выделения	13 (8,5%)	1 (2,8%)	0,089
5	Гиперемия, отечность наружного отверстия уретры	7 (4,6%)	2 (5,6%)	0,758
6	Высыпания	0(0%)	13 (36,1%)	p<0,01 *
7	Гиперемия наружного отверстия уретры +высыпания	0(0%)	1 (2,8%)	0,096
8	Уретральные выделения + высыпания	0(0%)	3 (8,3%)	p<0,01 *
9	Гиперемия наружного отверстия уретры + выделения +высыпания	0(0%)	1 (2,8%)	0,096

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Исходя из таблицы 14, мы видим статистически значимое превалирование гиперемии наружного отверстия уретры и уретральных выделений (37,9%), изолированной гиперемии наружного отверстия уретры (17%) у мужчин с моно-инфекцией *M.genitalium*. Уретральные выделения характерны для обеих сравниваемых групп пациентов, преобладая у мужчин с моно-инфекцией (32%), но разница статистически недостоверна. У пациентов с микст-инфекцией преобладают симптомы, связанные с высыпаниями на половых органах (36,1%), а также высыпания в комбинации с уретральными выделениями (8,3%).

Характеристика уретральных выделений у мужчин представлены на диаграммах 5,6.

Диаграмма 5

Количество уретральных выделений

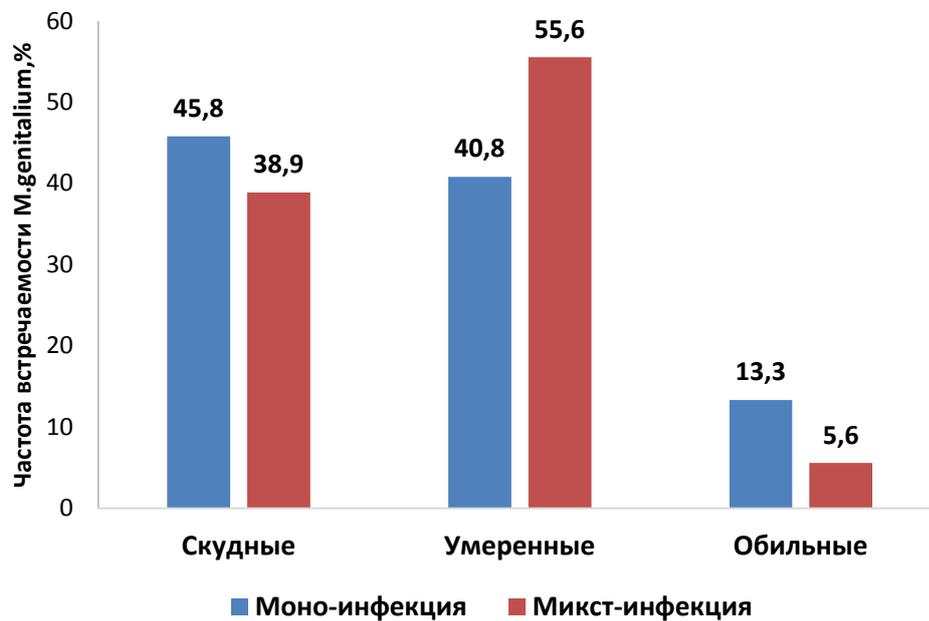
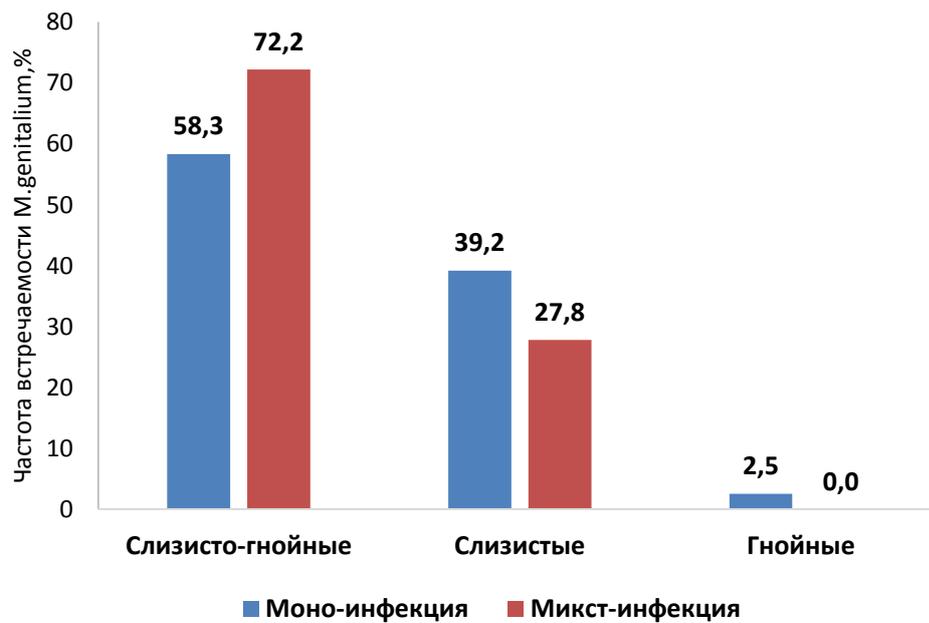


Диаграмма 6

Характер уретральных выделений



Исходя из представленных данных на диаграммах 5,6 для моно-инфекции *M. genitalium* у мужчин чаще характерны скудные (45,8%) и умеренные (40,8%)

уретральные выделения слизисто-гнойного характера (58,3%). Микст-инфекция представлена умеренными (55,6%) слизисто-гнойными (72,2%) выделениями. Несмотря на превалирование скудной симптоматики, у моно-инфекции *M.genitalium* обильное количество выделений встречается в 2,4 раза чаще, чем у микст-инфекции. А гнойный характер выделений и вовсе отсутствует при коинфекции и выявлен в 2,5% случаев изолированной *M.genitalium*-инфекции. Что может говорить о менее острой картине заболевания при микст-инфекции *M.genitalium*. Изучаемые показатели не имели статистически значимых различий.

Клинические проявления *M.genitalium*-инфекции у женщин представлены в таблице 15.

Таблица 15

Клинические симптомы у женщин

	Моно-инфекция (n=17)	Микст-инфекция (n=18)
Симптомы вагинита	0 (0%)	4 (22,2%)
Симптомы цервицита	17 (100%)	1 (5,6%)
Симптомы вагинита + Симптомы цервицита	0 (0%)	8 (44,4%)
Высыпания в области наружных половых органов	0 (0%)	2 (11,1%)
Высыпания+ Симптомы вагинита + Симптомы цервицита	0(0%)	3 (16,7%)

К симптомам цервицита относятся: гиперемия/ отечность слизистой оболочки шейки матки, патологические выделения из цервикального канала, диспареуния, мено/метроррагии, боли внизу живота, болезненные тракции при пальпации шейки матки, а также количество ПМЯЛ 10 и более (при микроскопическом исследовании цервикального материала в препарате, окрашенном по Граму).

К симптомам вагинита относятся: гиперемия/отечность слизистой оболочки влагалища, влагалища, наличие патологических выделений в заднем и боковых сводах влагалища. К высыпаниям относят клинические проявления генитального герпеса и аногенитальных бородавок.

Как видно из таблицы 15, моно-инфекция *M.genitalium* у женщин чаще всего представлена симптомами цервицита (100%). Микст-инфекция чаще характеризуется комбинацией симптомов вагинита и цервицита (44,4%). Согласно Европейским рекомендациям, основным проявлением *M.genitalium*-инфекции у женщин является цервицит [90]. Несмотря на обнаружение *M.genitalium* во влагалищных образцах, связь с вагинитом не была доказана. Таким образом, положительный результат теста на амплификацию нуклеиновых кислот, полученный из влагалищных образцов, вероятно, отражает обнаружение бактериальной ДНК из цервикального канала [172].

Симптомы цервицита у женщин представлены в таблице 16. У пациенток с моно-инфекций *M.genitalium* при физикальном осмотре чаще всего определяется гиперемия слизистой оболочки шейки матки и/или слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (по 29,4%). У женщин с коинфекцией в более чем половине случаев превалирует комбинация гиперемии слизистой оболочки шейки матки и слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (58,3%).

Таблица 16

Симптомы цервицита

Характеристика симптомов	Моно-инфекция (n=17)	Микст-инфекция (n=12)
Гиперемия/отечность слизистой оболочки шейки матки	2 (11,8%)	1 (8,3%)
Гиперемия слизистой оболочки шейки матки + слизисто-гнойные выделения из цервикального канала	5 (29,4%)	7 (58,3%)
Гиперемия слизистой оболочки шейки матки + слизисто-гнойные выделения из цервикального канала + болезненные тракции при пальпации шейки матки	1 (5,9%)	1 (8,3%)
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала	5 (29,4%)	0 (0%)
Гиперемия/отечность слизистой оболочки шейки матки + слизисто-гнойные выделения из цервикального канала + диспареуния	1 (5,9%)	1 (8,3%)
Гиперемия слизистой оболочки шейки матки + слизисто-гнойные выделения из цервикального	2 (11,8%)	1 (8,3%)

канала + Боли внизу живота		
Гиперемия/отечность слизистой шейки матки + диспареуния	0 (0%)	1 (8,3%)
Диспареуния, метроррагии	1 (5,9%)	0 (0%)

Симптомы вагинита представлены в таблице 17. При изолированной *M.genitalium*-инфекции симптомы вагинита не выявлены, а при микст-инфекции – преобладают пенистые/творожистые выделения с «кислым» запахом (46,7%).

Таблица 17

Симптомы вагинита

Характеристика симптомов	Моно-инфекция (n=0)	Микст-инфекция (n=15)
Гиперемия/отечность слизистой оболочки влагалища	0 (0%)	2 (13,3%)
В заднем и боковых сводах обильные выделения молочного цвета	0 (0%)	0 (0%)
В заднем своде влагалища обильные гнойные выделения	0 (0%)	3 (20%)
В заднем своде обильные слизисто-гнойные выделения	0 (0%)	1 (6,7%)
Пенистые/творожистые выделения с «кислым» запахом	0 (0%)	7 (46,7%)
В заднем и боковых сводах, а также на вульве гомогенные сливкообразные выделения с неприятным «рыбным» запахом	0 (0%)	1 (6,7%)
Гиперемия слизистой оболочки влагалища и вульвы + творожистые выделения с кислым запахом	0 (0%)	1 (6,7%)

Результаты оценки степени выраженности воспалительной реакции (определение количества полиморфноядерных лейкоцитов - ПМЯЛ) по данным микроскопического исследования (окраска метиленовым синим и по Граму) биологического материала уретры у мужчин и женщин и цервикального канала у женщин представлены в таблице 18 и 19.

Таблица 18

Микроскопическое исследование уретры

Количество ПМЯЛ	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
5 и более/ 10 и более	209 (53,2%)	1 (1,6%)
Менее 5 / менее 10	99 (25,2%)	40 (65,6%)
Не проводилось	85 (21,6%)	20 (32,8%)

К симптомам уретрита относятся: гиперемия/отечность в области наружного отверстия уретры, уретральные выделения, дизурия, инфильтрация стенок уретры, а также количество ПМЯЛ 5 и более у мужчин и 10 и более у женщин (при микроскопическом исследовании уретрального материала в препарате, окрашенном по Граму).

Согласно полученным данным, более половины мужчин (53,2%) имели воспалительную реакцию в уретре. Если не учитывать пациентов, которым микроскопическое исследование не проводилось (21,6%), то доля положительных мужчин возрастет до 67,9% ($209/308=67,9\%$). Полученные данные подтверждают, что уретрит у мужчин является клиническим проявлением *M.genitalium*-инфекции [90]. У женщин воспалительная реакция в уретре зафиксирована в 7% ($3/43=7\%$). Научные исследования прослеживают связь между *M.genitalium*-инфекцией и женским уретритом, но доказательств мало [118,172].

Таблица 19

Микроскопическое исследование цервикального канала

Количество ПМЯЛ	Женщины (n=61)
10 и более в цервикальном канале	28 (45,9%)
менее 10 в цервикальном канале	15 (24,6%)
Не проводилось	18 (29,5%)

Исходя из таблицы 19, воспалительная реакция в цервикальном канале была зафиксирована у 28 из 43 (65,1%) женщин, которым было проведено микроскопическое исследование.

Анализ результатов обследования пациентов методов ПЦР показал, что при первичном обследовании (таблица 20) было использовано около 70 вариантов

назначений для выявления возбудителей ИППП и одновременно на условно-патогенные микроорганизмы. И если на условно-патогенные микроорганизмы (в качественной ПЦР, что не имеет диагностического значения) были сделаны назначения ПЦР почти в 100% случаев, то на *N.gonorrhoeae* – у 247 (54,4%), а на *C.trachomatis* – лишь у 75 (16,3%) пациентов.

Таблица 20

Назначение пациентов на ПЦР- исследование на первичном приеме

Инфекционные агенты	Мужчины ы (n=393)	Женщины ы (n=61)
<i>M.genitalium</i>	4 (1%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>G.vaginalis</i> +HPV 16/18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	54 (13,7%)	7 (11,5%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + HPV 16/18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>C.albicans</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	0	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + HPV скрин	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-</i>	2 (0,5%)	0

<i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + HPV скрин	(0,25%)	
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + HPV 6/11+ HPV 16/18	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>H.simplex</i> 1-2	1 (0,25%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>H.simplex</i> 1-2+ HPV скрин	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + HPV 16/18	1 (0,25%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	4 (1%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + Cytomegalovirus+ HPV скрин	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>H.simplex</i> 1-2+ HPV скрин	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	2 (0,5%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>H.simplex</i> 1-2	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i>	1	0

+ <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	(0,25%)	
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i>	4 (1%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>HPV скрин</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>HPV скрин</i> + <i>HPV 16/18</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>G.vaginalis</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	13 (3,3%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>C.albicans</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	2 (0,5%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV 16/18</i>	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV 6/11</i> + <i>HPV 16/18</i>	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV скрин</i> + <i>HPV 6/11</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	39 (9,9%)	3 (4,9%)

<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	14 (3,6%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV 16/18</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV скрин</i>	6 (1,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV 6/11</i> + <i>HPV 16/18</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV скрин</i> + <i>HPV 6/11</i>	9 (2,3%)	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV скрин</i> + <i>HPV 6/11</i> + <i>HPV 16/18</i>	111 (28,2%)	18 (29,5%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	5 (1.3%)	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV скрин</i>	5 (1.3%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + <i>HPV скрин</i>	11 (2,8%)	1 (1,6%)

<i>C.albicans</i> + HPV скрин		
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + HPV 16/18	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + HPV скрин+ HPV 6/11	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + HPV скрин+ HPV 6/11+ HPV 16/18	7 (1,8%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + HPV скрин	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + HPV скрин	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + HPV скрин	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + HPV 16/18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	1	0

	(0,25%)	
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	6 (1,5%)	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>C.albicans</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	6 (1,5%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	4 (1%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>H.simplex 1-2</i> + HPV скрин	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + HPV скрин	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>H.simplex 1-2</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	1 (0,25%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	1 (0,25%)	0

Таким образом, более чем у половины пациентов не была исключена гонококковая инфекция и у подавляющего числа (83,7%) не была исключена хламидийная инфекция, что позволяет усомниться в полноценности проведенного обследования и в правомочности выводов о наличии у пациентов моноинфекции, которая (таблица 21) была выявлена, по данным проведенных исследований у мужчин в 61,8% случаев, у женщин – в 18,0% случаев.

Таблица 21

Результаты выявления микроорганизмов с помощью ПЦР – теста

Обнаруженные инфекционные агенты	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
<i>M.genitalium</i>	243 (61,8%)	11 (18%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	18 (4,6%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>G.vaginalis</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + ВПЧ 6	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>Cytomegalovirus</i> + ВПЧ 18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> +ВПЧ ВКР	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + ВПЧ ВКР	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.urealyticum</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i>	5 (1,3%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ ВКР	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	0	1 (1,6%)

<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.urealyticum</i>	7 (1,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i> + ВПЧ ВКР	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>N.gonorrhoeae</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ ВКР	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>C.albicans</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>G.vaginalis</i>	14 (3,6%)	4 (6,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ ВКР	1 (0,25%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ ВКР+ ВПЧ 16	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i>	6 (1,5%)	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>G.vaginalis</i>	2 (0,5%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ 16+ ВПЧ 18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i>	3 (0,8%)	3 (4,9%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>C.albicans</i>	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i>	2 (0,5%)	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + ВПЧ ВКР	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.parvum</i> + ВПЧ ВКР	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.urealyticum</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	1 (0,25%)	0

<i>G.vaginalis</i>		
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ ВКР	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>M.hominis</i> + ВПЧ ВКР+ ВПЧ 16+ ВПЧ 18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i>	31 (7,9%)	9 (14,8%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i>	6 (1,5%)	7 (11,5%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i> + <i>H.simplex</i> 1-2+ ВПЧ ВКР+ ВПЧ 11+ ВПЧ 16+ ВПЧ 18	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + <i>G.vaginalis</i> + ВПЧ ВКР	0	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + <i>U.urealyticum</i>	0	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + ВПЧ ВКР+ ВПЧ 16	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>U.parvum</i> + ВПЧ ВКР+ ВПЧ 18	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>U.urealyticum</i>	13 (3,3%)	2 (3,3%)
<i>M.genitalium</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>G.vaginalis</i>	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>H.simplex</i> 2	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + <i>U.urealyticum</i> + ВПЧ 16	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ 16	1 (0,25%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ 16+ ВПЧ 18	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ 18	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ 6	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ 6+ВПЧ 16+ ВПЧ 18	1 (0,25%)	0
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ ВКР	10 (2,6%)	1 (1,6%)
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ ВКР+ ВПЧ 16	3 (0,8%)	0
<i>M.genitalium</i> + ВПЧ ВКР+ ВПЧ 18	2 (0,5%)	0

Обследование и лечение половых партнеров было проведено лишь у 10,2% мужчин, и у 19,7% женщин, больных *M.genitalium*-инфекцией. Таким образом, работу врачей по выявлению, обследованию и лечению половых партнеров больных *M.genitalium*-инфекцией следует признать неудовлетворительной: данные по этому вопросу отсутствовали в амбулаторных картах 89,9% мужчин и 80,3% женщин (таблица 22).

