



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iaacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У.
- 245** Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций
- Мацвай А.Д., Безруков В.М., Николаева П.А., Стеценко И.Ф., Нурмуханова В.А., Дикая Г.С., Гордукова М.А., Галева Е.В., Шипулин Г.А.
- 275** Опыт культивирования и молекулярно-генетическая характеристика полных геномов *Mycoplasma pneumoniae*, изолированных в России
- Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.
- 286** Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Антимикробные препараты

- Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В.
- 302** Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения
- Агеевец В.А.
- 311** Вторая жизнь полимиксина
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.
- 318** *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Антибиотикорезистентность

- Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и исследовательская группа «ДАРМИС-2023»
- 328** Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023»
- Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Лагун К.М., Охлопкова О.В., Плахова К.И., Носов Н.Ю.
- 338** Генетическое разнообразие и антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в России за период 2022–2023 гг.
- Ни О.Г., Шифман Е.М., Яковлев С.В., Быков А.О., Горбачева А.А., Круглов А.Н., Белоцерковский Б.З., Матюшков Н.С., Галата А.А., Проценко Д.Н.
- 345** Распространенность носительства генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, у пациентов, госпитализированных в Московский многопрофильный стационар
- Эйдельштейн И.А., Гуцин А.Е., Гладин Д.П., Романов А.В., Негашева Е.С., Фриго Н.В., Козлов Р.С., Потеев Н.Н., Козлова Н.С., Борухович Д.Г.
- 356** Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Опыт работы

- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Бошняк Р.Е., Пульнова Н.Л., Кабикова О.Ф., Иванова М.Ю., Черешнева Е.В.
- 370** Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза
- Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В.
- 378** Мутации в гене 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге
- Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарёва П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.
- 384** Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Эйдельштейн И.А.¹, Гущин А.Е.², Гладин Д.П.³, Романов А.В.¹, Негашева Е.С.², Фриго Н.В.², Козлов Р.С.¹, Потехаев Н.Н.², Козлова Н.С.⁴, Борухович Д.Г.⁵

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №11», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Инна Александровна Эйдельштейн
Эл. почта: ie@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, полимеразная цепная реакция (ПЦР), макролиды, фторхинолоны, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Проанализировать распространенность и разнообразие мутаций, ассоциированных с резистентностью к макролидам и фторхинолонам в выборке *M. genitalium*-положительных клинических образцов, выделенных от пациентов, проходивших обследование в дерматовенерологических клиниках двух мегаполисов России: Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Материалы и методы. Проанализировано 530 образцов ДНК *M. genitalium*, полученных от мужчин и женщин, проходивших обследование в кожно-венерологическом диспансере №11 г. Санкт-Петербурга и клинических базах Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Скрининг в локальных лабораториях проводился с использованием коммерчески доступных наборов для выделения и выявления ДНК *M. genitalium*. Первичный скрининг на наличие мутаций, ассоциированных с резистентностью, осуществлялся в лаборатории молекулярной диагностики НИИХ СГМУ с использованием модифицированного метода ПЦР-РВ с эффектом гашения флюоресценции зонда праймером (P2P), который позволяет выявлять все значимые мутации в специфических локусах, как было описано ранее [1]. Подтверждение всех выявленных вариантов мутаций проводили методом секвенирования по Сэнгеру, как было описано ранее [2]. Анализ и визуализацию полученных данных проводили с помощью онлайн-платформы AMRcloud в рамках открытого многоцентрового проекта DeMaRes (<https://amrcloud.net/ru/project/demares/>).

Результаты. 185 и 345 положительных образцов *M. genitalium* из Санкт-Петербурга и Москвы соответственно показали наличие специфического сигнала как в гене 23S рРНК, так и в *parC* при первичном скрининге. Наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к макролидам, продемонстрировали 29% (54/185) образцов из Санкт-Петербурга и 28% (97/345) из Москвы, с преобладанием генотипа A2059G 23S рРНК *M. genitalium* в 57% (31/54) и 68% (66/97) соответственно. Вторую по численности долю составили образцы, в которых выявлена нуклеотидная замена А→Г в позиции 2058: 23/54 (42%) из Санкт-Петербурга и 30/97 (30%) из Москвы. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам, выявлены в гене *parC* в 47/185 (25%) и 73/345 (21%) случаях из Санкт-Петербурга и Москвы соответственно. В Москве превалирует аминокислотная замена S80I 39% (29/73), вторая по численности D84N встречается в 35% (26/73), в Санкт-Петербурге аналогичное соотношение S80I 44% (21/47), D84N составляет 29% (14/47). В Москве семь образцов несут третью по численности мутацию S80N, что составляет 9%, в Санкт-Петербурге этот показатель в два раза выше и составляет 19% (9/47). На долю остальных мутаций в двух городах приходится не более 1% (D84G, D84Y, S81P). В Санкт-Петербурге одновременно с мутациями в 23S рРНК подтверждено также наличие аминокислотных замен в гене *parC* QRDR, что представляет собой случай сочетанной резистентности к двум группам препаратов, этот уровень в 1,5 раза выше, чем в Москве (40% (39/97)) и составляет 61% (33/54). Наиболее распространенной комбинацией мутаций является A2059G (23S рРНК) + S80I (*parC*), она составляет в Санкт-Петербурге 33% (18/54), в Москве 25,7% (25/97). Второй по численности генотип – A2058G (23S рРНК) + D84N (*parC*) составляет 14% (8/54) и 10% (10/97) соответственно.

Выводы. Высокий уровень устойчивости к макролидам и фторхинолонам у *M. genitalium* в двух крупных городах России представляет собой значимую проблему и предопределяет внедрение рутинного тестирования на устойчивость к противомикробным препаратам до назначения терапии. Внедрение адаптированных диагностических и терапевтических алгоритмов позволит сократить длительность приема препаратов, повысит эффективность проводимой терапии и уменьшит нагрузку на систему здравоохранения. Использование системы длительного мониторинга за возбудителем позволит улучшить политику назначения антибиотиков и снизить рост устойчивости к антимикробным препаратам и ее распространение на территории России.