Таблица 22

Анализ выявления половых партнеров пациентов с *M.genitalium*-инфекцией

Обследование и лечение половых партнеров	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
Проводилось	40 (10,2%)	12 (19,7%)
Нет данных	353 (89,8%)	49 (80,3%)

При анализе вопроса о правильной формулировке диагнозов отмечены существенные различия в формулировках диагноза выявленного заболевания (таблица 23), что демонстрирует незнание регламентирующих материалов по ведению больных *M.genitalium*-инфекцией.

Таблица 23

Формулировка диагноза при выявлении *M. genitalium* по МКБ-10

Диагноз по МКБ-10	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
B96.8 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	1 (0,3%)	0 (0%)
N 34.2 Вульгарный уретрит (<i>M.genitalium</i>)	1 (0,3%)	0 (0%)
N34 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	7 (1,8%)	0 (0%)
A 63.2 Микоплазмоз	4 (1%)	0 (0%)
A 63.8 Другие уточненные ИППП (<i>M.genitalium</i>)	54 (13,7%)	5 (8,2%)
A 63.8 Микоплазменная инфекция	7 (1,8%)	0 (0%)
A 63.8 Микоплазмоз	71 (18,1%)	14 (23%)
A 63.8 Микоплазмоз н/о мочеполового тракта	7 (1,8%)	1 (1,6%)

А 63.8 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	3 (0,8%)	0 (0%)
А 63.8 Урогенитальный микоплазмоз	20 (5,1%)	1 (1,6%)
А 64 Микоплазменная инфекция	8 (2%)	3 (4,9%)
А 64 Микоплазмоз	29 (7,4%)	4 (6,6%)
А 64 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	6 (1,5%)	1 (1,6%)
В 96.0 Микоплазменная инфекция н/о мочеполового тракта	4 (1%)	1 (1,6%)
В 96.8 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	23 (5,9%)	0 (0%)
В 96.8+N34 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	40 (10,2%)	1 (1,6%)
В 96.8+N74 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	1 (0,3%)	0 (0%)
В 96.8+N76 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	1 (0,3%)	0 (0%)
В 96.8+А 63.8 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	14 (3,6%)	0 (0%)
В N34 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	1 (0,3%)	0 (0%)
Не указан	42 (10,7%)	8 (13,1%)
Не закодирован по МКБ 10	49 (12,5%)	10 (16,4%)
N72 Цервицит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	3 (4,9%)
В 96.8 Вагинит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	1 (1,6%)
В 96.8+N72 Уретрит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	1 (1,6%)
В 96.8+N74 Вагинит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	1 (1,6%)
В 96.8+N76 Вагинит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	3 (4,9%)
В А64+N72 Цервицит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	1 (1,6%)
В96.8+N72 Цервицит, вызванный <i>M.genitalium</i>	0 (0%)	2 (3,3%)

Анализ примененных пациентам схем лечения (таблица 24) показал, что преобладающее число пациентов, обратившихся за медицинской помощью, получали джозамицин (33,8% мужчин и 44,3% женщин) и значительное число больных - доксициклин (39,2% мужчин и 27,9% женщин). В то же время в настоящее время эффективность доксициклина, по данным мировой литературы, не превышает 30-40% [90], и поэтому в соответствии с международными

регламентирующими документами, доксициклин относится к препаратам 3-й линии терапии. Помимо этого, отмечено необоснованное назначение различных комбинаций антибактериальных препаратов, не имеющее доказательной базы.

Таблица 24

Схемы терапии пациентов с *M.genitalium*-инфекцией

Лекарственные препараты	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
Азитромицин 250мг х 2р/д 10д	3 (0,8%)	1 (1,6%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 3д	2 (0,5%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 2р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг 1день, затем 2-5д по 250мг +Доксициклин 100мг х 2р/д 7д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 1,0г однократно, далее Доксициклин 100мг х 2р/д 14д	1 (0,3%)	0(0%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 5д + Офлоксацин 400мг х 2р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	133 (33,8%)	27 (44,3%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 7д	1 (0,3%)	1 (1,6%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 14д	0 (0%)	1 (1,6%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д, с 11 дня Азитромицин 250мг х 2р/д 12д	2 (0,5%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д	154 (39,2%)	17 (27,9%)
Доксициклин 100мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 7д	3 (0,8%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 14д	8 (2%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 3р/д 12д	2 (0,5%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д, с 11 дня Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д, с 11 дня Джозамицин 500мг х 3р/д 7д	0 (0%)	1 (1,6%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	3 (0,8%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 14д + Азитромицин 1,0г 7-	1 (0,3%)	0 (0%)

14-21д		
Доксициклин 100мг х 2р/д 14д с 15 дня Азитромицин 500мг х 1р/д 9д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 200мг однократно, 2-14 день 100мг х 2р/д + Азитромицин 1,0г 1-7-14д	0 (0%)	1 (1,6%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Моксифлоксацин 400мг х 1/д 10д	2 (0,5%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д, с 11 дня Моксифлоксацин 400мг х 1/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Ципрофлоксацин 500мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Цефтриаксон 500мг однократно	1 (0,3%)	0 (0%)
Кларитромицин 250мг х 3р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Моксифлоксацин 400мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Левифлоксацин 400мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Левифлоксацин 500мг х 1р/д 10д	2 (0,5%)	0 (0%)
Левифлоксацин 500мг х 2р/д 10д	2 (0,5%)	0 (0%)
Офлоксацин 200мг х 2р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Офлоксацин 400мг х 2р/д 14д	1(0,3%)	0 (0%)
Амоксициллин 1,0г х 2р/д 7д	1 (0,3%)	0 (0%)
Лечение у уролога/гинеколога	7 (1,8%)	5 (8,2%)
За лечением не явился(ась)	51 (13%)	7 (11,5%)

Таблица 25

Назначенное лечение по группам

Группа препаратов	Мужчины (n=393)	Женщины (n=61)
Макролиды (азитромицин, джозамицин, кларитромицин)	144 (36,6%)	30 (49,2%)
Фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин)	8 (2%)	0
Тетрациклины (доксициклин)	168 (42,8%)	17 (27,9%)
Макролиды + Тетрациклины	8 (2%)	2 (3,3%)
Макролиды + Фторхинолоны	1 (0,3%)	0

Тетрациклины + Фторхинолоны	4 (1%)	0
-----------------------------	--------	---

По данным таблицы 25, преобладающей группой препаратов, назначаемых для эрадикации *M.genitalium*-инфекции явились тетрациклины (42,8%) у мужчин и макролиды у женщин (49,2%). Препараты из группы фторхинолонов, которые согласно Европейским рекомендациям, являются препаратами 2 линии [90], назначались всего в 2% у мужчин и не применялись у женщин.

Согласно таблице 26, среди обратившихся на повторный прием пациентов элиминация *M. genitalium* констатирована лишь у 65,7% мужчин и 85,7% женщин, в то время как повторное выявление возбудителя при заключительном обследовании установлено почти у половины (48,6%) пациентов, что говорит о недостаточной эффективности проводимой терапии и используемых специалистами схем лечения.

Таблица 26

Результаты оценки эффективности лечения *M. genitalium*-инфекции

Результат обследования	Мужчины (n=134)	Женщины (n=14)
Элиминация <i>M.genitalium</i>	88 (65,7%)	12 (85,7%)
Повторное обнаружение <i>M.genitalium</i>	46 (34,3%)	2 (14,3%)

Можно предположить, что окончательный процент излечения был бы еще ниже, если бы на контрольное обследование явились те пациенты, которые этого не сделали (не явились для установления излеченности заболевания 259 из 393 мужчин (65,9%) и 47 из 61 женщины (77,0%).

При анализе частоты неэффективности проведенного лечения получены следующие данные (таблица 27).

Таблица 27

Неэффективность проведенного лечения по каждому препарату

Препарат (разовые и курсовые дозы)	Мужчины (n=46)	Женщины (n=2)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	17 (37%)	1 (50%)

Доксициклин 100мг х 2р/д 10д	24 (52,2%)	1 (50%)
Доксициклин 100мг х 1р/д 10д	1 (2,2%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 1р/д 14д	1 (2,2%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 2р/д 10д	1 (2,2%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 3д	2 (4,4%)	0 (0%)

Как видно из данных таблицы 31 из 46 мужчин, у которых повторно были выявлены *M.genitalium*, 17 (37%) получали джозамицин и 26 (56,5%) – доксициклин. Азитромицин в не рекомендованной дозировке был неэффективен у 3 (6,5%) мужчин. Среди женщин неэффективным было лечение у 50% женщин, получавших джозамицин, и у 50% - доксициклин .

3.3.1 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ MYCOPLASMA GENITALIUM-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАНТНЫМИ ШТАММАМИ И БЕЗ МУТАЦИЙ

В ходе проведения исследований были проанализированы клинические данные 454 первичных пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, в том числе 371 (81,7%) пациента с «дикими» (без мутаций) штаммами *M.genitalium* (1 группа) и 83 пациента (22,3%) у которых были выявлены мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам (2 группа).

В обеих группах преобладали мужчины (87,1% и 84,3%), как видно из таблицы 28.

Таблица 28

Распределение пациентов по полу

	Мужчины	Женщины
Пациенты 1 группы	323 из 371 (87,1%)	48 из 371 (12,9%)
Пациенты 2 группы	70 из 83 (84,3%)	13 из 83 (15,7%)

Таблица 29

Частота распределения пациентов с мутациями *M.genitalium* по полу

	Мужчины	Женщины	Статистическая значимость,

			p<0,05
1	2	3	4
Частота мутантов	70 из 393 (17,8%)	13 из 61 (21,3 %)	0,933942

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Согласно таблице 29, статистически значимого различия в частоте распределения пациентов с мутациями *M.genitalium* по полу не выявлено.

Таблица 30

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость, p<0,05
	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)	
18-20лет	7 (2,2%)	6 (8,6%)	0,051
21-25	71 (22%)	13 (18,6%)	0,592
26-30	81 (25,1%)	19 (27,1%)	0,775
31-35	74 (22,9%)	22 (31,4%)	0,248
36-40	29 (9%)	3 (4,3%)	0,198
41-45	23 (7,1%)	4 (5,7%)	0,695
46-50	16 (5%)	1 (1,4%)	0,163
51-55	13 (4%)	2 (2,9%)	0,656
56-60	5 (1,6%)	0 (0%)	0,213
61-65	3 (0,9%)	0 (0%)	0,335
66-70	0 (0%)	0 (0%)	-
71-75	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)	
18-20лет	4 (8,3%)	0 (0%)	p<0,01 *
21-25	20 (41,7%)	3 (23,1%)	0,021
26-30	7 (14,6%)	5 (38,5%)	p<0,01 *
31-35	7 (14,6%)	2 (15,4%)	0,884
36-40	3 (6,3%)	2 (15,4%)	0,05
41-45	2 (4,2%)	0 (0%)	0,041
46-50	3 (6,3%)	1 (7,7%)	0,699
51-55	1 (2,1%)	0 (0%)	0,149
56-60	0 (0%)	0 (0%)	-
61-65	0 (0%)	0 (0%)	-
66-70	1 (2,1%)	0 (0%)	0,149
71-75	0 (0%)	0 (0%)	-

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Анализ данных таблицы 30 показывает, что преобладающий возраст мужчин и женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* приходится на более старшую возрастную группу, по сравнению с пациентами с «дикими» штаммами. Так, для мужчин и женщин 1 группы превалирующим является возраст 26-30 лет (25,1%) и 21-25 лет (41,7%) соответственно; во 2 группе 31-35 лет (31,4%) и 26-30 лет (38,5%) соответственно, что укладывается в диапазон наибольшей сексуальной активности. Предположительно, это можно связать с тем, что частота и объем антибиотикотерапии по сопутствующим заболеваниям в анамнезе увеличивается с годами.

Согласно данным, представленным диаграмме 7, большинство мужчин обеих групп обращались за медицинской помощью с наличием субъективных симптомов (71,8% и 70% соответственно). Женщины (диаграмма 8) первой группы чаще посещали клинику с жалобами (54,2%) по сравнению с женщинами 2 группы, где преобладало профилактическое обследование (38,5%). Помимо этого, 23,1% женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* обратились к дерматовенерологу в качестве половых партнерш пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Можно предположить, что данную группу больных также не беспокоили субъективные симптомы, которые заставили бы их самостоятельно обратиться за медицинской помощью. Все три пункта оказались статистически достоверными. Таким образом, мы видим, что *M.genitalium*-инфекция, содержащая мутации устойчивости, чаще протекает в бессимптомной форме, и выявляется только при профилактических осмотрах. Отсутствие своевременно выявленной и пролеченной *M.genitalium*-инфекции может привести к развитию грозных осложнений урогенитального тракта.

Диаграмма 7

Цель обращения мужчин

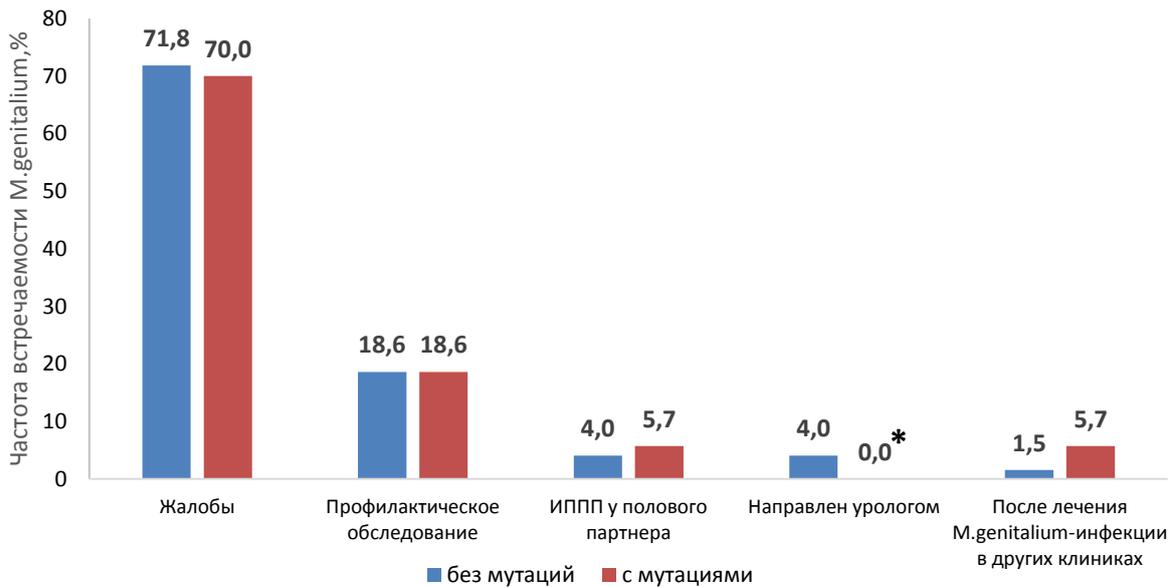
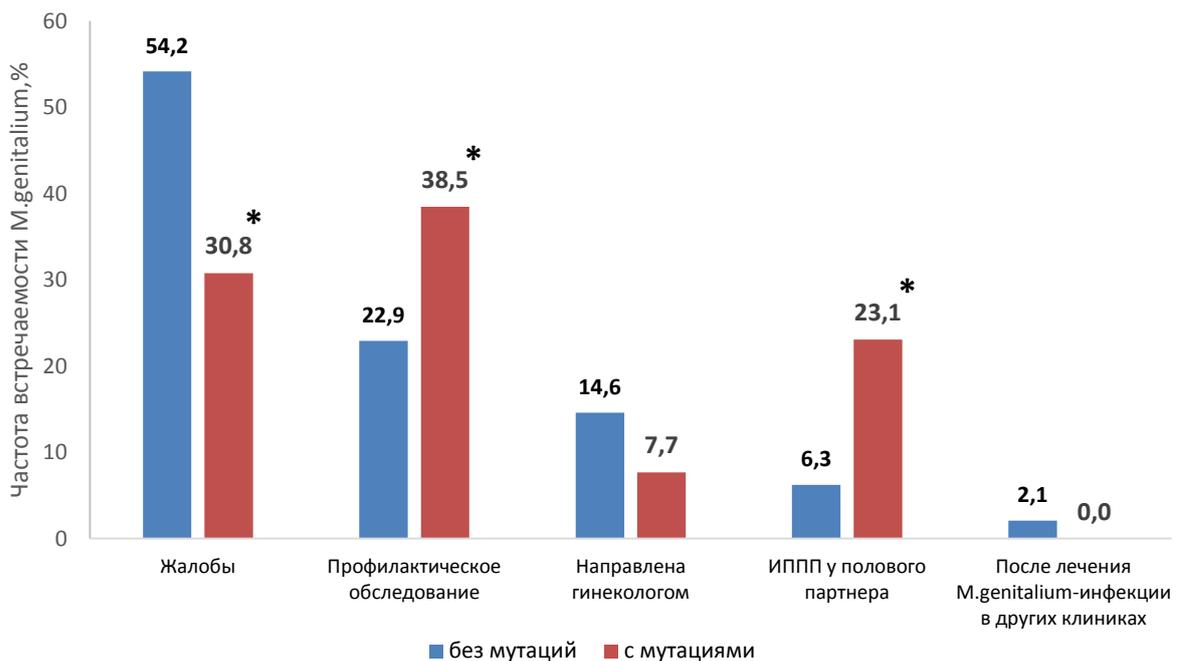


Диаграмма 8

Цель обращения женщин



Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Субъективные симптомы, с которыми пациенты посещали клинику, представлены в таблице 31.

Таблица 31

Характеристика субъективных симптомов (жалоб)

	Группа 1	Группа 2
Субъективные симптомы	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)
Дизурия	59 (18,3%)	15 (21,4%)
Выделения из мочеполовых путей	44 (13,6%)	13 (18,6%)
Дискомфорт в области наружных органов мочеполовой системы	42 (13%)	5 (7,1%)
Высыпания в области наружных органов мочеполовой системы	11 (3,4%)	2 (2,9%)
Дизурия+Дискомфорт	1 (0,3%)	0 (0%)
Дизурия+Выделения	58 (18%)	12 (17,1%)
Дизурия+Высыпания	1 (0,3%)	1 (1,4%)
Выделения+Дискомфорт	22 (6,8%)	6 (8,6%)
Выделения+Высыпания	3 (0,9%)	0 (0%)
Выделения+Боль в паховой области	2 (0,6%)	0 (0%)
Дискомфорт+Высыпания	1 (0,3%)	0 (0%)
Болезненность при половых контактах	4 (1,2%)	0 (0%)
Не предъявляет	69 (21,4%)	16 (22,9%)
Боль в паховой области	6 (1,9%)	0 (0%)
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)
Дизурия	3 (6,3%)	0 (0%)
Выделения из мочеполовых путей	19 (39,6%)	1 (7,7%)
Дискомфорт в области наружных органов мочеполовой системы	1 (2%)	0 (0%)
Высыпания в области наружных органов мочеполовой системы	0 (0%)	1 (7,7%)
Дизурия+Выделения	6 (12,5%)	1 (7,7%)
Дизурия+Высыпания	0 (0%)	1 (7,7%)
Дизурия+Выделения+Высыпания	1 (2%)	0 (0%)
Выделения+Дискомфорт	2 (4,2%)	0 (0%)
Выделения+Высыпания	1 (2%)	0 (0%)
Не предъявляет	15 (31,3%)	9 (69,2%)

Как следует из приведенной таблицы 31, мужчины обеих групп чаще предъявляли жалобы на дизурию (18,3% и 21,4%). Под понятием «Дизурия» объединялись различные комбинации субъективных симптомов: резь, жжение, зуд при мочеиспускании, учащенное, болезненное мочеиспускание. Кроме того, среди наиболее часто встречающихся жалоб отмечены: выделения из

мочеполовых путей (у 13,6% мужчин 1-й и у 18,6% мужчин 2-й группы), дискомфорт в области наружных органов мочеполовой системы (у 13% мужчин 1-й и у 7,1% мужчин 2-й группы). Частота данных (основных) симптомов в 1-й и 2-й группе мужчин существенно не отличалась и составила соответственно, 44,9 и 47,1%. У остальных пациентов симптомы наблюдались в разных сочетаниях. Среди которых следует выделить комбинацию дизурия+выделения (у 18% мужчин 1-й и у 17,1% мужчин 2-й группы). Бессимптомное (без жалоб) течение заболевания отмечено у 21,4 и 22,9% пациентов-мужчин 1-й и 2-й групп соответственно.

Женщины первой группы наиболее часто жаловались на выделения из мочеполовых путей (39,6%). Кроме того, из основных жалоб у них наблюдались дизурия и дискомфорт в области органов мочеполовой системы (соответственно 6,3 и 2%). У женщин второй группы выделения из мочеполовых путей, дизурия и дискомфорт в области мочеполовых органов встречались соответственно в 0, 7,7 и 0% соответственно. Частота данных симптомов в 1-й и 2-й группе женщин составила 47,9 и 7,7% соответственно, т.е. в 1-й группе в 6 раз превышала частоту жалоб пациенток 2-й группы. У остальных пациенток субъективные симптомы встречались в разных сочетаниях. Среди комбинаций симптомов у женщин 1 группы, как и мужчин, превалирует сочетание дизурии с уретральными выделениями (12,5%), что в 1,6 раз превышает данный показатель у женщин 2 группы. Бессимптомное течение заболевания (без жалоб) отмечено у 31,3 и 69,2% женщин 1-й и 2-й группы соответственно, т.е. во 2-й группе в 2,2 раза превышала частоту бессимптомного течения заболевания пациенток 1-й группы.

Таблица 32

Сексуальный анамнез

	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость, $p < 0,05$
Сексуальный анамнез	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)	
Холост	200 (61,9%)	45 (64,3%)	0,833
Холост, имеет постоянного полового партнера	52 (16,1%)	11 (15,7%)	0,946

В браке	30 (9,3%)	3 (4,3%)	0,175
В браке, допускает случайные половые связи	23 (7,1%)	5 (7,1%)	0,995
Нет данных	18 (5,6%)	6 (8,6%)	0,425
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)	
Не замужем	18 (37,5%)	3 (23,1%)	0,064
Не замужем, имеет постоянного полового партнера	18 (37,5%)	7 (53,9%)	0,087
В браке	7 (14,6%)	2 (15,4%)	0,884
В браке, допускает случайные половые связи	2 (4,1%)	0 (0%)	0,041 *
Нет данных	3 (6,3%)	1 (7,6%)	0,699

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Согласно таблице 32, большинство мужчин обеих групп (61,9 и 64,3%) не состоят в браке и не имеют постоянного полового партнера (фактор риска ИППП). Анализируя показатели женщин, можно сделать вывод, что пациентки с мутантными штаммами *M.genitalium* чаще были в браке (15,4% по сравнению с 14,6%), либо имели постоянного полового партнера (53,9% по сравнению с 37,5%) и исключали случайные половые контакты (0% по сравнению с 4,1%). Последний показатель был статистически достоверным.

Данные таблицы 33, демонстрируют, что большинство пациентов обеих групп отрицают в своем анамнезе ИППП (79,5 и 67,1% мужчин; 56,3 и 76,9% женщин). Мужчины 2 группы в 2,5 раза (18,6/ 7,4) чаще указывали на перенесенную хламидийную инфекцию. В качестве терапии хламидийной инфекции применяется азитромицин 1,0г. Указанная схема по данным множества зарубежных источников [80,81,108] может приводить к формированию резистентности *M.genitalium*, которая могла быть не выявлена в случае неполного обследования пациента. *M.genitalium*-инфекция в анамнезе зафиксирована у 1,9% мужчин 1 группы и 2,9% 2 группы. То есть в 1,5 раза чаще у пациентов с резистентными штаммами *M.genitalium*, что говорит о возможности

формирования мутаций устойчивости при предшествующем лечении. Малочисленность группы женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* (n=13), не позволяет дать полную оценочную картину рассматриваемого параметра.

Таблица 33

ИППП в анамнезе

ИППП	Группа 1	Группа 2
	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)
<i>M.genitalium</i> -инфекция	5 (1,6%)	1 (1,4%)
Хламидийная инфекция	24 (7,4%)	13 (18,6%)
Гонококковая инфекция	15 (4,6%)	6 (8,6%)
Урогенитальный трихомониаз	3 (0,9%)	0 (0%)
Сифилис	13 (4%)	2 (2,9%)
Генитальный герпес	1 (0,3%)	0 (0%)
Уреаплазменная инфекция	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>M.genitalium</i> -инфекция , урогенитальный трихомониаз	0 (0%)	1 (1,4%)
Гонококковая инфекция, хламидийная инфекция	1 (0,3%)	0 (0%)
Сифилис, генитальный герпес	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>M.genitalium</i> -инфекция, уреаплазменная инфекция	1 (0,3%)	0 (0%)
Хламидийная инфекция, урогенитальный трихомониаз	1 (0,3%)	0 (0%)
Отрицает	257 (79,6%)	47 (67,1%)
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)
<i>M.genitalium</i> -инфекция	1 (2,1%)	0 (0%)
Хламидийная инфекция	1 (2,1%)	0 (0%)
Гонококковая инфекция	1 (2,1%)	0 (0%)
Урогенитальный трихомониаз	0 (0%)	1 (7,7%)
Сифилис	1 (2,1%)	0 (0%)
Гонококковая инфекция, Бактериальный вагиноз	2 (4,2%)	0 (0%)
Бактериальный вагиноз	6 (12,5%)	1 (7,7%)
Кандидозный вульвовагинит	7 (14,6%)	1 (7,7%)
<i>M.genitalium</i> -инфекция, уреаплазменная инфекция	2 (4,2%)	0 (0%)
Отрицает	27 (56,3%)	10 (76,9%)

Таблица 34

Прием антибиотиков в анамнезе за последние 6 месяцев

Препарат	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость, $p < 0,05$
	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)	
Азитромицин	2 (0,6%)	1 (1,4%)	0,572
Джозамицин	1 (0,3%)	1 (1,4%)	0,396
Доксициклин	4 (1,2%)	3 (4,3%)	0,195
Доксициклин, Джозамицин	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Левифлоксацин	5 (1,6%)	1 (1,4%)	0,945
Джозамицин, Левифлоксацин	0 (0%)	1 (1,4%)	0,232
Доксициклин, Цефтриаксон	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Ципрофлоксацин	2 (0,6%)	0 (0%)	0,431
Норфлоксацин	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Ципрофлоксацин, Норфлоксацин	0 (0%)	1 (1,4%)	0,232
Левифлоксацин, Нитрофурантоин	0 (0%)	1 (1,4%)	0,232
Нитрофурантоин	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Фуразидин	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Цефиксим	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Амоксициллин	1 (0,3%)	0 (0%)	0,578
Отрицает	302 (93,5%)	61 (87,1%)	0,636
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)	
Доксициклин	2 (4,2%)	1 (7,7%)	0,306
Ципрофлоксацин	1 (2%)	0 (0%)	0,149
Отрицает	45 (93,8%)	12 (92,3%)	0,916

Согласно таблице 34, лечение препаратами из группы макролидов получали 0,9% мужчин из 1 группы и 4,2% из 2 группы. То есть пациенты с мутантными штаммами *M.genitalium* применяли макролиды в анамнезе в 4,7 раз чаще пациентов с «дикими» штаммами *M.genitalium*. Препараты из группы фторхинолонов указали 2,5% мужчин 1 группы и 5,6% 2 группы. Таким образом, частота применения фторхинолонов у пациентов с мутациями устойчивости *M.genitalium* выше в 2,2 раза. Статистически значимых различий в анализируемых параметрах не выявлено. Исходя из полученных данных, можно предположить, что часть мутаций могла сформироваться в процессе лечения пациентов в анамнезе. Данные по женщинам малочисленны и не информативны.

Клинические симптомы заболевания изолированно или в различных сочетаниях были обнаружены у 156 (48,3%) мужчин 1-ой и 33 (47,1%) 2-й группы. Среди женщин проявления урогенитального заболевания были установлены у 29 (60,4%) первой группы и 6 (46,2%) второй. Таким образом, пациентки с мутантными штаммами *M.genitalium* имели асимптомное течение заболевания в 1,4 раза чаще, чем больные с «дикими» штаммами. Статистически значимых различий в сравниваемых параметрах не выявлено. Клинические проявления заболевания в таблице 35.

Таблица 35

Клиническая картина заболевания

Клинические симптомы	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость, $p < 0,05$
	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)	
Имеются	156 (48,3%)	33 (47,1%)	0,906
Отсутствуют	167 (51,7%)	37 (52,9%)	0,91
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)	
Имеются	29 (60,4%)	6 (46,2%)	0,167
Отсутствуют	19 (39,6%)	7 (53,8%)	0,14

Таблица 36

Клинические проявления заболевания у мужчин

№	Клинические симптомы	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость, $p < 0,05$
		Мужчины (n=156)	Мужчины (n=33)	
1	Гиперемия наружного отверстия уретры + уретральные выделения	54 (34,6%)	9 (27,3%)	0,351
2	Уретральные выделения	43 (27,6%)	14 (42,4%)	0,076
3	Гиперемия наружного отверстия уретры	22 (14,1%)	6 (18,2%)	0,473
4	Гиперемия, отечность наружного отверстия уретры + уретральные выделения	12 (7,7%)	2 (6,1%)	0,66
5	Высыпания	11 (7,1%)	1 (3%)	0,205
6	Гиперемия, отечность наружного отверстия уретры	9 (5,8%)	0 (0%)	0,016 *

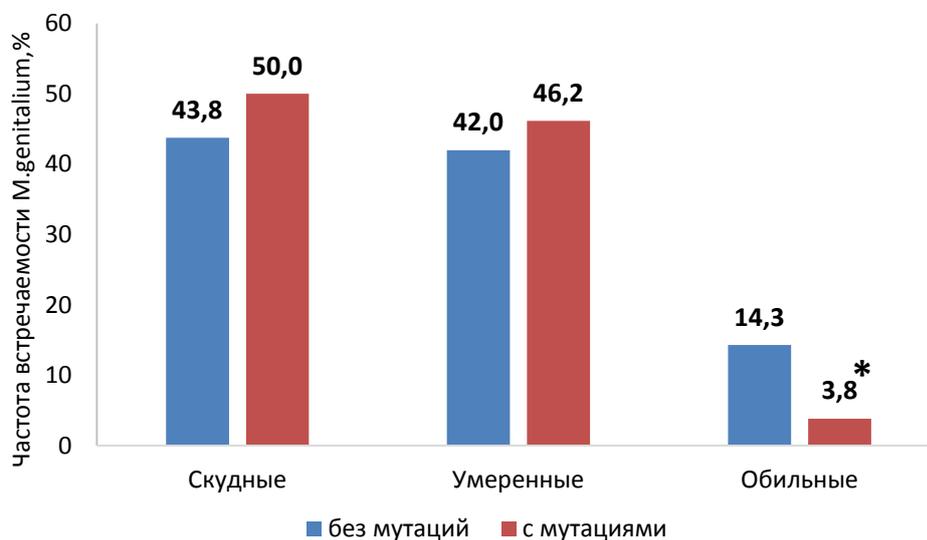
7	Уретральные выделения + высыпания	3 (1,9%)	0 (0%)	0,166
8	Гиперемия наружного отверстия уретры +высыпания	2 (1,3%)	0 (0%)	0,258
9	Гиперемия наружного отверстия уретры + уретральные выделения +высыпания	0 (0%)	1 (3%)	0,082

Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

Как видно из таблицы 36, у мужчин 1 группы при клиническом осмотре выявлена гиперемия наружного отверстия уретры и уретральные выделения - 54 (34,6%). У большинства мужчин 2 группы в клинической картине заболевания преобладали уретральные выделения – 14 (42,4%). Преобладание комбинации гиперемии и отечности наружного отверстия уретры у пациентов 1 группы (5,8%) статистически достоверно.

Диаграмма 9

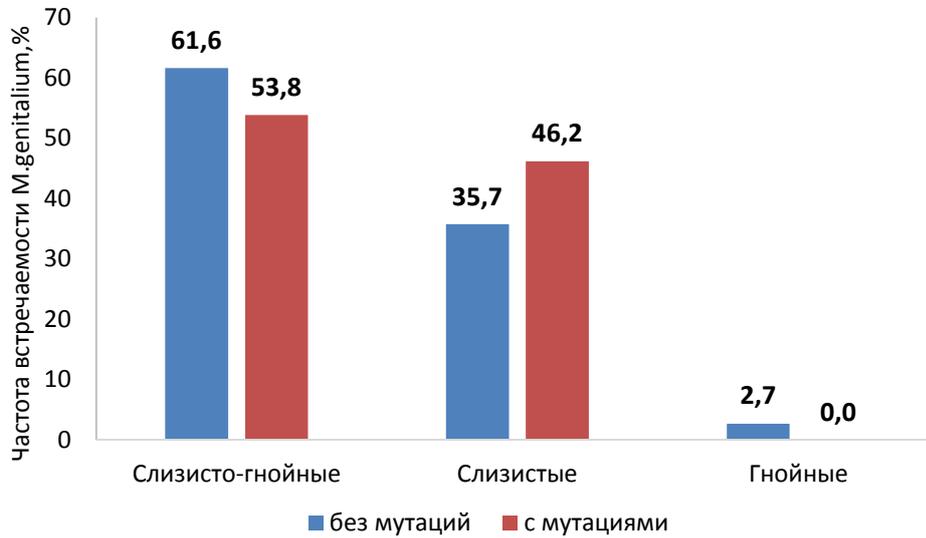
Количество уретральных выделений



Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

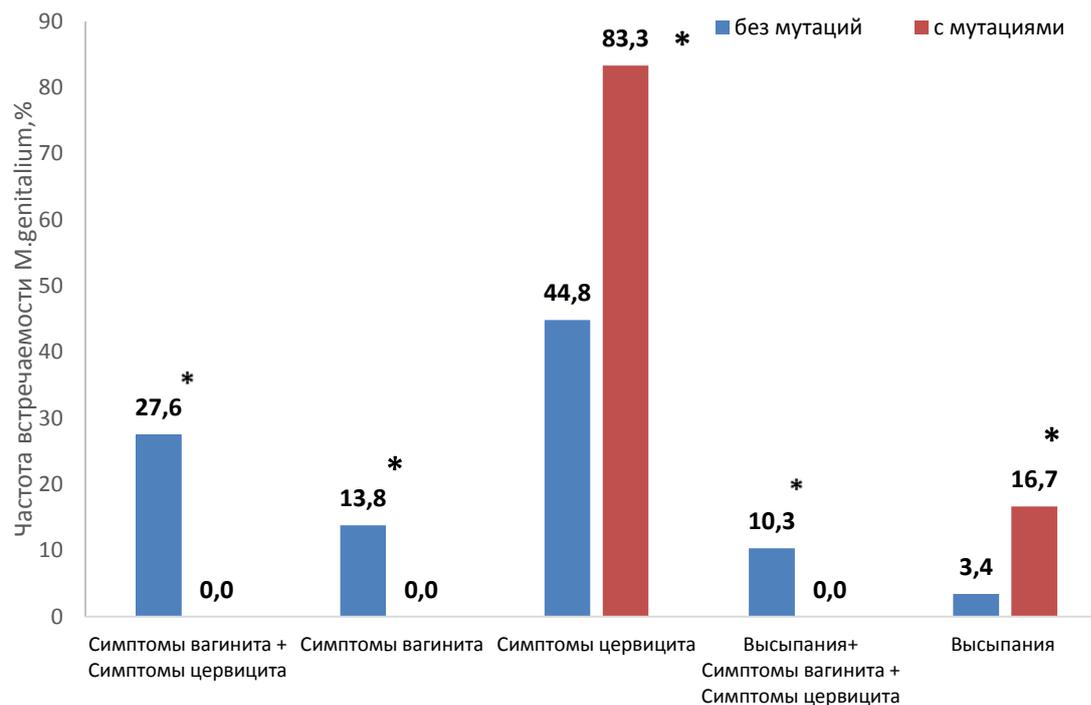
У мужчин с немутантными штаммами *M.genitalium* преобладают обильные уретральные выделения 14,3% по сравнению со штаммами, содержащими мутации устойчивости – 3,8% (диаграмма 9), что подтверждено статистически.