High prevalence of resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* isolated from patients in two Russian megalopolises – Moscow and St. Petersburg in 2021–2024

Edelstein I.A.¹, Gushchin A.E.², Gladin D.P.³, Romanov A.V.¹, Negasheva E.S.², Frigo N.V.², Kozlov R.S.¹, Potekaev N.N.², Kozlova N.S.⁴, Borukhovich D.G.⁵

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

³ Saint-Petersburg State Paediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Dermatovenereology Dispensaire No. 11, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Inna A. Edelstein

E-mail: ie@antibiotic.ru

Key words: *Mycoplasma genitalium*, polymerase chain reaction (PCR), macrolides, fluoroquinolones, antimicrobial resistance.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To determine spectrum and prevalence of genetic determinants of macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* from patient in dermatovenereology clinics of two Russian megalopolises: Moscow and St. Petersburg in 2021–2024.

Materials and methods. A total of 530 *M. genitalium* DNA-positive specimens (urethral and cervical swabs) obtained from men and women from the STD clinic in St. Petersburg and Clinical facilities of the Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health Care were analyzed. Screening in local laboratories was performed using commercially available kits for isolation and detection of *M. genitalium* DNA. Primary screening for resistance-associated mutations was carried out using the previously developed protocol of PCR-RT (allows detecting any nucleotide substitutions in the 23S rRNA gene and *parC* gene) [1]. The results were confirmed using Sanger sequencing [2]. The study results are presented as an open project on the AMRcloud platform (<https://amrcloud.net/ru/project/demares/>).

Results. 185 and 345 *M. genitalium*-positive samples from St. Petersburg and Moscow, respectively, showed the presence of a specific signal in both the 23S rRNA gene and *parC* gene in primary screening. The macrolide-resistance mutations was in 29% (54/185) of samples from St. Petersburg and in 28% (97/345) from Moscow, with a predominance of the A2059G 23S rRNA genotype of *M. genitalium* in 57% (31/54) and 68% (66/97), respectively. The second largest proportion were samples in which the nucleotide substitution A→G at position 2058 was detected: 23/54 (42%) from St. Petersburg and 30/97 (30%) from Moscow. Mutations to fluoroquinolones were detected in the *parC* gene in 47/185 (25%) and 73/345 (21%) samples from St. Petersburg and Moscow, respectively. In Moscow, the amino acid substitution S80I prevails 39% (29/73), the second most abundant D84N occurred in 35% (26/73), in St. Petersburg, the similar ratio of S80I was 44% (21/47), D84N was 29% (14/47). In Moscow, seven samples carried the third most common mutation S80N, which is 9%, in St. Petersburg this figure, was twice as high – 19% (9/47). The share of other mutations in the two cities was not more than 1% (D84G, D84Y and S81P). In St. Petersburg, simultaneously with mutations in 23S rRNA, the presence of amino acid substitutions in the ParC QRDR was also confirmed, which represented a case of combined resistance to both groups antibiotics; this level was 1.5 times higher than in Moscow (40% (39/97)) and amounted to 61% (33/54). The most common combination of mutations was A2059G (23S rRNA) + S80I (*parC*), which made up to 33% (18/54) in St. Petersburg and 25.7% (25/97) in Moscow. The second most abundant genotype – A2058G (23S rRNA) + D84N (*parC*) accounted for 14% (8/54) and 10% (10/97), respectively.

Conclusions. The high level of resistance to macrolides and fluoroquinolones in *M. genitalium* in two major Russian cities is a significant problem and need for comprehensive resistance testing before prescribing therapy and surveillance programs. The introduction of adapted diagnostic and therapeutic algorithms will reduce the duration of drug administration, increase the effectiveness of therapy and reduce the burden on the health care system. The use of long-term monitoring will improve the policy of antibiotic prescription and reduce the growth of antimicrobial resistance and its spread in Russia.

Введение

Проект ВОЗ «Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2021–2030» обозначает проблему роста и распространения устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам как приоритетную и уделяет большое внимание разработке мероприятий по контролю и сдерживанию резистентности [3]. Научные исследования в этой области сосредоточены на изучении облигатных патогенов, способных к быстрому формированию и распространению резистентности в популяции. Одним из таких микроорганизмов является *Mycoplasma genitalium*. *M. genitalium* в настоящее время признана важным облигатным патогеном, передающимся половым путем. Для этиотропной терапии инфекций, вызванных этим микроорганизмом, используются три группы препаратов: тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. Тем не менее, в настоящее время устойчивость к макролидным и фторхинолоновым препаратам у *M. genitalium* представляет собой растущую проблему, которая может приводить к трудностям при выборе стратегии лечения пациентов и, как следствие, создавать предпосылки для формирования актуальных клинических руководств по терапии на основе новых исследований в этой области [4–8].

Основой устойчивости к противомикробным препаратам у *M. genitalium* являются мутации ДНК. Генетические мутации, приводящие к устойчивости к макролидам, в первую очередь обусловлены наличием одонуклеотидного полиморфизма в положениях A2058 или A2059 (нумерация *E. coli*) в области V домена гена 23S рРНК [9]. Устойчивость к фторхинолонам обусловлена аминокислотными заменами в гене *gyrA* ДНК-гиразы или субъединицы *parC* топоизомеразы IV QRDR области (quinolone resistance determining regions) [10]. По сравнению с мутациями в *parC* мутации в локусе *gyrA*, вероятно, оказывают менее значимое влияние на снижение чувствительности бактерий к фторхинолонам, а также статистически значительно реже встречаются в исследованных пулах образцов [11]. Изоляты *M. genitalium*, устойчивые к фторхинолонам, в первую очередь характеризуются аминокислотными заменами в положениях S80 и D84 *parC* (нумерация *E. coli*) [12, 13]. Отсутствие терапевтического эффекта и микробиологической эрадикации при смене терапии макролиды-фторхинолоны описано у пациентов, от которых выделены штаммы с подтвержденной устойчивостью сразу к двум группам препаратов [14, 15]. Однако корреляция между заменами в *gyrA* и *parC* и неэффективностью терапии фторхинолонами менее очевидна и изучена, чем взаимосвязь между мутациями, связанными с резистентностью к макролидам, из-за недостаточности данных, полученных на клинических изолятах [10, 16]. В России не распространена практика использования коммерческих тест-систем для рутинной оценки статуса антибиотикорезистентности, а также не разработана единая система скрининга различных категорий бессимптомных