Характер уретральных выделений



Исходя из диаграммы 10, статистически достоверной разницы в характере уретральных выделений у мужчин не выявлено. Однако, зафиксировано преобладание у пациентов 1 группы гнойных выделений, которые отсутствовали у больных 2 группы.

Клинические симптомы у женщин



Примечание: * отмечено статистически значимое различие, рассчитанное по критерию χ^2

При изучении клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции (диаграмма 11), установлено преобладание у женщин обеих групп симптомов цервицита (44,8 и 83,3% соответственно), при этом объективные симптомы цервицита у женщин 2-й группы встречались в 1,9 раз чаще, что подтверждено статистически. Согласно Европейским клиническим рекомендациям, цервицит является наиболее частой клинической формой *M.genitalium*-инфекции у женщин [90]. Связь *M.genitalium* с вагинитом, несмотря на обнаружение возбудителя во влагалищных образцах, не доказана [172]. Присутствие симптомов вагинита у женщин с «дикими» штаммами, вероятно, связано с сочетанием *M.genitalium*-инфекции и других возбудителей (*T.vaginalis*, *C.albicans*, *G.vaginalis* и др). Различия, представленные на диаграмме 11 статистически достоверны.

Таблица 37

Симптомы цервицита

№	Характеристика симптомов	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость,
		Женщины	Женщины	

		(n= 24)	(n=5)	p<0,05
1	Гиперемия слизистой + слизисто-гнойные выделения	11 (45,8%)	4 (80%)	p<0,01
2	Гиперемия/отечность слизистой	3 (12,5%)	0 (0%)	p<0,01
3	Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала	3 (12,5%)	1 (20%)	0,188
4	Гиперемия слизистой + слизисто-гнойные выделения + Боли внизу живота	3 (12,5%)	0 (0%)	p<0,01
5	Гиперемия слизистой + слизисто-гнойные выделения + болезненные тракции при пальпации шейки матки	1 (4,2%)	0 (0%)	0,041
6	Гиперемия/отечность слизистой и + слизисто-гнойные выделения + диспареуния	1 (4,2%)	0 (0%)	0,041
7	Гиперемия/отечность слизистой + диспареуния	1 (4,2%)	0 (0%)	0,041
8	Диспареуния, метроррагии	1 (4,2%)	0 (0%)	0,041

Исходя из полученных данных (таблица 37) преобладающими клиническими симптомами цервицита у женщин обеих групп были: гиперемия слизистой оболочки шейки матки и слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (45,8% и 80%); Боли внизу живота, диспареуния, метроррагии, болезненные тракции при пальпации шейки матки зафиксированы только у пациенток с «дикими» штаммами *M.genitalium*. Возможно, это связано с малочисленностью 2 группы женщин (n=5).

Таким образом, как показали проведенные исследования, клинические симптомы заболевания выявлялись с практически одинаковой частотой у мужчин 1-й и 2-й группы, в то время как клинические симптомы заболевания среди пациенток-женщин чаще встречались в 1-й группе (60,4% против 46,2%; разница в 1,3 раза). Вместе с тем объективные симптомы цервицита были более выраженными у пациенток 2-й группы.

Также был проведен анализ характера лечения пациентов обеих групп (таблица 38).

Таблица 38

Схемы терапии пациентов с *M.genitalium*-инфекцией

Препарат	Группа 1	Группа 2
	Мужчины (n=323)	Мужчины (n=70)
Азитромицин 250мг х 2р/д 10д	2 (0,6%)	1 (1,4%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 3д	2 (0,6%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 2р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг 1день, затем 2-5д по 250мг +Доксициклин 100мг х 2р/д 7д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 1,0г однократно, далее Доксициклин 100мг х 2р/д 14д	1 (0,3%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 5д + Офлоксацин 400мг х 2р/д 10д	0 (0%)	1 (1,4%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	111 (34,4%)	20 (28,6%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 7д	0 (0%)	1 (1,4%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д, с 11 дня Азитромицин 250мг х 2р/д 12д	2 (0,6%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д	128 (39,6%)	25 (35,7%)
Доксициклин 100мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 7д	1 (0,3%)	2 (2,9%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 14д	4 (1,2%)	4 (5,7%)
Доксициклин 100мг х 3р/д 12д	1 (0,3%)	1 (1,4%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д, с 11 дня Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	1 (0,3%)	1 (1,4%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	2 (0,6%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 14д + Азитромицин 1,0г 7-14-21д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 14д с 15 дня Азитромицин 500мг х 1р/д 9д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Моксифлоксацин 400мг х 1/д 10д	2 (0,6%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д, с 11 дня Моксифлоксацин 400мг х 1/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)

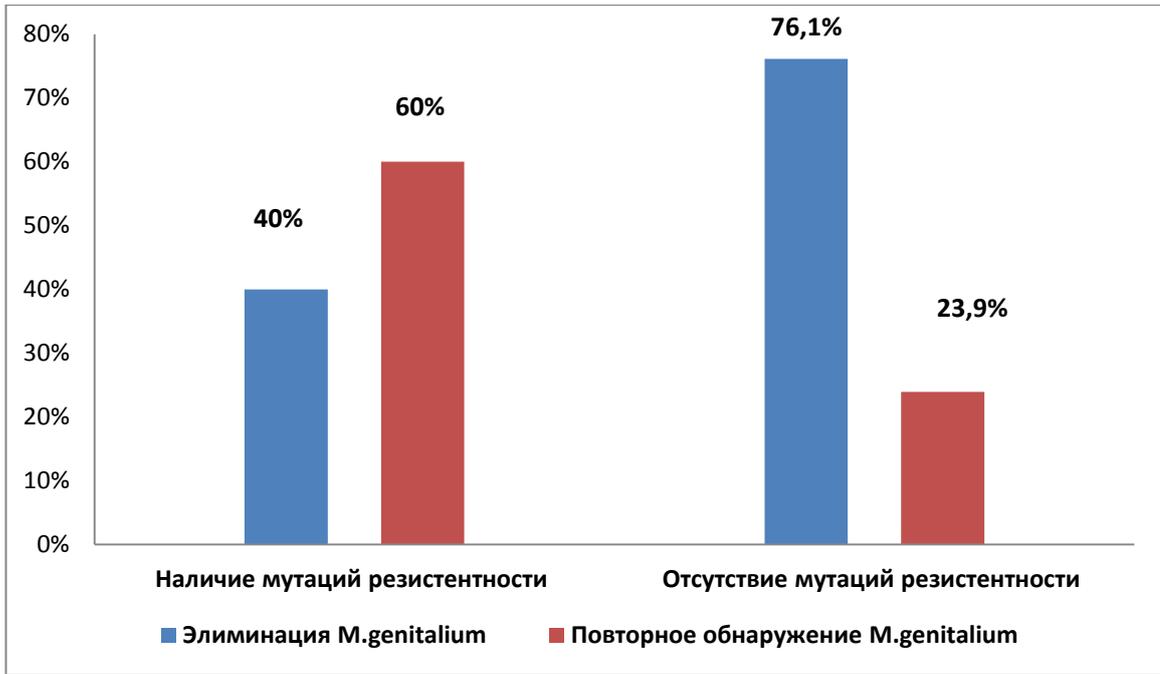
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Ципрофлоксацин 500мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д + Цефтриаксон 500мг однократно	1 (0,3%)	0 (0%)
Кларитромицин 250мг х 3р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Моксифлоксацин 400мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Левифлоксацин 400мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	1 (1,4%)
Левифлоксацин 500мг х 1р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Левифлоксацин 500мг х 2р/д 10д	2 (0,6%)	0 (0%)
Офлоксацин 200мг х 2р/д 10д	1 (0,3%)	0 (0%)
Офлоксацин 400мг х 2р/д 14д	1 (0,3%)	0 (0%)
Амоксициллин 1,0г х 2р/д 7д	1 (0,3%)	0 (0%)
Лечение у уролога	6 (1,9%)	1 (1,4%)
За лечением не явился	42 (13%)	12 (17,1%)
	Женщины (n=48)	Женщины (n=13)
Азитромицин 250мг х 2р/д 10д	1 (2,1%)	0 (0%)
Азитромицин 1,0г однократно, далее Доксициклин 100мг х 2р/д 14д	1 (2,1%)	0 (0%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	21 (43,8%)	6 (46,2%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 7д	0 (0%)	1 (7,7%)
Джозамицин 500мг х 3р/д 14д	0 (0%)	1 (7,7%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д	15 (31,3%)	2 (15,4%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д, с 11 дня Джозамицин 500мг х 3р/д 7д	1 (2,1%)	0 (0%)
Лечение у гинеколога	5 (10,4%)	0 (0%)
За лечением не явилась	4 (8,3%)	3 (23,1%)

Анализ назначенных пациентам схем лечения (таблица 38) показал, что преобладающее число пациентов, обратившихся за медицинской помощью, получали джозамицин (34,4 и 28,6% мужчин; 43,8 и 46,2% женщин) и значительное число больных - доксициклин (39,6 и 35,7% мужчин; 31,3 и 15,4% женщин). Кроме того, отмечено необоснованное назначение различных комбинаций антибактериальных препаратов, не имеющее доказательной базы.

Контрольное обследование было проведено 148 пациентам. Из них 35 пациентов имели мутации резистентности и 113 пациентов без мутаций.

Диаграмма 12

Результаты оценки эффективности лечения *M. genitalium*-инфекции



Согласно диаграмме 12, только у 40% пациентов с наличием мутаций произошло клиническое и лабораторное излечение *M.genitalium*-инфекции.

Таблица 39

Результаты элиминации возбудителя при лечении конкретными (макролидами и фторхинолонами) антибиотиками в зависимости от наличия/отсутствия мутаций резистентности

Препараты для лечения М.Г.-инфекции (разовые и курсовые дозы)	Наличие мутаций резистентности (n=35)				Отсутствие мутаций резистентности (n=113)	
	К макролидам (n=21)		К фторхинолонам (n=14)		Элиминация (n=86)	Повторное обнаружение (n=27)
	Элиминация (n=5)	Повторное обнаружение (n=16)	Элиминация (n=9)	Повторное обнаружение (n=5)		
Джозамицин 500мг x 3р/д 10д	2 (40%)	8 (50%)	2 (22,2%)	3 (60%)	48 (55,8%)	9 (33,3%)
Доксициклин 100мг x 2р/д 10д	2 (40%)	6 (37,5%)	7 (77,8%)	2 (40%)	36 (41,9%)	15 (55,6%)
Доксициклин 100мг x	0	1 (6,25%)	0	0	0	0

1р/д 10д						
Доксициклин 100мг х 1р/д 14д	0	1 (6,25%)	0	0	0	0
Азитромицин 500мг х 2р/д 10д	1 (20%)	0	0	0	1 (1,2%)	1 (3,7%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 3д	0	0	0	0	0	2 (7,4%)
Моксифлоксацин 400мг х 1р/д 10 дней	0	0	0	0	1 (1,2%)	0

Таблица 40

Результаты элиминации возбудителя при лечении любыми антибиотиками в зависимости от наличия/отсутствия мутаций резистентности

Препараты для лечения М.Г.-инфекции (разовые и курсовые дозы)	Наличие мутаций резистентности (n=35)		Отсутствие мутаций резистентности (n=113)	
	Элиминация (n=14)	Повторное обнаружение (n=21)	Элиминация (n=86)	Повторное обнаружение (n=27)
Джозамицин 500мг х 3р/д 10д	4 (28,6%)	11 (52,4%)	48 (55,8%)	9 (33,3%)
Доксициклин 100мг х 2р/д 10д	9 (64,3%)	8 (38,1%)	36 (41,9%)	15 (55,6%)
Доксициклин 100мг х 1р/д 10д	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Доксициклин 100мг х 1р/д 14д	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Азитромицин 500мг х 2р/д 10д	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (1,2%)	1 (3,7%)
Азитромицин 500мг х 1р/д 3д	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,4%)
Моксифлоксацин 400мг х 1р/д 10 дней	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)

Данные таблиц 39 и 40 демонстрируют, что элиминация *M.genitalium* при лечении джозамицином (500мгх3р/д 10 дней) произошла у 55,8% пациентов с дикими штаммами *M.genitalium*-инфекции. При применении доксициклина (100мгх2р/д 10 дней) элиминация возбудителя достигнута у 41,9%, из которых

у больных с резистентными изолятами *M.genitalium* элиминация составляла 64,3% по сравнению с дикими штаммами - 28,6%).

3.4 АНАЛИЗ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С M.GENITALIUM-ИНФЕКЦИЕЙ

Исследование проводилось в период 2016 г – 2017 гг. Анкета врача представлена в приложении 1.

Были проанализированы анкеты 69 врачей, стаж которых варьировался от 2 до 37 лет: у 15 из 69 (22%) - менее 10 лет; у 26 из 69 (38%) - от 10 до 20 лет; у 17 из 69 (24%) - от 20 до 30 лет; у 11 из 69 (16%) - более 30 лет. В анкетировании приняли участие 67 врачей-дерматовенерологов и 2 врача-уролога. Проведенный анализ анкетирования показал, что 33,3% специалистов назначает лабораторное тестирование на *M.genitalium* пациентам, которые обратились для обследования на наличие урогенитальных инфекций, независимо от наличия субъективных и/или объективных и симптомов урогенитального заболевания; еще 33,3% - только пациентам с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний или половым партнерам лиц, с установленной *M.genitalium* – инфекцией и остальные 33,3% - всем категориям пациентов. При выявлении *M. genitalium* 67 из 69 (97%) специалистов считают необходимым назначать этиотропную терапию во всех случаях, независимо от наличия или отсутствия симптомов заболевания; 2 из 69 (3%) - только при наличии клинических проявлений урогенитального заболевания. Таким образом, как показали результаты анкетирования, не у всех врачей на настоящий момент имеются необходимые знания и понимание значимости *M. genitalium* как облигатного патогена, который представляет эпидемиологическую опасность даже при бессимптомном течении заболевания.

Большинство специалистов, а именно 48 из 69 (70%), назначали лечение половому партнеру только при его личном обращении. 17 из 69 (25%) считали возможным назначить терапию заочно, если половой партнер не мог явиться на прием и 5% врачей лечение половому партнеру не назначали. Таким образом, по

результатам анкетирования врачей лечение всех (100%) половых партнеров пациентов с *M. genitalium* инфекцией не осуществлялось.

Согласно ответам анкетлируемых врачей, наиболее частыми причинами невозможности привлечения полового партнера к обследованию являются следующие (83%): больной *M. genitalium* – инфекцией отказывается или не может информировать партнера о необходимости обследования/лечения (страх, чувство стыда, отсутствие сведений о половом партнере и др).

Выявленные недочеты требуют устранения, учитывая важное клиническое значение *M. genitalium* – инфекции в развитии репродуктивно значимых урогенитальных заболеваний.

Из 69 специалистов, принявших участие в анкетировании, 33 (48%) отмечали неудачи лечения *M. genitalium* – инфекции в своей практике, но уклонились от ответа на вопрос: какой препарат явился неэффективным.

На вопрос о наличии нежелательных реакций лечения *M. genitalium* – инфекции отрицательно ответили 32 из 69 (46%), и лишь 4 из 69 (6%) врачей не обратили на это внимание.

При выборе терапии 43 из 69 (62,5%) врачей отметили, что руководствуются Клиническими рекомендациями РОДВК; 21 из 69 (30%) используют в своей практике Европейские рекомендации, а 31 из 69 (45%) опираются на личный опыт. В меньшей степени специалистов интересует опыт коллег, доступность и стоимость препаратов. Единицы опрошенных указали в качестве источника информации интернет.

Согласно анкетированию, перечень препаратов, которые применялись ранее врачами в своей практике для элиминации *M. genitalium* представлен следующим образом: азитромицин, джозамицин, доксициклин, моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, рокситромицин, кларитромицин.