пациентов на выявление *M. genitalium*, в связи с этим превалирует тактика эмпирического назначения препаратов. Неуспех терапии, как правило, связан с первичным инфицированием пациентов штаммами с уже ранее сформированным мутационным профилем вследствие предшествующего лечения (низкая комплаентность, неизвестный статус контроля терапии), а также с устойчивостью, сформировавшейся в процессе лечения, которая распространяется далее при смене половых партнеров. Неопределенный статус микроорганизма до назначения лечения может служить дополнительным источником распространения штаммов, несущих мутации. Антибиотикотерапия при выявлении сопутствующих возбудителей, таких как *Chlamydia trachomatis*, вносит свой вклад в развитие и распространение резистентности, поскольку препараты подбираются с учетом возможной элиминации сразу двух возбудителей.

Разработка эффективных схем лечения инфекций, вызываемых *M. genitalium*, и формирование стратегии по сдерживанию нарастания и распространения устойчивости основывается на необходимости накопления отечественных данных о состоянии проблемы и включает ряд мер, направленных на широкое внедрение коммерческих тестов для выявления антибиотикорезистентности у этого возбудителя. Получение достоверных данных о распространенности маркеров резистентности в разных географических регионах страны и популяциях пациентов, а также клинический мониторинг эффективности терапии необходимы для создания системы эпидемиологического мониторинга.

Москва и Санкт-Петербург являются международными центрами путешествий, торговли и бизнеса, а также основными пунктами по перемещению мигрантов. Обслуживая медицинские потребности разных групп населения, мы исследовали маркеры устойчивости к макролидам, фторхинолонам и сочетанный профиль резистентности к двум группам препаратов у *M. genitalium* как одного из облигатных возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), а также коинфицирование с *C. trachomatis* – наиболее распространенным патогеном этой группы, – в рамках открытого проекта DeMaRes (Detection of Macrolide and Fluoroquinolones Resistance *Mycoplasma genitalium*) (<https://amrcloud.net/ru/project/demares/>). Для выявления локальных особенностей и спектра мутаций *M. genitalium* у пациентов из двух мегаполисов России анализ и визуализация представленных данных проводится на онлайн-платформе национального уровня AMRcloud (<https://amrcloud.net/ru/#hero>).

Целью исследования был анализ распространенности и разнообразия мутаций, ассоциированных с резистентностью к макролидам и фторхинолонам, среди *M. genitalium*-положительных клинических образцов, выделенных от пациентов, проходивших обследование в дерматовенерологических клиниках двух мегаполисов России: Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Материалы и методы

Исследуемая популяция пациентов и образцы

В исследование было включено 530 клинических образцов, содержащих ДНК *M. genitalium*, от пациентов, обращавшихся за консультацией к дерматовенерологам в ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ» (Москва) (n = 345) и кожно-венерологический диспансер №11 (Санкт-Петербург) (n = 185), проходивших скрининг на выявление ИППП в период с марта 2021 г. по март 2024 г. Образцы были получены при исследовании уретральных мазков у мужчин и цервикальных – у женщин. Биоматериал получали от пациентов с выраженными клиническими симптомами и жалобами, при скрининговых обследованиях, связанных с бесплодием, планированием беременности методом ЭКО (обоим половым партнерам), а также при устройстве на работу (на ряд специальностей, согласно перечню) и при обследовании половых партнеров лиц с ИППП.

В формах направлений образцов были предоставлены ограниченные клинические данные, поэтому информация о клинических исходах, назначенной терапии или ее смене недоступна. Пациенты не получали предшествующей антибиотикотерапии до взятия клинического материала на анализ. Все пробы были отобраны и сохранены в рамках рутинной диагностики (стандартный протокол обследования), а личные данные не содержали никакой идентификационной информации о пациентах, кроме пола и возраста. В локальных лабораториях выделение и выявление ДНК *M. genitalium* проводили с использованием коммерческих наборов реагентов в соответствии с инструкцией производителя. Пробы ДНК замораживали и хранили при -70°C до момента отправки в лабораторию молекулярной диагностики (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) для изучения маркеров резистентности к макролидам и фторхинолонам в рамках исследования «DeMaRes».

Выявление мутаций, связанных с устойчивостью к макролидам и фторхинолонам, в генах 23S рРНК и *parC*

Мутации, опосредующие устойчивость к макролидам, выявляли с помощью праймеров и зондов, специфичных области V домена гена 23S рРНК *M. genitalium*. Мутации устойчивости к фторхинолонам, исследовали с помощью праймеров и зондов, подобранных к специфичным локусам топоизомеразы IV (*parC*). Подтверждение специфических мутаций, отвечающих за устойчивость к макролидам и фторхинолонам, осуществляли с использованием метода секвенирования по Сэнгеру. Внутренний фрагмент длиной 747 п.н. для изучения характера нуклеотидных замен в области гена 23S рРНК *M. genitalium* и фрагмент гена *parC* QRDR длиной 470 п.н., исследовали путем амплификации со специфическими праймерами с использованием наборов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США).