В качестве препаратов первой линии для лечения больных *M. genitalium*-инфекцией большинство врачей (36 из 69; 52%) назначают доксициклин по 100 мг x 2р/д – 10 дней, эффективность которого по данным международных исследований не превышает 30% [90].

Второе место по частоте назначения занимает джозамицин по 500 мг х 3р/д – 10 дней (26 из 69 врачей; 38%). Остальные клиницисты (10%) назначают 7 или 14-дневный курс джозамицина или доксициклина.

Препаратом второй линии у 32 из 69 (46%) врачей является джозамицин по 500мг х 3р/д – 10 дней; 23 из 69 (33%) указывают доксициклин по 100 мг х 2 р/д – 10 дней. Единицы специалистов рекомендуют своим пациентам доксициклин в течение 7 дней (3,5%), азитромицин - 1,0 г однократно (4,5%), либо 9-12 дней (4,5%), джозамицин 7 или 15 дневными курсом (5%), левофлоксацин по 500мг х 1р/д - 10 дней (3,5%).

В качестве препаратов резерва при лечении *M. genitalium*- инфекции 16 из 69 (23%) анкетированных применяют левофлоксацин по 500 мг х 1р/д 10 дней; 7 из 69 (10%) – левофлоксацин по 500 мг х 2р/д 10 дней; 14 из 69 (20%) - офлоксацин по 400 мг х 2р/д – 10 дней; 12 из 69 (17,5%) - азитромицин 1,0 г однократно; 6 из 69 (9%) – моксифлоксацин по 400 мг х 1р/д – 10 дней. Также указывался офлоксацин укороченным или удлинённым курсом (8%), а также доксициклин по 100 мг х 2р/д – 10 дней (7,5%) и кларитромицин (5%) (без указания схемы назначения). Наиболее часто моксифлоксацин использовали врачи со стажем более 20 лет. Среди молодых специалистов данный препарат указал лишь 1 врач.

Таким образом, моксифлоксацин – препарат второй линии согласно Европейским рекомендациям, назначается врачами Московского региона лишь в 9%. Однако другие фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин), которые обладают низкой активностью в отношении *M. genitalium*-инфекции, используются в 61% случаях. В инструкциях по применению указанных препаратов *M. genitalium* отсутствует. Кларитромицин и амоксициллин также не используются для лечения *M. genitalium*-инфекции. Данных за эффективное применение этих антимикробных препаратов нет.

Таким образом, полученные результаты анкетирования практических врачей-дерматовенерологов московского региона продемонстрировали отсутствие единых подходов к терапии *M. genitalium*-инфекции со стороны врачей-дерматовенерологов г. Москвы, касающиеся как перечня назначаемых

антимикробных препаратов, так и схем их назначения; установлено частое назначение препаратов с низкой эффективностью (доксциклин - эффективность не более 30% [90]); назначение антибиотиков, отсутствующих в актуальных международных рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины, либо назначаемых в некорректной дозировке. Учитывая стремительное развитие антибиотикорезистентности *M. genitalium*, данные нарушения будут приводить лишь к усугублению ситуации.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки Протоколов ведения пациентов с инфекцией, включающих рекомендации по терапии *M. genitalium* инфекции среди врачей г. Москвы или соответствующего Приказа.

3.5 РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ *M.GENITALIUM*-ИНФЕКЦИЕЙ

Разработаны и утверждены ДЗМ Методические рекомендации по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией.

Методические рекомендации состоят из 20 разделов, в которых на основании практических и научных данных представлена характеристика *M. genitalium*-инфекции, современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. При составлении рекомендаций использовались результаты научных исследований, проведенных на базе доказательной медицины а также международные и отечественные клинические руководства по проблеме *M. genitalium*-инфекции.

Издание предназначено для врачей-дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов и других специалистов, в компетенции которых могут находиться пациенты с *M. genitalium*-инфекцией.

В процессе научного исследования, посвященного оценке алгоритма ведения пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, было выявлено, что схемы назначаемого лечения не соответствуют международным подходам, что оказывает негативное влияние на эффективность терапии и было продемонстрировано в нашем исследовании. Так, из 48 больных, у которых установлена неэффективность лечения, 27 (56,3%) пациентов получали доксициклин 100мг x 2р/д 10д. Полученные данные показывают, что основным препаратом, используемым для эрадикации *M. genitalium*, является доксициклин (по данным анкетирования 52% врачей считают доксициклин препаратом выбора), который обладает чрезвычайно низкой эффективностью (не более 30% по данным Европейских рекомендаций [90]).

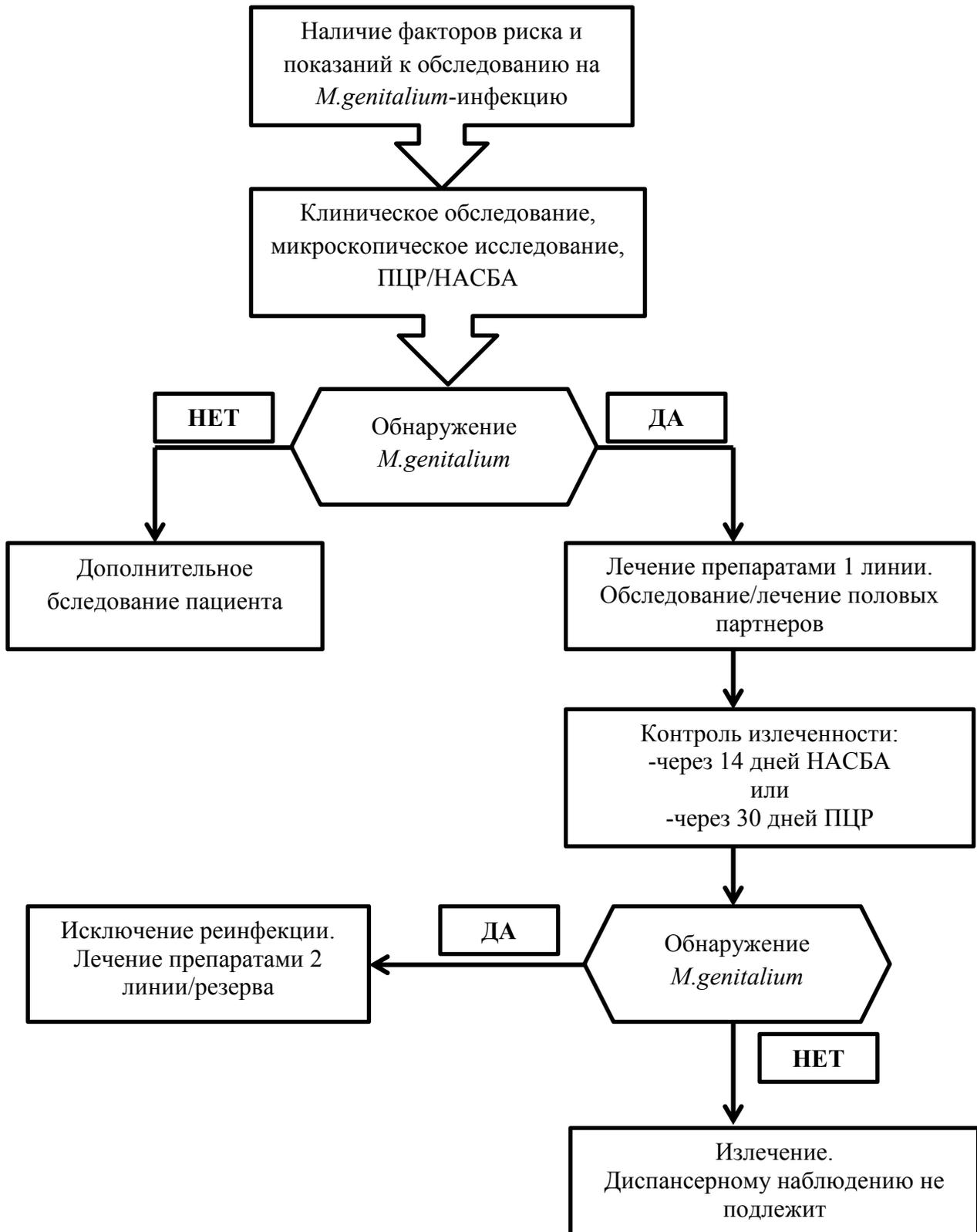
Помимо этого, назначение препаратов из группы макролидов в нерекомендуемых схемах лечения (азитромицин - 1,0 г однократно, либо 9-12 дней) и препаратов из группы фторхинолонов с низкой активностью в отношении *M. genitalium*-инфекции (офлоксацин, левофлоксацин) приводит к увеличению формирования и распространения мутантных штаммов *M. genitalium*. Т.о.

проведенное исследование доказало необходимость разработки новых Методических рекомендаций по ведению *M. genitalium*-инфекции, в которых отражены корректные схемы терапии, предотвращающие образование и распространения мутантных штаммов *M. genitalium*.

В ходе проведенного исследования было установлено, что в Московском регионе число мутации устойчивости *M. genitalium* к препаратам из группы фторхинолонов выше по сравнению с представителями группы макролидов (9,8% и 7,4% соответственно). Исходя из полученных данных макролиды (азитромицин, джозамицин) были рекомендованы в качестве препаратов 1 линии терапии *M. genitalium*-инфекции, при неэффективности которых, следует назначать фторхинолоны (моксифлоксацин). Поскольку уровень эффективности доксициклина по данным современных исследований не превышает 30% [90], данный препарат необходимо использовать в 3 линии лечения. Алгоритм ведения пациента с *M. genitalium*-инфекцией представлен на диаграмме 13.

Диаграмма 13

Алгоритм ведения пациента с *M. genitalium*-инфекцией



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями *M. genitalium*, наряду с *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, относится к инфекциям, передаваемым половым путем. *M.genitalium* вызывает уретрит у мужчин и цервицит у женщин [90], которые могут осложняться развитием эпидидимита у мужчин, ВЗОМТ и трубного бесплодия у женщин, реактивного артрита, приобретенного половым путем.

M. genitalium – мельчайший микроорганизм, относящийся к классу *Mollicutes*, способный к самостоятельному размножению.

Распространенность *M. genitalium* по мировым данным оценивается в среднем 10–35% [90]. В большинстве регионов занимает второе место по выявлению после *C.trachomatis* [106,126,159].

Одной из современных ключевых проблем является стремительное развитие антибиотикорезистентности *M. genitalium*. Устойчивость возбудителя возникает при инфицировании пациента мутантными штаммами либо при формировании резистентности в процессе лечения.

Для лечения заболеваний, ассоциированных с *M. genitalium*, традиционно используют тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. Устойчивость к антибактериальным препаратам из группы макролидов у *M.genitalium* связана с нуклеотидными заменами в V домене гена 23S рРНК в позициях A2058, A2059, C2038 и A2062 (*E.coli*). Резистентность к препаратам их группы фторхинолонов связана с изменениями в ферментах топоизомеразы, особенно с аминокислотным замещением в области, определяющей устойчивость к хинолону (QRDR-quinolone-resistance determining region) гена *parC*, преимущественно в локусах S83 и D87 (нумерация *M. genitalium*), и с мутациями в *gyrA* [41,45,166]. У *M.genitalium* не установлены мутации, отвечающие за устойчивость к тетрациклинам [128].

Доля мутантных штаммов *M.genitalium* продолжает расти во всем мире. Разработка методотодов одномоментной диагностики обнаружения *M.genitalium* и наличия у нее мутаций утойчивости позволит значительно снизить скорость

распространения *M.genitalium*-инфекции и даст возможность подбора рациональной схемы терапии, препятствующей формированию новых мутаций.

Объектом настоящего исследования явились 645 изолятов *M.genitalium*-инфекции и клинические данные 454 первичных пациентов с *M.genitalium*-инфекцией.

Среди 645 изолятов *M.genitalium*, 548 (85%) принадлежали мужчинам и 97 (15%) женщинам. Из 645 исследованных штаммов *M.genitalium* было выделено 48 (48/645=7,4%) содержащих мутации устойчивости к препаратам из группы макролидов; 63 (63/645=9,8%) образца содержали мутации к фторхинолонам. Количество мультирезистентных изолятов за весь период наблюдения составило 13 (13/645=2%).

Из 454 первичных пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, у 371 (81,7%) пациента установлен «дикий» (без мутаций) тип *M.genitalium* (1 группа) и у 83 пациентов (22,3%) выявлены мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам (2 группа).

В работе применялись методы клинического обследования пациентов, лабораторные методы исследования (микроскопический, молекулярно-биологические), анкетирование, статистическое исследование.

Для статистической обработки материалов исследования применялись программные пакеты Statistica 8.0. и MS OfficeExcel 2010. Обработка данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат и при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ проводился попарный анализ межгрупповых различий генеральных (популяционных) долей каждой категории соответствующей переменной с помощью z-критерия для качественных данных (после проверки допущений) с поправкой альфа-ошибки на множественные сравнения. Анализ выявления взаимосвязи показателей проводился корреляционным анализом Пирсона с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследование было проведено в несколько этапов.

В ходе решения первой задачи установлено, что *M.genitalium*-инфекция занимает значимое место в структуре заболеваемости ИППП, что обосновывает необходимость разработки эпидемиологической формы статистического учета *M.genitalium*- инфекции в Московском регионе. Так, частота выявления *M.genitalium* – инфекции среди пациентов венерологического приема МНПЦДК ДЗМ в период 2015 – 2018 годов составила 1,4 – 2,3 %; доля *M.genitalium*-инфекции в структуре бактериальных ИППП на протяжении 2015 – 2018 годов составляла от 3,7 до 6,5% и была сопоставимой с заболеваемостью гонококковой инфекцией (от 4,3 до 6,6%).

В результате изучения распространенности и характера мутаций, определяющих резистентность штаммов *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам, установлено следующее:

- мутации, ассоциированные с резистентностью *M.genitalium* к макролидам, были выявлены в 6,02% - 15,69% образцов, полученных в период 2014 – 2018 годов;

- мутации, ассоциированные с резистентностью к фторхинолонам, были выявлены в 7,14% - 13,73% образцов, полученных в период 2014 – 2018 годов;

- мутации *M. genitalium* были связаны с нуклеотидными заменами в V домене гена 23S рРНК в позициях A2058, A2059 и A2062, которые определяют резистентность к макролидам. Наиболее частыми были мутации в позициях A2058 (37,5%) и A2059 (50%);

- мутации, ассоциированные с резистентностью к фторхинолонам, локализовались в гене ParC *M.genitalium* в позициях A247, G248, T249, T250, G259 и A260. Наиболее частыми были мутации в позициях G248 (38,1%) и G259 (49,2%);

- мутации, ассоциированные с резистентностью *M. genitalium* к макролидам, в период 2014-2015 годов регистрировались в 6,02% образцов; в период 2016 года – в 6,52% образцов; в период 2017 года – в 7,89% образцов; в период 2018 года – в 15,69%. Таким образом, в сравнении с 1-м периодом к 4-му периоду

наблюдения частота выявления мутантных штаммов *M. genitalium* выросла в 2,6 раз.

- мутации, ассоциированные с резистентностью *M. genitalium* к фторхинолонам, в период 2014-2015 годов регистрировались в 7,14% образцов; в период 2016 года – в 9,42% образцов; в период 2017 года – в 12,63% образцов; в период 2018 года – в 13,73%. Таким образом, в сравнении с 1-м периодом периодом к 4-му периоду наблюдения частота выявления мутантных штаммов *M. genitalium* выросла в 1,9 раз.

- мутации, ассоциированные с резистентностью *M. genitalium* к макролидам и одновременно к фторхинолонам, были выявлены у 13 образцов (2%).

- наиболее частыми мутациями у мультирезистентных штаммов были в позициях A2058G+G259A (53,9%);

- изучение частоты мутаций штаммов *M. genitalium* в динамике, в период с 2014 по 2018 годы, показало увеличение числа мутаций *M. genitalium*, ассоциированных с резистентностью к макролидам, в 2,6 раза, к фторхинолонам – в 1,9 раза, что говорит о необходимости продолжения проведения мониторинга и применения рациональных схем этиотропной терапии *M. genitalium* инфекции, соответствующей мировым стандартам.

Для решения третьей задачи были проанализированы клинические данные 454 пациентов с *M. genitalium*-инфекцией. Из них 393 (86,6%) мужчины, 61 (14,4%) женщина. Соотношение мужчины: женщины = 6,4 : 1. Большинство мужчин относились к возрастной группе 26-30 лет (25,5%), большинство женщин – 21-25 лет (37,7%), т.е. в возрасте наибольшей сексуальной активности.

Мужчины в 1,5 раза чаще, чем женщины обращались за медицинской помощью с жалобами, что подтверждено статистическим методом и согласуется с других исследований [90].

Мужчины и женщины при обращении за медицинской помощью, чаще всего предъявляли жалобы на дизурию, выделения из мочеполовых органов или их комбинацию. Частота данных (основных) симптомов у мужчин и женщин существенно не отличалась и составила соответственно, 51,5 и 48,9%.

Большинство мужчин (62,3%) и 34,4% женщин не состояли в браке и не имели постоянного полового партнера, что позволяет предположить наличие у них такого фактора риска ИППП, как случайные, множественные половые партнеры. Исходя из анамнеза пациентов, хламидийная инфекция встречалась у мужчин в 5,9 раз чаще, чем у женщин, что подтверждено статистически.

Согласно полученным данным 23,3% мужчин в анамнезе применяли препараты из группы макролидов и 40% из группы фторхинолонов. 25% женщин лечились фторхинолонами, что могло стать причиной формирования мутаций устойчивости *M.genitalium*.

Клинические симптомы *M.genitalium*-инфекции имели место у 48,1% мужчин и у 57,4% женщин. Среди пациентов обоего пола превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (85,5% и 68,9% соответственно). У пациентов с клинически выраженными симптомами заболевания у мужчин преобладала моно-инфекция *M.genitalium* (81%), в то время как у женщин – микст-инфекция (51,4%). У асимптомных же пациентов превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (89,7% мужчин и 96,2% женщин). Из этого следует, что *M.genitalium*-инфекция зачастую протекает без симптомов урогенитального заболевания.

Для моно-инфекции *M.genitalium* у мужчин характерны скудные (45,8%) и умеренные (40,8%) уретральные выделения слизисто-гнойного характера (58,3%). Микст-инфекция представлена умеренными (55,6%) слизисто-гнойными (72,2%) выделениями.

Моно-инфекция *M.genitalium* у женщин чаще всего представлена симптомами цервицита (100%). Микст-инфекция чаще характеризуется комбинацией симптомов вагинита и цервицита (44,4%). Этиология вагинита связана с сопутствующей инфекцией (*Candida spp*, бактериальный вагиноз), поскольку связь вагинита и *M.genitalium*, по данным научных исследований, не установлена.

Превалирующей группой препаратов, назначаемых для эрадикации *M.genitalium*-инфекции явились тетрациклины (42,8%) у мужчин и макролиды у женщин (49,2%).

Среди 454 первичных пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, 371 (81,7%) пациент имел «дикие» (без мутаций) штаммы *M. genitalium* (1 группа), а у 83 пациентов (22,3%) выявлены мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам (2 группа). В обеих группах преобладали мужчины (87,1% и 84,3%).

Преобладающий возраст мужчин и женщин с мутантными штаммами *M. genitalium* приходится на более старшую возрастную группу, по сравнению с пациентами с «дикими» штаммами - 31-35 лет (31,4%) и 26-30 лет (38,5%). Большинство мужчин обеих групп обращались за медицинской помощью с наличием субъективных симптомов (71,8% и 70% соответственно), чаще всего предъявляя жалобы на дизурию (18,3% и 21,4%). Помимо этого, среди наиболее часто встречающихся жалоб можно выделить: выделения из мочеполовых путей (у 13,6% мужчин 1-й и у 18,6% мужчин 2-й группы), дискомфорт в области наружных органов мочеполовой системы (у 13% мужчин 1-й и у 7,1% мужчин 2-й группы). Частота данных (основных) симптомов в 1-й и 2-й группе мужчин существенно не отличалась и составила соответственно, 44,9 и 47,1%.

При изучении анамнеза установлено, что большинство мужчин обеих групп (61,9 и 64,3%) не состоят в браке и не имеют постоянного полового партнера (фактор риска ИППП).

Мужчины 2 группы (с мутантными штаммами *M. genitalium*) в 2,5 раза (18,6 / 7,4) чаще указывали на перенесенную хламидийную инфекцию, при лечении которой применяется азитромицин 1,0г. Указанная схема по данным множества зарубежных источников [80,81,108] может приводить к формированию резистентности *M. genitalium*, которая могла быть не выявлена в случае неполного обследования пациента. *M. genitalium*-инфекция в анамнезе установлена у 1,9% мужчин 1 группы и 2,9% 2 группы. То есть в 1,5 раза чаще у пациентов с резистентными штаммами *M. genitalium*, что говорит о возможности формирования мутаций устойчивости при предшествующем лечении.

Терапию препаратами из группы макролидов получали 0,9% мужчин из 1 группы и 4,2% из 2 группы. То есть пациенты с мутантными штаммами

M.genitalium применяли макролиды в анамнезе в 4,7 раз чаще пациентов с не мутантными штаммами *M.genitalium*. Препараты из группы фторхинолонов указали 2,5% мужчин 1 группы и 5,6% 2 группы, то есть в 2,2 раза чаще у пациентов с мутантными изолятами. Статистически значимых различий в анализируемых параметрах не выявлено. Исходя из полученных данных, можно предположить, что часть мутаций могла сформироваться в процессе лечения пациентов в анамнезе.

Клинические симптомы заболевания изолированно или в различных сочетаниях были обнаружены у 156 (48,3%) мужчин 1-ой и 33 (47,1%) 2-й группы.

При клиническом обследовании у преобладающей части пациентов с «дикими» штаммами выявлена гиперемия наружного отверстия уретры и уретральные выделения - 54 (34,6%). У большинства мужчин 2 группы в клинической картине заболевания преобладали уретральные выделения – 14 (42,4%).

У мужчин с немутантными изолятами *M.genitalium* обильные уретральные выделения встречаются в 3,8 раза (14,3/3,8) чаще, чем у пациентов со штаммами, содержащими мутации устойчивости, что подтверждено статистически. В характере уретральных выделений установлено преобладание у пациентов 1 группы гнойных выделений, которые отсутствовали у больных 2 группы.

Таким образом, у мужчин не выявлено различий в причинах обращения, характере субъективных симптомов, наличии клинических проявлений заболевания относительно особенностей возбудителя (с наличием или отсутствием мутаций резистентности к макролидам и фторхинолонам). В картине заболевания у мужчин с мутациями *M.genitalium* преобладали скудные (50%) уретральные выделения слизисто-гнойного характера (53,8%), что говорит о более стертой клинической форме заболевания.

Женщины первой группы чаще посещали клинику с жалобами (54,2%) по сравнению с женщинами 2 группы, где преобладало профилактическое обследование (38,5%). Помимо этого, 23,1% женщин с мутантными штаммами

M.genitalium, по сравнению с «дикими» (6,4%), обратились к дерматовенерологу в качестве половых партнерш пациентов с *M.genitalium*-инфекцией.

Женщины первой группы наиболее часто жаловались на выделения из мочеполовых путей (39,6%), дизурию и дискомфорт в области органов мочеполовой системы (соответственно 6,3 и 2%). У женщин второй группы перечисленные симптомы встречались соответственно в 0, 7,7 и 0% соответственно. Частота данных симптомов в 1-й и 2-й группе женщин составила 47,9 и 7,7% соответственно, т.е. в 1-й группе в 6 раз превышала частоту жалоб пациенток 2-й группы. Большая часть пациенток с мутантными штаммами *M.genitalium* не имели субъективных симптомов (69,2%) по сравнению с группой с «дикими» штаммами (31,3%), то есть в 2,2 раза. Что говорит о более бессимптомном течении (отсутствие жалоб) *M.genitalium*-инфекции с мутациями устойчивости к антибактериальным препаратам.

Анализируя анамнестические данные женщин, можно сделать вывод, что пациентки с мутантными штаммами *M.genitalium* чаще были в браке (15,4% по сравнению с 14,6%), либо имели постоянного полового партнера (53,9% по сравнению с 37,5%)

Клинические проявления заболевания были установлены у 29 (60,4%) женщин первой группы и 6 (46,2%) второй. Таким образом, пациентки с мутантными штаммами *M.genitalium* имели асимптомное течение заболевания в 1,4 раза чаще, чем больные с «дикими» штаммами.

Среди женщин с наличием клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции установлено преобладание симптомов цервицита (44,8 и 83,3% соответственно), то есть в 1,9 раз чаще у пациенток с мутациями *M.genitalium*. Согласно Европейским клиническим рекомендациям, цервицит является наиболее частой клинической формой *M.genitalium*-инфекции у женщин [90].

Основными клиническими проявлениями цервицита у женщин обеих групп были: гиперемия слизистой оболочки шейки матки и слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (45,8% и 80%). Боли внизу живота, диспареуния, метроррагии, болезненные тракции при пальпации шейки матки

зафиксированы только у пациенток с «дикими» штаммами *M.genitalium*. Возможно, это связано с малочисленностью 2 группы женщин (n=5).

Таким образом, женщины с мутантными штаммами *M.genitalium* в отличие от пациенток с «дикими» изолятами, чаще обращались за медицинской помощью с целью профилактического осмотра (38,5%) и в качестве полового партнера пациента с *M.genitalium*-инфекцией (23,1%). Бессимптомное течение заболевания делает *M.genitalium*-инфекцию с мутациями устойчивости более коварной формой, способной приводить к развитию отсроченных осложнений в урогенитальной сфере у женщин. Помимо этого пациентки с мутантными штаммами *M.genitalium* при физикальном осмотре имели асимптомное течение заболевания в 1,4 раза чаще, чем больные с «дикими» штаммами, что может ввести врача в заблуждение о мнимом здоровье обратившейся женщины. Из клинических проявлений симптомы цервицита чаще встречались у пациенток с мутантными изолятами в 1,9 раз чаще, чем у женщин с «дикими» штаммами.

В результате анкетирования врачей установлены несоответствия в алгоритме ведения больных *M.genitalium*-инфекцией среди врачей московского региона, что обуславливает необходимость разработки регионального протокола диагностики и лечения данного заболевания. В качестве препаратов первой линии для лечения больных *M.genitalium*-инфекцией большинство врачей (36 из 69; 52%) врачей назначают доксициклин по 100 мг x 2p/д – 10 дней, эффективность которого по данным международных исследований не превышает 30% [90]. Также используют в своей практике препараты в показаниях к которым не указана *M.genitalium*-инфекция (офлоксацин, левофлоксацин, рокситромицин, кларитромицин). Перечисленные факторы свидетельствуют о необходимости разработки Клинических рекомендаций по ведению больных *M.genitalium*-инфекцией, базирующиеся на результатах качественных международных и отечественных научных исследований.

На основании результатов проведенного исследования разработан и утвержден протокол ведения больных *M. genitalium*-инфекцией с учетом результатов исследования возбудителя на наличие мутаций устойчивости к

антибактериальным препаратам, отраженный в Методических рекомендациях ДЗМ № 98.

Методы лечения *M. genitalium*-инфекции, представленные в Методических рекомендациях, позволят увеличить эффективность лечения *M. genitalium* - инфекции, так как прежде препаратом первой линии являлся доксициклин, эффективность которого по данным Европейского руководства по *M. genitalium* - инфекции не превышает 30% - т.е. эффективность лечения должна повысится на 60-70%. Представленные в Методических рекомендациях 3 линии методов лечения *M. genitalium* – инфекции, разработанные с учетом проводимого исследования, позволят упорядочить алгоритм назначения препаратов (от 1-й к 3-й линии), что будет способствовать предотвращению развития резистентности *M. genitalium*, связанной с необоснованным назначением сразу препаратов резерва (3-я линия).

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что в московском регионе на протяжении 2015 – 2018 годов доля *M.genitalium*-инфекции в структуре невирусных ИППП составляла от 3,7 до 6,5% и была сопоставимой с заболеваемостью гонококковой инфекцией (от 4,3 до 6,6%). Распространенность сифилиса варьировалась в пределах 38,3-55,5%, урогенитального трихомониаза - 17,0-19,4%, урогенитальной хламидийной инфекции - 19,3-30,2%.

2. Установлено, что частота выявления штаммов *M.genitalium*, несущих мутации резистентности к макролидам и фторхинолонам за период 2014 - 2018 гг составила 7,4 % и 9,8% соответственно, при этом за указанный период наблюдения отмечено увеличение числа мутаций *M.genitalium*, ассоциированных с резистентностью к макролидам, в 2,6 раза, к фторхинолонам – в 1,9 раза. Наиболее частыми мутации к макролидам локализовались в позициях A2058 (37,5%) и A2059 (50%), к фторхинолонам - позициях G248 (38,1%) и G259 (49,2%). Мутации, ассоциированные с резистентностью *M.genitalium* к макролидам и одновременно к фторхинолонам, были выявлены у 13 образцов (2%). Наиболее частыми у мультирезистентных штаммов были мутации в позициях A2058G+G259A (53,9%).

3. Определено, что клинические симптомы *M.genitalium*-инфекции имелись у 48,1% мужчин и у 57,4% женщин. Среди пациентов обоего пола превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (85,5% и 68,9% соответственно). У мужчин с клинически выраженными симптомами воспалительного процесса преобладала моно-инфекция *M.genitalium* (81%); у женщин – микст-инфекция (51,4%). При асимптомном течении заболевания превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (89,7% мужчин и 96,2% женщин).

4. При сравнительной оценке клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции, вызванной «дикими» и мутантными штаммами возбудителя у мужчин, установлено превалирование асимптомного течения заболевания (51,7 и 52,9% соответственно). У женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* асимптомное

течение заболевания отмечалось в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с «дикими» штаммами (53,8 и 39,6% соответственно); вместе с тем объективные признаки цервицита у пациенток с мутантными штаммами *M.genitalium* встречались в 1,9 раза чаще по сравнению с женщинами с «дикими» штаммами (83,3 и 44,8% соответственно).

5. В результате анкетирования специалистов московского региона, осуществляющих обследование и ведение пациентов с *M.genitalium*-инфекцией, констатировано отсутствие единого алгоритма ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией и несоответствие международным подходам к тактике лечения. Разработан протокол ведения больных *M. genitalium*-инфекцией, определяющий алгоритм обследования и лечения пациентов данной категории, отраженный в Методических рекомендациях ДЗМ (№ 98).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вследствие роста уровня штаммов *M.genitalium*, содержащих мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам, необходимо строго соблюдать этапность рекомендаций по лечению от первой линии терапии *M.genitalium*-инфекции (азитромицин, джозамицин) ко 2 линии (моксифлоксацин), что позволит предотвратить возможность формирования новых мутаций.
2. Рекомендуется скрининг всех женщин, обращающихся за венерологической помощью (с жалобами и для профилактического обследования) на наличие *M.genitalium*-инфекции, так как анализ особенностей клинической картины *M.genitalium*-инфекции показал, что пациентки, у которых выявлены мутантные штаммы *M.genitalium*, чаще имели асимтомное течение заболевания и не предъявляли жалоб при обращении к врачу.
3. Тактика диагностики, лечения и профилактики пациентов московского региона с *M.genitalium*-инфекцией должна соответствовать разработанным и утвержденным Департаментом здравоохранения Москвы «Методическим рекомендациям по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией №98 (2018 г).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

M. genitalium - *Mycoplasma genitalium*

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВПЧ ВКР - вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

МНПЦДК ДЗМ – московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии департамента здравоохранения г.москвы

МСМ - мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами

НАСБА - метод амплификации молекул рибосомальной РНК

НГУ – негонококковый уретрит

НИР- научно-исследовательская работа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИНЦ – российский индекс научного цитирования

РНК – рибонуклеиновая кислота

РОДВК –российское общество дерматовенерологов и косметологов

SARA — sexually acquired reactive arthritis- реактивный артрит, приобретенный половым путем

E. coli - *Escherichia coli*

C. Trachomatis - *Chlamydia trachomatis*

N. gonorrhoeae - *Neisseria gonorrhoeae*

T. vaginalis - *Trichomonas vaginalis*

U. urealyticum - *Ureaplasma urealyticum*

U. parvum - *Ureaplasma parvum*

M. hominis - *Mycoplasma hominis*

C. albicans - *Candida albicans*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аковбян В.А. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология, особенности диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача/ В.А. Аковбян - 2007. - №9. - С.58-62
2. Балабанов Д.Н. Микоплазмы при негонококковых уретритах/ Д.Н. Балабанов, И.В. Раковская// Клинич. лаб. диагностика. - 2007. - № 8. - С. 49-51.
3. Бенькович А.С. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии / А.С. Бенькович, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева, Е.В. Соколовский // Cons.Medicum. - 2010. - №01. - С 61-66.
4. Гущин А.Е. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium* с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени / А.Е. Гущин, О.А. Бурцев, П.Г. Рыжих, М.А. Гомберг, Г.А. Шипулин // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - №4 - С 58-63.
5. Локшин К.Л. Негонококковые уретриты у мужчин / К.Л. Локшин // Трудный пациент. – 2009 - 3. - С. 29-32.
6. Медицинская микробиология: Учебник для медицинских вузов / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского, проф. О.К. Поздеева. - М.: Гэотар Медицина. - 1998. - 1184 с.
7. Молочков В.А. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / В.А. Молочков, О.Л. Иванов, В.В. Чеботарев // М.Медицина, - 2006.- 632 с.
8. Прилепская В.Н. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии / В.Н. Прилепская, В.И. Кисина, Е.В. Соколовский // Гинекология. - 2007. - №1. - С.31-38.
9. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 2015.

10. Халдин А.А. Современное состояние проблемы негонококковых уретритов и перспективы их терапии / А.А. Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004. - №3. - С.42-45.
11. Ahmadi M.H. Improvement of semen parameters after antibiotic therapy in asymptomatic infertile men infected with *Mycoplasma genitalium* / M.H. Ahmadi, A. Mirsalehian, M. Gilani [et al] // Infection. – 2018 – 46.
12. Anagrius C. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission / C. Anagrius, B. Lore, J.S. Jensen // Sex. Transm. Infect. - 2005. – 81. - 458–462.
13. Anagrius C. Treatment of Mycoplasma genitalium. Observations from a Swedish STD clinic / C. Anagrius, B. Lore, J.S. Jensen // PLoS One. – 2013. - №8. – 8.
14. Asenjo A. *Mycoplasma genitalium* in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides / Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alós J-I. // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. - 2018. - 36:169–171.
15. Arraiz R. N. Mycoplasma genitalium detection and correlation with clinical manifestations in population of the Zulia State, Venezuela / R.N. Arrais // Rev. Chil. Infectol. - 2008. - №25. - 256–261
16. Averbach S.H. Mycoplasma genitalium and preterm delivery at an urban community health center / S.H. Averbach, M.R Hacker, T. Yiu [et al] // Int J Gynaecol Obstet - 2013;123:54–7.
17. Australian Sexual Health Alliance 2018; Mycoplasma genitalium - Australian STI management guidelines for primary care. <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium#management>
18. Baczynska A. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis—in vitro organ culture study / A. Baczynska [et al] // Hum. Reprod. - 2007. – 22. - 968–979.
19. Barberá M.J. Mycoplasma genitalium Macrolide and Fluoroquinolone Resistance: Prevalence and Risk Factors Among a 2013-2014 Cohort of Patients in Barcelona, Spain / M.J. Barberá, M. Fernández-Huerta, J.S.Jensen [et al] // Sex Transm Dis. – 2017. - 8. - 457-462.