Анализ данных

Данные секвенирования мутаций в генах 23S рРНК и *parC* из положительных образцов ДНК *M. genitalium* были проанализированы с помощью программы BioEdit (<http://www.mbio.ncsu.edu/bioedit/bioedit.html>). Последовательности ДНК сравнивали с референсной последовательностью гена G37 23S рРНК (GenBank accession number NR_077054.1) и последовательностью полного генома *parC* QRDR (GenBank accession number NC_000908.2). Нуклеотидные позиции мутаций были идентифицированы и представлены в соответствии с общепринятой нумерацией для *E. coli*. Анализ данных проводили с помощью онлайн платформы AMRcloud (<https://amrcloud.net/>) с использованием стандартных методов описательной статистики: расчета абсолютных и относительных частот, медианных значений, доверительных интервалов по методу Уилсона, множественных сравнений с использованием точного теста Фишера с поправкой Холма [17].

Результаты

Демографические данные

В рамках исследования всего было получено 530 *M. genitalium*-положительных образцов: 345 проб из Москвы и 185 из Санкт-Петербурга. Наибольшую долю в выборке представляли пробы, полученные от мужчин: 82% из Москвы, и 69% из Санкт-Петербурга. Соскобы из цервикального канала сформировали 18% выборки в Москве и 31% в Санкт-Петербурге. Суммарные данные по пациентам, распределенным по возрастным категориям из двух мегаполисов, представлены в Таблице 1.

Большинство исследований (94–96%) было проведено в возрастной группе 19–64 года в обоих городах. Это сексуально-активная работоспособная часть населения в детородном периоде. В общей женской популяции пациентов из Санкт-Петербурга было на 13% больше, чем из Москвы, в связи с дополнительным охватом диагностическими услугами женских консультаций и центров планирования беременности.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрастным категориям

Пол	Санкт-Петербург	Москва	p (точный тест Фишера)
Женский	31,35% (58/185)	18,26% (63/345)	0,0008
Мужской	68,65% (127/185)	81,74% (282/345)	0,0008
Возрастная группа			
00–02 года	0,54% (1/185)	0% (0/345)	0,3491
13–18 лет	3,24% (6/185)	4,64% (16/345)	0,5020
19–64 года	96,22% (178/185)	94,2% (325/345)	0,4085
65–84 года	0% (0/185)	0,87% (3/345)	0,5551

Устойчивость *M. genitalium* к макролидам

Полученные результаты демонстрируют, что 248 (72%, 95% ДИ: 66,92%–76,37%) образцов *M. genitalium* из Москвы и 131 (71%, 95% ДИ: 63,89%–76,89%) из Санкт-Петербурга имели генотип WT «дикий тип» и характеризовались чувствительностью к макролидам, а 97 (28%, 95% ДИ: 23,63%–33,08%) и 54 (29%, 95% ДИ: 23,11%–36,11%) образцов соответственно показали наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к макролидам. В связи с неравномерным поступлением материала анализ для каждого города проводился по периодам с наибольшим количеством образцов. В Санкт-Петербурге общий уровень устойчивости вырос за период с 2022 (28%) по 2023 гг. (31%) на 3%, несмотря на снижение количества образцов, а в Москве с 2021 (23%) по 2022 г. (32%) этот показатель увеличился на 9% (Рисунок 1).

Частота SNP (однонуклеотидные замены) в гене 23S рПНК *M. genitalium* в образцах, собранных в Москве, составила: 19% A2059G (n = 66), 9% A2058G (n = 30) и редкий генотип A2062T выявленный в одном образце

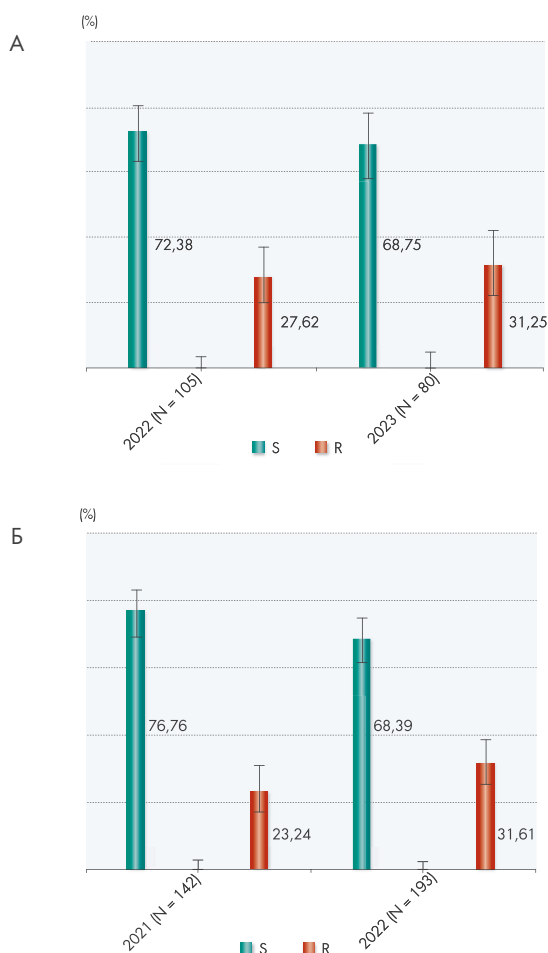


Рисунок 1. Динамика устойчивости к макролидам *M. genitalium* в течение исследуемого периода в Санкт-Петербурге (А) и Москве (Б)

(0,3%). Соотношение двух значимых маркеров резистентности составляет 2/1, показатель сохраняющийся на протяжении всего исследования, характерный для этого города. В Санкт-Петербурге мутационный профиль составляют 18% A2059G (n = 31) и 12% A2058G (n = 23).

Мониторинг генотипов устойчивости к антибиотикам показал, что в Москве при увеличении выборки в два раза за исследуемый период 2021 и 2022 г. (33 и 61 образец) соотношение маркеров резистентности не меняется и также пропорционально увеличивается в два раза: для A2059G (n = 22) и A2058G (n = 11) за исследуемый период 2021 г., и, соответственно, для A2059G (n = 42) и A2058G (n = 18) за 2022 г., тем самым сохраняя уровень устойчивости константным. Этот же феномен сохранения уровня устойчивости наблюдается в Санкт-Петербурге, но без увеличения выборки за период 2022 и 2023 г. (29/25 образцов): для A2059G (n = 18) и A2058G (n = 11) за исследуемый период 2022 г., и соответственно для A2059G (n = 13) и A2058G (n = 12) за 2022 г.

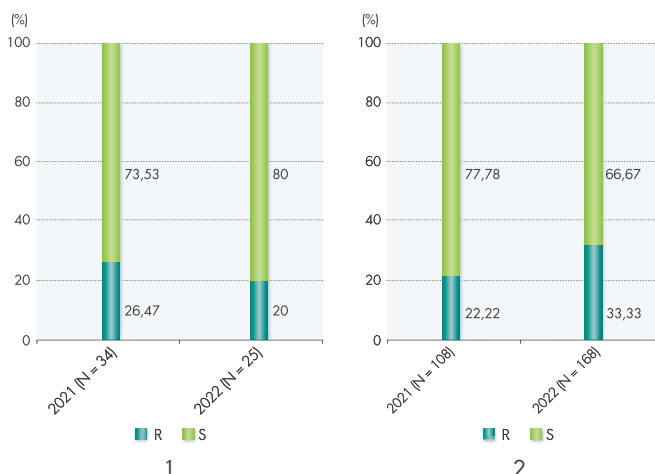
Изоляты, устойчивые к макролидам, были в значительной степени выявлены у пациентов в возрастной группе от 18 до 29 лет с резистентностью 48,5% (47 из 97) в Москве и 42,6% (23 из 54) в Санкт-Петербурге, в то время как на всю возрастную группу 29 лет и старше приходилась вторая половина исследованной популяции 51,5% (50 из 97) и 57,4% (31 из 54) соответственно. Точный критерий Фишера продемонстрировал статистически значимую связь между возрастом пациента и специфическими мутациями в 23S рПНК. Других значимых ассоциаций между мутациями в гене 23S рПНК и возрастом пациентов выявлено не было. Динамика устойчивости к макролидам в зависимости от пола пациентов представлена на Рисунке 2, расчет проводился с учетом % от числа по группе.

В Москве наблюдается значительный процентный рост эпизодов устойчивости к макролидам в мужской популяции с 22% в 2021 г. до 33% в 2022 г., в то время как на 6% снижается уровень устойчивости *M. genitalium*, выделенных у женщин с 26% до 20% за этот же период. В целом в общей популяции пациентов Москвы за период с 2021 г. и далее наблюдался рост уровня устойчивости, в то время как в Санкт-Петербурге этот показатель не меняется.

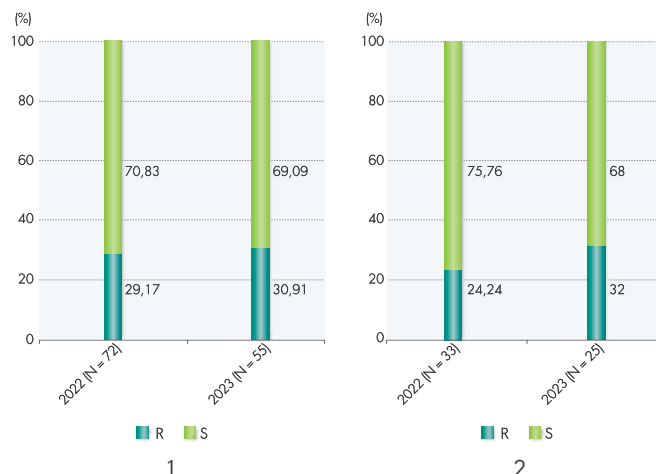
В 2022 г. уровень резистентности *M. genitalium* к макролидам составил 24% у женщин и 29% у мужчин в Санкт-Петербурге, в 2023 г. этот показатель увеличился на 8% только для женской популяции, у мужчин этот показатель остался на уровне 31%, что статистически не значимо.

Устойчивость *M. genitalium* к фторхинолонам

Маркеры резистентности *M. genitalium* к фторхинолонам были выявлены в 47/185 (25%, 95% ДИ: 19,68%–32,13%) образцах из Санкт-Петербурга и 73/345 (21%, 95% ДИ: 17,18%–25,8%) изолятах из Москвы, 138 (74,6%, 95% ДИ: 67,87%–80,32%) и 272



Рисунки 2. Сравнение уровней устойчивости к макролидам у *M. genitalium* в течение исследуемого периода в Москве в разных группах пациентов (1 – женщины (n = 63), 2 – мужчины (n = 282))



Рисунки 3. Сравнение уровней устойчивости к макролидам у *M. genitalium* в течение исследуемого периода в Санкт-Петербурге в разных группах пациентов (1 – мужчины (n = 127), 2 – женщины (n = 58))

(79%, 95% ДИ: 74,2%–83%) образца соответственно характеризуются генотипом WT – «дикий тип» тип. Структура мутаций, ассоциированная с устойчивостью к фторхинолонам, представлена пятью вариантами аминокислотных замен, наиболее распространенной из которых является S80I (Ser-80-Ile): на долю этого генотипа приходится 40% в Москве и 44% в Санкт-Петербурге. Второй по значимости вариант D84N (Asp-84-Asn) встречается в Москве в 35% случаев и в 29% в Санкт-Петербурге. Выявление третьего варианта S80N (Ser-80-Asn) незначительно и составляет 9% в Москве и 19% в Санкт-Петербурге. Генотип, описанный как S80R (Ser-80-Arg), встречается в 5 (6,8%) образцах из Москвы, в то время как только один образец из Санкт-Петербурга характеризуется подобным профилем. На долю остальных вариантов приходятся единичные образцы в каждом городе и их доля в общем пуле образцов незначительна: D84G (Asp-84-Gly)-1, D84Y (Asp-84-Tyr)-1, S81P

(Ser-81-Pro)-1. Детальное представление результатов молекулярного анализа и спектр распределения генотипов приведены в Таблице 2.

В Москве «дикий тип» распределен без статистических различий в 78% у мужчин и 82% у женщин при том, что мужская популяция в 4 раза больше (n = 282), чем женская (n = 63). Спектр мутаций, характеризующих устойчивость к фторхинолонам, у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин, и составляет 8 типов. Мутация S80I в выборке мужчин (8,5%) и женщин (8%) из Москвы представлена доминирующим вариантом и статистически не различается в двух группах. Мутация D84N распространена больше в популяции мужчин (8%), чем в группе женщин (4,8%). В Санкт-Петербурге «дикий тип» также распределен без статистических различий в 73% у мужчин и 77% у женщин. Следует отметить, что преобладающий вариант мутации S80I встречается в двух группах равномерно: 11% у мужчин и 12% у женщин.

Таблица 2. Распределение мутаций в гене *parC* QRDR у *M. genitalium* в популяции пациентов из Москвы и Санкт-Петербурга

Ген <i>parC</i>	Москва N = 345	Доверительный интервал	Санкт-Петербург N = 185	Доверительный интервал
Дикий тип (Ч)	272	74,23%–82,82%	138	67,87%–80,32%
Мутации (Р)	73	17,18%–25,77%	47	19,68%–32,13%
S80I	29		21	
D84N	26		14	
S80N	7		9	
S80R	5		1	
D84G	2		1	
D84Y	1		1	
G78C	1		0	
S81P	1		0	
S84R	1		0	

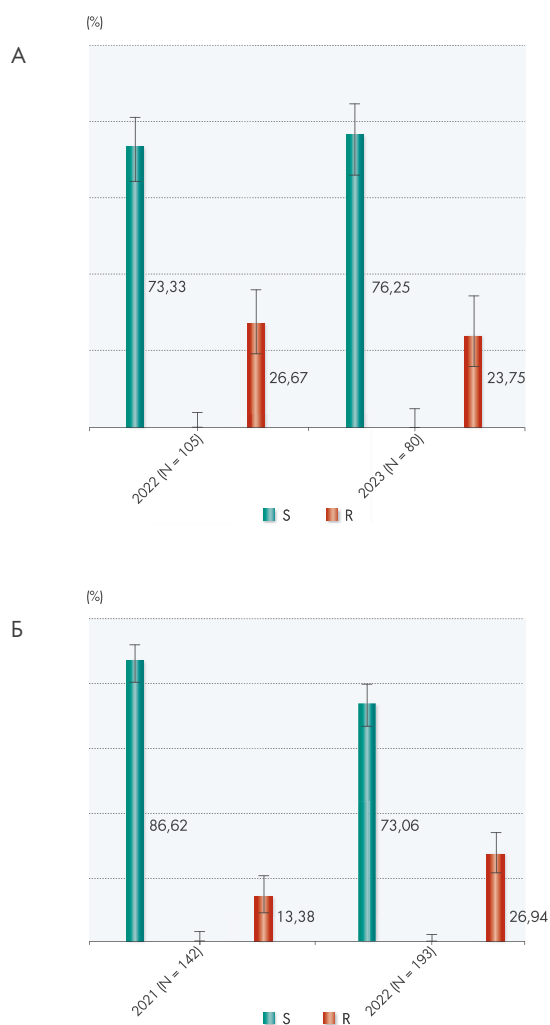


Рисунок 4. Динамика устойчивости *M. genitalium* к фторхинолонам в течение исследуемого периода в Санкт-Петербурге (А) и Москве (Б)

Мутация D84N так же, как и в Москве, преобладает в мужской популяции пациентов, и выявляется в 13 образцах (10%), в женской популяции описан всего один образец (1,7%) с подобным генотипом. Важно отметить, мутация S80N, которая встречается в мужской популяции в 4% и 7% в женской, является третьей по распространенности в Санкт-Петербурге, а в Москве все образцы с подобным генотипом (2%) выделены только от мужчин.

Наличие резистентных к фторхинолонам образцов в значительной степени связано с возрастной категорией 19–64 лет: 24% (45/185) в группе пациентов из Санкт-Петербурга и 20% (71/345) из Москвы.

При оценке динамики устойчивости *M. genitalium* к антимикробным препаратам в двух мегаполисах следует отметить снижение общего уровня резистентности в Санкт-Петербурге за период с 2022 (27%) по 2023 гг. (24%) на 3%, в Москве с 2021 (14%) по 2022 гг. (27%) наблюдается увеличение этого показателя в 2 раза (Рисунок 4).

Уровень устойчивости *M. genitalium* к фторхинолонам в Санкт-Петербурге за 2022 и 2023 г. в группе женщин не меняется и остается на уровне 12%. В мужской популяции количество изолятов, несущих маркеры резистентности, снизилось почти в 2 раза (7%) в 2023 г. в сравнении с предыдущим исследуемым годом (16%) (Рисунок 5). В Москве показатель резистентности в группе женщин за 2021 и 2022 г. существенно не менялся и составил 7,9% и 6,3% соответственно, в то время как в группе мужчин уровень устойчивости увеличился в 4 раза, с 4,9% до 19,8% (Рисунок 6).

Устойчивость *M. genitalium* к двум группам препаратов

В 17% (33/185) в Санкт-Петербурге и в 11% (39/345) случаях в Москве одновременно с мутациями в 23S рНК подтверждено также наличие аминокислотных замен в ParC, что представляет собой случай сочетанной резистентности к двум группам препаратов. В целом за исследованный период в двух мегаполисах, распространенность множественной лекарственной устойчивости достигла 13% (72/530), что позволяет предположить, что выявление подобного генотипа *M. genitalium* в России представляет нарастающую проблему [18].

Двойная устойчивость *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам характеризуется специфическим набором мутаций, при этом генотип A2059G + S80I является доминирующим 25/39 (64%) в Москве и 18/33 (54%) Санкт-Петербурге; A2058G + D84N является вторым по распространенности и составляет 25% и 24% соответственно.

Дополнительные результаты исследования

Принимая во внимание факт обнаружения в урогенитальных соскобах пациентов зачастую одновременно двух облигатных патогенов: *M. genitalium* и *C. trachomatis*, весь материал был исследован также на присутствие ДНК хламидий. Из 345 образцов – 20 (5%) пациентов из Москвы продемонстрировали положительный тест, и 16/185 (8%) пациентов составили выборку из Санкт-Петербурга. Анализ объединенных данных из двух мегаполисов показывает, что в 7/36 (19%) образцах были выявлены нуклеотидные замены в 23S рНК *M. genitalium*, свидетельствующие об устойчивости к макролидам: A2058G (n = 6) и A2059G (n = 1). Наличие аминокислотных замен в parC обнаружено в 4/36 (11%) образцах с распределением: 2-D84N, 1-S80I и 1-S80N. Примечательным является тот факт, что сочетание двух механизмов устойчивости наблюдалось в 4/36 (11%) образцах, которые характеризовались профилем A2058G+D84N.

Обсуждение

Следует отметить, что объем тестирования в локальных лабораториях различается между двумя периодами исследования и влияет на прямую сопоставимость результатов, но тенденции и точный критерий Фишера по-



Рисунок 5. Сравнение уровней устойчивости к фторхинолонам у *M. genitalium* в течение исследуемого периода в Санкт-Петербурге в разных группах пациентов (1 – женщины (n = 58), 2 – мужчины (n = 127))

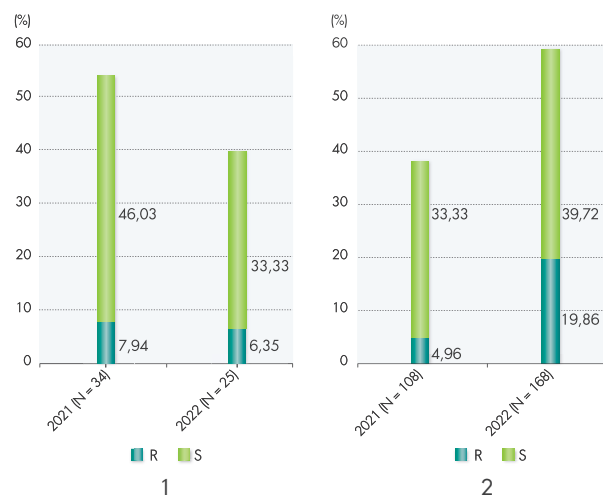


Рисунок 6. Сравнение уровней устойчивости к фторхинолонам у *M. genitalium* в течение исследуемого периода в Москве в разных группах пациентов (1 – женщины (n = 63), 2 – мужчины (n = 282))

зволяют предположить, что для малых выборок сделаны правильные выводы и проведены адекватные оценки для каждого центра. Увеличение или уменьшение размера исследуемой выборки образцов в динамике не влияет на процентное соотношение выявленных *M. genitalium* с мутациями.

Возрастная категория 19 лет и старше представлена наибольшим количеством положительных тестов на *M. genitalium* ввиду корреляции с сексуальной активностью и репродуктивным возрастом этой категории обследованных. Преобладание мужской популяции, более 70% в выборке, предположительно, свидетельствует о скрининговой селекции при приеме на работу и оформлении документов при миграционных перемещениях. Также вероятно преобладание пациентов из группы мужчин, предпочитающих секс с мужчинами, которые проходят обследования в дерматологических кабинетах. Дополнительным аргументом можно считать тот факт, что мужчины обращаются за медицинской помощью в случае очевидной клинической картины, в то время как у женщин инфекционный процесс протекает часто бессимптомно.

Наличие мутаций, связанных с резистентностью к макролидам, у *M. genitalium* значительно увеличилось за последние 8 лет в России с 5% в 2017 г. до 13% в 2023 г., подобная тенденция также описана отдельно для Москвы и Московской области [2, 19, 20]. В Санкт-Петербурге подобный мониторинг не проводился, настоящее исследование является первым эпидемиологическим отчетом для этого региона.

Одной из причин нарастания уровня устойчивости к макролидам *M. genitalium* является сходство клинических симптомов у инфекций, вызванных *C. trachomatis* и *M. genitalium*. В связи с тем, что *C. trachomatis* является наиболее частым возбудителем негонококкового

уретрита (НГУ), распространена эмпирическая терапия этого заболевания однократной дозой азитромицина. Высокая эффективность препарата в отношении *C. trachomatis* приводит к эрадикации возбудителя, но для *M. genitalium* его эффективность ниже. Локализация *M. genitalium* наблюдается преимущественно в ядре эпителиальных клеток, в отличие от расположения *C. trachomatis* в цитоплазматической вакуоле (фагосоме), в связи с этим отсутствие терапевтического эффекта можно объяснить плохим проникновением препарата к мишени воздействия. Азитромицин хорошо проникает в эукариотические клетки *in vitro* и в основном накапливается в цитоплазме, в ядре регистрируются субоптимальные концентрации, что не только снижает эффективность азитромицина, но и способствует селекции мутаций. Кроме того, небольшой геном *M. genitalium* характеризуется повышенной частотой мутаций из-за меньшего количества генов репарации и утраты 3'-5' экзонуклеазной активности ДНК-полимеразы, а наличие только одного набора генов рибосомальной РНК (рРНК) увеличивает вероятность закрепления мутаций в популяции микроорганизмов [21]. Частое и нерациональное использование антибиотиков, отсутствие адекватного контроля и диагностики, отсутствие или не выраженность симптомов заболевания, нехватка новых терапевтических препаратов, а также недостаточная осведомленность о проблеме среди пациентов и врачей дополнительно способствует росту и распространению резистентности.

Доминирующий вариант мутации A2059G, встречающийся в 19% образцов, вероятно, является следствием широкого применения джозамицина (16-членного макролида) как препарата первой линии при терапии инфекций, вызванных *M. genitalium*. В федеральных клинических рекомендациях «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*» джозамицин указан

как препарат выбора для лечения осложненных и неосложненных форм урогенитальных инфекций, инфекций у беременных и детей с массой тела менее 45 кг [22]. В исследованиях, описывающих молекулярные механизмы взаимодействия препарата с активным центром связывания в 23S рРНК, показана четкая корреляция между строением молекулы джозамицина и возникновением мутаций A2059G, это приводит к формированию высоких уровней МПК (минимальных подавляющих концентраций) препарата у тестируемых штаммов в культуральных исследованиях [23, 24]. Вторая по значимости нуклеотидная замена A2058G, также возникающая вследствие спонтанных мутаций при терапии препаратами группы макролидов, составляет 12%, а суммарная доля образцов с выявленными мутациями в этом исследовании представляет 30%.

Многие исследователи предлагают ряд мер, направленных на снижение резистентности к макролидам: уменьшение селективного давления препаратов этой группы, а именно снижение потребления антибиотиков в целом; использование доксициклина вместо азитромицина для эмпирической терапии первой линии НГУ и инфекций, вызванных *C. trachomatis*; рутинное тестирование резистентности к макролидам всех *M. genitalium*-положительных образцов.

В настоящее время определение резистентности к макролидам на регулярной основе для всех *M. genitalium*-положительных образцов в России не проводится. Однако, основываясь на показателях устойчивости, описанных в настоящее время в четырех регионах России, рутинное тестирование следует проводить до начала лечения [1]. В Австралийском исследовании 2016 г., оценивающем экономическую эффективность определения статуса микроорганизма, этиотропная терапия с учетом определения чувствительности привела к показателям излечения более 96% для инфекций, вызванных чувствительными к макролидам микроорганизмами, и 92% для *M. genitalium*-резистентных. Исследователи сделали вывод о том, что тестирование пациентов с клиническими симптомами является наиболее экономически оправданным вариантом, даже если учитывать потенциальные расходы на предполагаемую терапию [25].

Данные эпидемиологического надзора за устойчивостью *M. genitalium* к фторхинолонам в России на сегодняшний день немногочисленны, отчасти это объясняется отсутствием быстрых и практичных коммерческих тестов, которые можно использовать в рутинной диагностике. Вторая немаловажная причина связана с научными публикациями, которые формируют вектор интереса к проблеме, выражающими сомнения относительно очевидной взаимосвязи клинической неэффективности фторхинолонов и наличием мутаций у *M. genitalium*. Фторхинолоны являются второй линией терапии ИППП, поэтому оценка уровня резистентности к этой группе препаратов также была включена в данное исследование.

Причиной устойчивости к фторхинолонам у *M. genitalium* в основном являются одиночные аминокислотные

замены в гиразе или топоизомеразе IV – наиболее распространенные – это замены Asp→Asn в положении 84, либо Ser→Ile в положении 80 белка ParC (нумерация *E. coli*), мутации изменяют структуру сайта-мишени и снижают эффективность связывания молекулы препарата [26]. Полученные в настоящем исследовании данные также демонстрируют, что это два самых распространенных профиля, что согласуется с результатами зарубежных исследований [10]. Экспериментально доказано, что аминокислотная замена Ser-80-Asn, которая часто встречается у устойчивых штаммов *M. genitalium* проанализированной выборки, также способствует развитию резистентности и приводит к отсутствию терапевтического эффекта [27]. Другие варианты мутаций представлены минимальным количеством и достаточно редко встречаются при анализе больших выборок, но их взаимосвязь с неэффективностью терапии также продемонстрирована в различных исследованиях [28, 29].

В настоящем исследовании мутации в *parC*, связанные с резистентностью *M. genitalium* к фторхинолонам, составляют 22% и сопоставимы с уровнем устойчивости к макролидам. Уровень устойчивости *M. genitalium* к фторхинолонам увеличился по сравнению с описанной ранее работой в 1,5 раза [30]. Существенный вклад в увеличение доли устойчивых штаммов может вносить неконтролируемое или неадекватное применение фторхинолонов с недоказанной эффективностью в отношении этого возбудителя. Два исследования, проведенных в Японии в начале 2000-х гг., показали низкую частоту эрадикации *M. genitalium* при использовании офлоксацина и левофлоксацина для терапии НГУ (31% и 50% соответственно), что ассоциировалось с высокой частотой рецидивов [31, 32]. В методических рекомендациях, выпущенных департаментом здравоохранения г. Москвы в 2018 г. врачам рекомендуется избегать назначения низкоэффективных фторхинолонов, таких как левофлоксацин или офлоксацин, вследствие увеличения распространенности устойчивости к фторхинолонам среди штаммов *M. genitalium* [33]. Причиной этому может служить факт определенной специфичности фторхинолонов в селекции мутаций: для препаратов II и III поколения первичной мишенью у этого вида микроорганизма является *parC*, вследствие чего устойчивость у таких изолятов развивается достаточно быстро. Для моксифлоксацина (IV поколение) первичной мишенью является как *parC*, так и *gyrA*, это позволяет ему сохранять эффективность в отношении устойчивых штаммов *M. genitalium* с мутацией в *parC*. Высокий антибактериальный эффект осуществляется за счет связывания со вторичной мишенью даже в том случае, если первичная мишень мутировала в устойчивый аллель [34, 35].

Рутинное тестирование на устойчивость к фторхинолонам для всех положительных образцов *M. genitalium* в России также не регламентировано, следствием этого является отсутствие достаточных экспериментальных данных, подтверждающих соответствующие корреляции между некоторыми мутациями QRDR *parC*, МПК

для препарата в отношении тестируемых штаммов и исходом лечения антибиотиками