20. Barkham T. Macrolide Resistance in *Mycoplasma genitalium* in Singapore / T. Barkham , Wen Ying Tang, A.M. Siti [et al] // *Open Forum Infect Dis.* – 2017. – 4. - S104.
21. Baseman J. B. Distinctions among pathogenic human mycoplasmas / J. B. Baseman, K.L. Daly, L. B. Trevino, D. L. // *Drouillard. Isr. J. Med. Sci.* -1984. 866–869.
22. Baseman J. B. Isolation and characterization of *Mycoplasma genitalium* strains from the human respiratory tract. / J. B. Baseman, S.F. Dallo, J.G. Tully. D.L. Rose // *J. Clin. Microbiol.* – 1988. - 26(11):2266-9.
23. Baumann L. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis / L. Baumann, M. Cina, D. Egli-Gany [et al] // *Sex Transm Infect* 2018; 94:255–262
24. Bissessor M. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens / M. Bissessor, S.N. Tabrizi [et al] // *Clin Infect Dis.* - 2015 Apr 15. - 60(8):1228-36.
25. Bjartling C. The association between *Mycoplasma genitalium* and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy /C. Bjartling, S. Osser, K. Persson // *BJOG.* - 2010. – 117. – p.361–364.
26. Björnelius E. Conjunctivitis associated with *Mycoplasma genitalium* infection / E. Björnelius, J.S. Jensen, P. Lidbrink // *Clin. Infect. Dis.* - 2004. - Vol. 2, № 7. - P. 67-69.
27. Björnelius E. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. / E. Björnelius, C. Anagrius, G. Bojs [et al] // *Sex Transm Infect.* - 2008 Feb. - 84(1). - 72-6.
28. Blanchard A. The evolution of *Mycoplasma genitalium* / A. Blanchard, C. Bébéar // *Ann N Y Acad Sci* – 2011. – 1230. - E61–E64.
29. Braam J.F. Multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Europe /J.F. Braam, L. van Dommelen, C.J. Henquet [et al] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2017. -36:1565–1567.

30. Bradshaw C.S. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis / C.S. Bradshaw, J.S. Jensen [et al] // *Emerg Infect Dis.* - 2006 Jul. - 12(7). -1149-52.
31. Bradshaw C.S. *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men at male-only saunas / C.S. Bradshaw, C.K. Fairley [et al] // *Sexually Transmitted Infections.* - 2009 Oct. - 85(6). - 432-5.
32. Burgos R., et al. *Mycoplasma genitalium* P140 and P110 cytoadhesins are reciprocally stabilized and required for cell adhesion and terminal-organelle development / R. Burgos [et al] // *J Bacteriol.* – 2006.- 188(24). – p.8627-37.
33. Casin I. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in the lower genitourinary tract of women attending a sexually transmitted disease clinic in Paris, France / I. Casin [et al] // *Sex. Transm. Dis.* - 2002. – 29. - 353–359.
34. Cates W.J. Atypical pelvic inflammatory disease: can we identify clinical predictors? / W.J. Cates, M.R. Joesoef, M.B. Goldman // *Am J Obstet Gynecol.* -1993. - 169:341–6.
35. Chrisment D. Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* in France. / D. Chrisment [et al] // *JAntimicrob Chemother.* - 2012 Nov. - 67(11):2598-601.
36. Clausen H. F. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women / H.F. Clausen [et al] // *Hum. Reprod.* - 2001. – 16. –p1866–1874.
37. Cohen C. R. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis / C. R. Cohen Clausen [et al] // *Lancet.* - 2002. - 359:765–766.
38. Cohen C. R. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis / C. R. Cohen Clausen [et al] // *Sex. Transm. Infect.* - 2005. - 81:463–466.
39. Cohen CR. *Mycoplasma genitalium* infection and persistence in a cohort of female sex workers in Nairobi, Kenya / C. R. Cohen Clausen [et al] // *Sex Transm Dis.* – 2007. - 34:274–9.
40. Coorevits L. Macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* in Female Sex Workers, Belgium / L. Coorevits, A. Traen, L. Bingé [et al] // *J Glob Antimicrob Resist.* - 2018 Mar. - 12:149-152.

41. Couldwell DL. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance / D.L. Couldwell, K.A. Tagg, N.J. Jeoffreys, G.L. Gilbert // Int J STD AIDS. – 2013. - 24:822–828.
42. Deguchi T. Analysis of the *gyrA* and *parC* genes of *Mycoplasma genitalium* detected in first-pass urine of men with non-gonococcal urethritis before and after fluoroquinolone treatment / T. Deguchi, S. Maeda, M. Tamaki [et al] // J Antimicrob Chemother. – 2001. - 48(5):742-4.
43. Deguchi T. Multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* is increasing / T. Deguchi, M. Kikuchi, M. Yasuda [et al] // Clin Infect Dis. - 2016. - 62(3):405–406.
44. Deguchi T. Emergence of *Mycoplasma genitalium* with clinically significant fluoroquinolone resistance conferred by amino acid changes both in *gyrA* and *parC* in Japan // T. Deguchi, S. Ito [et al] // J Infect Chemother. – 2017. – 23. -p648–650.
45. Deguchi T. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan // T. Deguchi, S. Ito [et al] // J Infect Chemother. – 2018. - 24:861–867.
- 46.** Dionne-Odom J. High prevalence of multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* in human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in Alabama / Dionne-Odom J., Geisler W.M., Aaron K.J. [et al]// Clin Infect Dis. – 2018. - 66:796–798.
47. Doble A. A search for infectious agents in chronic abacterial prostatitis using ultrasound guided biopsy / A. Doble [et al] // Br. J. Urol. - 1989. - 64:297–301.
48. Doble A. The role of *Chlamydia trachomatis* in chronic abacterial prostatitis: a study using ultrasound guided biopsy / A. Doble [et al] // J. Urol. - 1989. -141. -332–333.
49. Dupin N. Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis / N. Dupin, G. Bijaoui, M. Schwarzingler // Clin Infect Dis. – 2003. – 37. - 602-5.

50. Eschenbach D.A. Acute pelvic inflammatory disease: associations of clinical and laboratory findings with laparoscopic findings / D.A. Eschenbach, P. Wölner-Hanssen [et al] // *Obstet Gynecol.* – 1997. – 89. -184–92.
51. Falk L. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium* / L. Falk, H. Fredlund, J.S. Jensen // *Sex Transm Infect.* - 2003 Aug. - 79(4): 318–319.
52. Falk L. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis* / L. Falk, H. Fredlund, J.S. Jensen // *Sex Transm Infect.* – 2004. - 80(4). -p289-93.
53. Falk L. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection / L. Falk, H. Fredlund, J.S. Jensen // *Sexually Transmitted Infections.* – 2005. -81(1). -73-8.
54. Falk L, Enger M, Jensen JS. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women / L. Falk, M. Enger, J.S. Jensen // *J Antimicrob Chemother.* – 2015. - 70(11). - 3134-40.
55. Fraser C. M. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium* / C.M. Fraser [et al] // *Science.* - 1995. - 270:397–403.
56. Gaydos C.A. Urine nucleic acid amplification tests for the diagnosis of sexually transmitted infections in clinical practice / C.A. Gaydos, T.C. Quinn // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2005Feb. - 18(1). - p55-66.
57. Gaydos C., Maldeis N. E., Hardick A., Hardick J., Quinn T. C. *Mycoplasma genitalium* as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics / C.A. Gaydos, N.E. Maldeis, A. Hardick [et al] // *Sex. Transm. Dis.* - 2009. - 36:598–606.
58. Gesink DC., et al. *Mycoplasma genitalium* presence, resistance and epidemiology in Greenland / D.C. Gesink [et al] // *Int J Circumpolar Health.* - 2012 Apr. – 16. - p1-8.
59. Gesink D. *Mycoplasma genitalium* in Toronto, Ont: Estimates of prevalence and macrolide resistance / D.C. Gesink [et al] // *CanFam Physician.* - 2016 Feb. - 62(2). - p96-101.
60. Goldenberg R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams // *Lancet.* – 2008. - 371:75–84.

61. Gourlay R. N., Wyld S. G. Isolation of a Mycoplasma from the intestinal tract of cattle / R.N. Gourlay, S.G. Wyld // *Vet. Rec.* - 1975. - 97:370–371.
62. Gundevia Z. Positivity at test of cure following first-line treatment for genital Mycoplasma genitalium: follow-up of a clinical cohort / Z. Gundevia, R. Foster, M.S. Jamil, A. McNulty // *Sex Transm Infect.* - 2015Feb. - 91(1):11-3
63. Guschin A. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of Mycoplasma genitalium during treatment of male urethritis with josamycin / A. Guschin, P. Ryzhikh, T. Rummyantseva [et al] // *BMC Infect Dis.* - 2015 Feb. – 3. -15:40.
64. Haggerty C. L. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease / C.L. Haggerty [et al] // *Sex. Transm. Infect.* - 2008. - 84:338–342.
65. Hamasuna R. Antibiotic susceptibility testing of Mycoplasma genitalium by TaqMan 5' nuclease real-time PCR / R. Hamasuna, Y. Osada, J.S. Jensen // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2005 Dec. - 49(12). - 4993-8.
66. Hamasuna R. Antimicrobial susceptibilities of Mycoplasma genitalium by broth dilution and quantitative PCR / R. Hamasuna, J.S. Jensen, Y. Osada // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2009 Nov. - 53(11). - 4938-9.
67. Hatchel J. M. Attachment organelle ultrastructure correlates with phylogeny, not gliding motility properties, in Mycoplasma pneumoniae relatives / J. Hatchel , M.F. Balish // *Microbiology.* - 2008. – 154. - p286–295.
68. Henry C.H. Reactive arthritis: preliminary microbiologic analysis of human temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac* / C.H/ Henry, C.V. Hughes, H.C. Gérard [et al] // *Surg.* 2000. Vol. 58, № 10. P. 1137-1142.
69. Hillier SL. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis / S.L. Hillier, N.B. Kiviat, S.E. Hawes [et al] // *Am J Obstet Gynecol.* - 1996. - 175:435–41.
70. Hillis S.D. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease / S.D. Hillis, L.M. Owens, P.A. Marchbanks [et al] // *Am J Obstet Gynecol.*- 1997. - 176:103–7.

71. Himmelreich R. Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae* / R. Himmelreich [et al] // *Nucleic Acids Res.* - 1996. -24. - 4420–4449.
72. Hitti J. Correlates of cervical *Mycoplasma genitalium* and risk of preterm birth among Peruvian women / J. Hitti, P. Garcia, P. Totten [et al] // *Sex Transm Dis.* – 2010. - 37:81–5.
73. Hooton T. M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* determined by DNA probe in men with urethritis / T.M. Hooton [et al] // *Lancet.* - 1988 Feb. - 6;1(8580). - p266-8.
74. Horner P.J. Association of *Mycoplasma genitalium* with acute non-gonococcal urethritis / P.J. Horner, C.B. Gilroy, B.J. Thomas [et al] // *Lancet.*- 1993 Sep 4.- 342(8871).- P.582-5.
75. Horner P.J. *Mycoplasma genitalium* and non-gonococcal urethritis / P.J. Horner, D. Taylor-Robinson // *Lancet.* - 1994. - Vol. 343. - № 8900. - P. 790-791.
76. Horner P. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis / P.J. Horner, C.B. Gilroy, B.J. Thomas [et al] // *Clin. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 32, № 7. - P. 995-1003.
77. Horner P.J. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for nongonococcal urethritis? / P.J. Horner, C.B. Gilroy, B.J. Thomas [et al] // *Int. J.STD AIDS.* - 2003. - Vol. 13, № 10. - P. 667-673.
78. Horner P. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* heat-shock protein 60 kDa and detection of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* are associated independently with chronic nongonococcal urethritis / P.J. Horner, C.B. Gilroy, B.J. Thomas [et al] // *Sex. Transm. Dis.* - 2003 Feb. -30(2). -129-33.
79. Horner P. J. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis / P.J. Horner, D. Taylor-Robinson // *Sex. Transm. Infect.* – 2011. - 87:38–40.
80. Horner P. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1 g! / P.J. Horner, K. Blee, E. Adams // *Curr Opin Infect Dis.* - 2014 Feb. - 27(1). - p68-74.

81. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F et al. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis / P.J. Horner, S.M. Ingle, F. Garrett [et al] // *Sex Transm Infect.* – 2018. -94:14–20.
82. Hsieh Y.H. Preference among female Army recruits for use of self-administrated vaginal swabs or urine to screen for *Chlamydia trachomatis* genital infections / Y.H. Hsieh, M.R. Howell, J.C. Gaydos [et al] // *Sex. Transm. Dis.* -2003 Oct. - 30(10). -769-73.
83. Huang C, Zhu HL, Xu KR, Wang SY, Fan LQ et al. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis / C. Huang , H.L. Zhu, K.R. Xu [et al] // *Andrology.* – 2015. – 3. – 809.
84. Irwin K. L. Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease / K.L. Irwin [et al] // *Obstet. Gynecol.* - 2000. - 95:525–534.
85. Ito S. Selection of *Mycoplasma genitalium* strains harbouring macrolide resistance-associated 23S rRNA mutations by treatment with a single 1 G dose of azithromycin / S. Ito, Y. Shimada, Y. Yamaguchi [et al] // *Sex Transm Infect.* – 2011. -87. - p412–414.
86. Jacobs E. Comparison of host responses after intranasal infection of guinea-pigs with *Mycoplasma genitalium* or with *Mycoplasma pneumoniae* / E. Jacobs, T. Watter, H.E. Schaefer, W. Bredt // *Microb. Pathog.* - 1991 Mar. -10(3). - p221-9.
87. Janier M. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study / M. Janier [et al] // *Sex. Transm. Dis.* - 1995 Jul-Aug. -22(4). - p244-52.
88. Jensen J. S. Intracellular location of *Mycoplasma genitalium* in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy / J.S. Jensen, J. Blom, K. Lind // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1994. – 75. - p91–98.
89. Jensen J.S. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*–positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance / J.S. Jensen, C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi [et al] // *Clin Infect Dis.* - 2008. -47. -1546–1553.
90. Jensen J.S. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections / J.S. Jensen, M. Cusini, M. Gomberg, H. Moi // *JEurAcadDermatolVenereol.* – 2016. – 30. - 1650–1656.

91. Jernberg E.J. Mycoplasma genitalium – aetiological agent of sexually transmitted infection /E.J. Jernberg, H.Moi // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2007. -127:2233–5.
- 92.Jernberg E. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study /E.J. Jernberg, A. Moghaddam, H. Moi // Int J STD AIDS. - 2008Oct. -19(10). -676-9.
93. Johansson K. Taxonomy of Mollicutes / K. Johansson, B. Pettersson // Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas. 2002. 1 – 29.
94. Kannan T. R. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of Mycoplasma pneumoniae represents unique virulence determinant among bacterial pathogens / T.R. Kannan, J.B. Baseman // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. - 2006. – 103. - p6724–6729.
95. Kataoka S. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy / S. Kataoka [et al] // J. Clin. Microbiol. - 2006 Jan. - 44(1). - p51-5.
96. Keane F.E. The association of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium with nongonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners / F.E. Keane, B.J. Thomas, C.B. Gilroy [et al] // Int. J. STD AIDS. - 2000. - Vol. 11, № 7. - P. 435-439.
97. Keane F.E. The association of Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma genitalium with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners / F.E. Keane, B.J. Thomas, C.B. Gilroy [et al] // Int J STD AIDS. – 2000. – 11. -356–60.
98. Kikuchi M. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium in Japan / M. Kikuchi, S. Ito, M. Yasuda // J Antimicrob Chemother. - 2014 Sep. - 69(9). - 2376-82.
99. Krieger J. N. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis /J.N. Krieger, D.E. Riley, M.C. Roberts, R.E. Berger // J. Clin. Microbiol. - 1996. – 34. - p3120–3128.
100. Lau A. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital Mycoplasma genitalium: A systematic review and meta-analysis / Lau A., et al. // Clinical Infectious Diseases. - 2015. - 61(9): 26. - p. 1389-1399.

101. Lawton B.A. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in women presenting for termination of pregnancy / B.A. Lawton, S.B. Rose, C. Bromhead [et al] // *Contraception*. - 2008. - 77. - p294–8.
102. Leung A. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic urethritis / A. Leung, K. Eastick, I. Haddon [et al] // *Int J STD AIDS*. – 2006. – 17. - 285–8.
103. Lind K. Serological cross-reactions between *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae* / K. Lind, B. Ø. Lindhardt [et al] // *J. Clin. Microbiol.* - 1984 Dec. -20(6). -1036-43.
104. Lis R. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: A meta-analysis / R. Lis, A. Rowhani-Rahbar, L.E. Manhart // *Clin Infect Dis*. -2015 Apr. – 61. - 418–426.
105. Lokken E.M. Recent bacterial vaginosis is associated with acquisition of *Mycoplasma genitalium* / E.M. Lokken, J.E. Balkus, J. Kiarie [et al] // *Am J Epidemiol*. – 2017. - 186(2). - p194-201.
106. López-Corbeto E, González V, Lugo R, Rivaya B, Casabona J, Matas L. Pooling of urine samples for molecular detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* as a screening strategy among young adults in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020 Feb;38(2):65-71
107. Manhart L. E., et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium* / L.E. Manhart [et al] // *J. Infect. Dis*. - 2003. - 187:650–657.
108. Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium*: Should We Treat and How? / L.E. Manhart, M. Jennifer [et al] // *Clin Infect Dis*. - 2011 Dec/ -53 Suppl 3. - S129-42.
109. Manhart LE. *Mycoplasma genitalium*: An emergent sexually transmitted disease? / L.E. Manhart // *Infect Dis Clin North Am*. - 2013 Dec. - 27(4). - p779-92.
110. Mandar R. *Mycoplasmas* in semen of chronic prostatitis patients / R. Mandar, E. Raukas, S. Turk [et al] // *Scand. J. Urol. Nephrol*. - 2005. – 39. - p479–482.
111. Martin J.A. Annual summary of vital statistics—2003 /J.A. Martin, K.D. Kochanek [et al] // *Pediatrics* 2005. – 115. - p619–34
112. McGowin C.L. *Mycoplasma genitalium*-Encoded MG309 Activates NF-κB via Toll-Like Receptors 2 and 6 To Elicit Proinflammatory Cytokine Secretion from

- Human Genital Epithelial Cells / C.L. McGowin, M. Liang , H.M. David, R. Pyles // *Infect Immun.* - 2009 Mar. - 77(3). - p1175–1181.
113. McGowin C. L. B. Intracellular *Mycoplasma genitalium* infection of human vaginal and cervical epithelial cells elicits distinct patterns of inflammatory cytokine secretion and provides a possible survival niche against macrophage-mediated killing / C.L. McGowin, V.L. Popov, R.B. Pyles // *BMC Microbiol.* - 2009 Jul. - 14;9:139.
114. McGowin C. L. *Mycoplasma genitalium*-encoded MG309 activates NF-kappaB via Toll-like receptors 2 and 6 to elicit proinflammatory cytokine secretion from human genital epithelial cells / C.L. McGowin, L. Ma, D.H. Martin, R.B. Pyles // *Infect. Immun.* - 2009Mar. - 77(3). - 1175-81.
115. McGowin C.L. *Mycoplasma genitalium* rapidly disseminates to the upper reproductive tracts and knees of female mice following vaginal inoculation / C.L. McGowin, R.A. Spagnuolo, R.B. Pyles // *Infect. Immun.* 2010. – 78. - p726–736.
116. McGowin C.L. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of *Mycoplasma genitalium* / C.L. McGowin, P.A. Totten // *J Infect Dis.* - 2017 Jul . - 15;216. - S382-S388.
117. McIver R. Men Who Have Sex With Men With *Mycoplasma genitalium*-Positive Nongonococcal Urethritis Are More Likely to Have Macrolide-Resistant Strains Than Men With Only Female Partners: A Prospective Study / R. McIver, D. Jalocon [et al] // *Sex Transm Dis.* - 2019Aug. - 46(8). - p513-517.
118. Moi H. *Mycoplasma genitalium* in women with lower genital tract inflammation /H. Moi, N. Reinton, A. Moghaddam // *Sex. Transm. Infect.* - 2009. – 85. - p10–14.
119. Moller B. R. Serological evidence implicating *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease / B.R. Moller, D. Taylor-Robinson, P.M. Furr // *Lancet.* - 1984. - p1102–1103.
120. Moller B. R., Taylor-Robinson D., Furr P. M., Freundt E. A. Acute upper genital-tract disease in female monkeys provoked experimentally by *Mycoplasma genitalium* / B.R. Moller, D. Taylor-Robinson, P.M. Furr // *Br. J. Exp. Pathol.* -1985. - 66:417–426.

121. Muir M. T. Novel toxin assays implicate *Mycoplasma pneumoniae* in prolonged ventilator course and hypoxemia / T.M. Muir, S.M. Cohn [et al] // *Chest*. - 2011 Feb. - 139(2). - p305-310.
122. Napierala Mavedzenge S. *Mycoplasma genitalium* is associated with increased genital HIV type 1 RNA in Zimbabwean women / S. Napierala Mavedzenge, E.E. Müller [et al] // *J Infect Dis*. - 2015. - 211(9). - p1388-98
123. Nijhuis R.H. High levels of macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* warrant antibiotic susceptibility-guided treatment / R.H. Nijhuis, T.T. Severs, D.S. Van der Vegt [et al] // *J Antimicrob Chemother*. - 2015 Sep. - 70(9). - 2515-8.
124. Oakeshott P. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in early pregnancy and relationship between its presence and pregnancy outcome / P. Oakeshott, P. Hay, D. Taylor-Robinson [et al] // *BJOG*. – 2004. – 111. - 1464–7.
125. Oakeshott P. Is *Mycoplasma genitalium* in women the "New Chlamydia?" A community-based prospective cohort study / P. Oakeshott, A. Aghaizu, P. Hay [et al] // *Clin Infect Dis*. - 2010 Nov. - 51(10). - 1160-6.
126. Paulsen L.K. Prevalence of *M. genitalium* and *U. urealyticum* in urine tested for *C. trachomatis* / L.K. Paulsen, M.L. Dahl, D. Skaare, N. Grude // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016 Jan 26;136(2):121-5
127. Pereyre S. In vitro selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae* / S. Pereyre, C. Guyot, H. Renaudin [et al] // *Antimicrob Agents Chemother*. - 2004 Feb/ - 48(2). -460-5.
128. Peyriere H. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections / H. Peyriere, A. Makinson, H. Marchandin, J. Reynes // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. - 2018. -73. - p. 553–563.
129. Pich O. Q. *Mycoplasma genitalium* mg200 and mg386 genes are involved in gliding motility but not in cytoadherence / O.Q. Pich, R. Burgos, M. Ferrer-Navarro [et al] // *Mol. Microbiol*. - 2006. - 60:1509–1519.

130. Pitt R. Detection of markers predictive of macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* from patients attending sexual health services in England / R. Pitt, N. Woodford, S. Alexander // *Sex Transm Infect.* – 2017. - 94(1). – p.9-13.
131. Pond M.J. High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options / M.J. Pond, A.V. Witney, R.C. Lopeman [et al] // *Clin Infect Dis.* - 2014Mar/ - 58(5). – p.631-7.
132. Razin S. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas / S. Razin, D. Yogeve, Y. Naot // *Microbiol Mol Biol Rev.* - 1998Dec. - 62(4). – p.1094–1156.
133. Razin S. The minimal cellular genome of mycoplasma / S. Razin, I. Biophys // *Clin Microbiol Rev.* - 2011 Jul. - 24(3). - 498-514.
134. Read T.R.H. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: a prospective evaluation / T. Read, C.K. Fairley, G.L. Murray [et al] // *Clin Infect Dis.* - 2019. - 68:554–560.
135. Richter S.S., Patel J.B. Mechanisms of Resistance to Antibacterial Agents* *In: Manual of Clinical Microbiology*, 11th Edition. American Society of Microbiology. - 2015. - pp1212–1245.
136. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells / S. Rottem // *Physiol Rev.* - 2003. - P. 417-432.
137. Salado-Rasmussen K. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey / K. Salado-Rasmussen, J.S. Jensen // *Clin Infect Dis.* - 2014Jul. - 59(1). - 24-30.
138. Samra Z. Non-occurrence of *Mycoplasma genitalium* in clinical specimens. / Z. Samra, M. Borin, Y. Bukowsky, Y. Lipshitz, D. Sompolinsky // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* - 1988Feb. - 7(1). – p.49-51.
139. Shipitsyna E. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* in five cities in Russia and Estonia / E. Shipitsyna, T. Romyantseva [et al] // *PLoS One.* - 2017Apr - 12(4):e0175763.

140. Simms I. Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and pelvic inflammatory disease / I. Simms, K. Eastick, H. Mallinson [et al] // *Sex Transm Infect.* – 2003. - 79:154–6.
141. Slifirski J.B. *Mycoplasma genitalium* Infection in Adults Reporting Sexual Contact with Infected Partners, Australia, 2008-2016 / J.B. Slifirski, L.A., Vodstrcil, C.K. Fairley [et al] // *Emerg Infect Dis.* - 2017. - ;23(11). - 1826-1833.
142. Soni S. The prevalence of urethral and rectal *Mycoplasma genitalium* and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic / S. Soni, S. Alexander, N. Verlander [et al]// *Sex Transm Infect.* - 2010Feb/ - 86(1)/ - p.21-4.
143. Sonnenberg P. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles / P. Sonnenberg, C.A. Ison, S. Clifton [et al]// *Int J Epidemiol.* – 2015. - 44. - 1982–1994.
144. Stacey C. M. A longitudinal study of pelvic inflammatory disease / C.M. Stacey [et al]// *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1992. – 99 – p.994–999.
145. Svenstrup H. F. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa / H.F. Svenstrup, J. Fedder [et al] // *Hum. Reprod.* - 2003Oct. – 18. – p.2103–2109.
146. Tagg K.A. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* / K.A. Tagg, N.J. Jeoffreys, D.L. Couldwell [et al] // *J Clin Microbiol.* - 2013 Jul. -51(7). -2245–2249.
147. Takahashi S. Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis / S. Takahashi, R. Hamasuna [et al] // *J Infect Chemother.* – 2013. – 19. – p.941–945.
148. Taylor-Robinson D. Mycoplasmal adherence with particular reference to the pathogenicity of *Mycoplasma pulmonis* / D. Taylor-Robinson, P.M. Furr, H.A. Davies [et al] // *Isr J Med Sci.* - 1981 Jul. - 17(7). – p.599-603.
149. Taylor-Robinson D. Urogenital mycoplasma infections of man: a review with observations on a recently discovered mycoplasma / D. Taylor-Robinson, J.G. Tully, P.M. Furr [et al] // *Isr. J. Med. Sci.* - 1981. – 17. – p.524–530.

150. Taylor-Robinson D. The pathogenicity of a newly discovered human mycoplasma (strain G37) for the genital tract of marmosets / D. Taylor-Robinson, P.M. Furr [et al] // *J. Hyg. (Camb.)*. - 1982. - 89. - p.449-455.
151. Taylor-Robinson D. Urethral infection in male chimpanzees produced experimentally by *Mycoplasma genitalium* / D. Taylor-Robinson, J.G. Tully [et al] // *Br. J. Exp. Pathol.* - 1985. - 66:95-101.
152. Taylor-Robinson D. Animal models of *Mycoplasma genitalium* urogenital infection / D. Taylor-Robinson, P.M. Furr [et al] // *Isr. J. Med. Sci.* - 1987. - 23. - p.561-564.
153. Taylor-Robinson D. The Harrison Lecture. The history and role of *Mycoplasma genitalium* in sexually transmitted diseases Taylor-Robinson D. *Genitourin. Med.* - 1995. - 71:1-8.
154. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update / D. Taylor-Robinson // *Clin. Infect. Dis.* - 1996. - 23. - p. 671-682.
155. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* -- an up-date / D. Taylor-Robinson // *Int J STD AIDS.* - 2002 Mar. - 13(3). - p.145-51.
156. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* in chronic non-gonococcal urethritis / D. Taylor-Robinson, C.B. Gilroy, B.J. Thomas [et al] // *Int. J. STD AIDS.* - 2004Jan. - 15(1). -21-5.
157. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly / D. Taylor-Robinson, J.S. Jensen // *Infect Dis Clin North Am.* - 2013 Dec. - 27(4). - 779-92.
158. Terada M. Antimicrobial efficacies of several antibiotics against uterine cervicitis caused by *Mycoplasma genitalium* / M. Terada, K. Izumi, E. Ohki [et al] // *J Infect Chemother.* - 2012 Jun. - 18(3). - 313-7.
159. Tjagur S, Mändar R, Punab M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and other sexually transmitted infections causing urethritis among high-risk heterosexual male patients in Estonia. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Feb;50(2):133-139.

160. Trembizki E. High levels of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* in Queensland, Australia / E. Trembizki, C. Buckley, C. Bletchly [et al] // J Med Microbiol. - 2017Oct. - 66(10). – p.1451-1453.
161. Trent M. Clinical and sexual risk correlates of *Mycoplasma genitalium* in urban pregnant and non-pregnant young women: cross-sectional outcomes using the baseline data from the Women's BioHealth Study / M. Trent, J.S. Coleman, J. Hardick [et al] // Sex Transm Infect. – 2018. - 94:411–413.
162. Tully J.G. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract / J.G. Tully, D. Taylor-Robinson, R.M. Cole, D.L. Rose // Lancet. - 1981 Jun. - 13;1(8233). - 1288-91.
163. Tully J.G. *Mycoplasma genitalium*, a new species from the human urogenital tract / J.G. Tully, D. Taylor-Robinson, R.M. Cole, D.L. Rose // Int. J. Syst. Bacteriol. - 1983. – 33. - 387–396.
164. Tully J. G., et al. Urogenital challenge of primate species with *Mycoplasma genitalium* and characteristics of infection induced in chimpanzees / J.G. Tully [et al] // J. Infect. Dis. – 1986. - 153. – p.1046–1054.
165. Ueno P.M. Interaction of *Mycoplasma genitalium* with host cells: evidence for nuclear localization / P.M. Ueno, J. Timenetsky, V.E. Centonze [et al] // Microbiology. – 2008Oct. -154. – p.3033-41.
166. Unemo M., et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016 / M. Unemo [et al] // Clin Microbiol Infect. – 2018. - 24:533–539.
167. Uno M., et al. *Mycoplasma genitalium* in the cervixes of Japanese women / M.Uno [et al] // Sex. Transm. Dis. - 1997. – 24. – p.284–286.
168. Vandepitte J, Bukkenya J, Hughes P et al. Clinical characteristics associated with *Mycoplasma genitalium* infection among women at high risk of HIV and other STI in Uganda / J. Vandepitte, J. Bukkenya [et al] // Sex Transm Dis. – 2012. – 39. – p.487–91;

169. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100:456–63.
170. Wiesenfeld HC, Martin DH, Mancuso M, Hillier SL, Amortegui A, Sweet RL. The association between *Mycoplasma genitalium* and subclinical pelvic inflammatory disease. In: Program and abstracts of the 18th International Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTD) Congress, 28 June 2009 to 1 July 2009 [abstract P3.36] London, United Kingdom.
171. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120:37–43.
172. Wiesenfeld HC, Lisa E. Manhart *Mycoplasma genitalium* in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen *J Infect Dis.* 2017 Jul 15; 216(Suppl 2): S389–S395. Published online 2017 Jul 27. doi: 10.1093/infdis/jix198
173. Wikström A., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex. Transm. Infect.* 2006 Aug;82(4):276-9. <https://doi.org/10.1136/sti.2005.018598>
174. Yamaguchi, Y. Contribution of topoisomerase IV mutation to quinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr;57(4):1772-6. doi: 10.1128/AAC.01956-12.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1 Анкета Врача

Анкета врача (*подчеркивать нужное*)

Медицинская организация _____

Ваша специальность: дерматовенеролог; акушер-гинеколог; уролог;
другое: _____

Стаж работы по специальности: _____ лет

Кому назначаете исследование на *M.genitalium*:

- Пациентам с симптомами и клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных процессов уrogenитального тракта
- Половым партнерам лиц, с установленной инфекцией *M.genitalium*
- Всем пациентам, которые обследуются на наличие возбудителей уrogenитальных инфекций независимо от наличия желоб и симптомов

Назначаете ли вы специфическую терапию при выявлении *M.genitalium*:

- да, при отсутствии противопоказаний во всех случаях, независимо от наличия или отсутствия симптомов инфекции и клинической картины
- только при наличии симптомов инфекции и клинической картины

Как Вы назначаете лечение половому партнеру пациента с *M.genitalium*-инфекцией?

- исключительно при личной явке полового партнера
- заочные рекомендации по лечению
- не назначаю

Исходя из Вашего опыта, какие наиболее частые причины невозможности явки полового партнера на прием:

- пациент не сообщает своему половому партнеру о своем заболевании
- нежелание полового партнера проходить обследование и получать лечение
- пациент не знает от какого партнера произошло заражение

Были ли в вашей практике неудачи лечение инфекции *M.genitalium*:

Да; Нет; Не обращал(-а) внимание

Встречались ли в Вашей практике нежелательные реакций лечения *M. genitalium* – инфекции:

Да; Нет; Не обращал(-а) внимание

Чем Вы руководствуетесь при назначении лечения своему пациенту с *M.genitalium*-инфекцией?

- стоимость препарата
- доступность
- личный опыт
- рекомендации РОДВК
- Европейские клинические рекомендации
- опыт коллег
- другие источники (указать какие)

Какие препараты в своей практике Вы применяли для лечения *M.genitalium*-инфекции?

- Азитромицин
- Доксициклин

- Джозамицин
- Моксифлоксацин
- Офлоксацин
- Левифлоксацин
- Рокситромицин
- Кларитромицин
- Пристиномицин
- Другие (указать название и схему назначения)

Укажите какой препарат и по какой схеме Вы назначаете в первую очередь в своей практике при лечении пациента с *M.genitalium*-инфекцией? Возможно Вы считаете целесообразным назначать комбинацию препаратов (одновременно) – укажите какие и по какой схеме _____

Препарат второй линии в Вашей практике (после неудачи первого препарата) при лечении пациента с *M.genitalium*-инфекцией в Вашей практике _____

Препараты резерва и схемы их назначения (при неуспехе 1 и 2 линии) при лечении пациента с *M.genitalium*-инфекцией в Вашей практике? _____

Дата заполнения: _____

Обратная связь (по желанию):

Ваша ФИО _____; Контактный тел (моб) _____; e-mail: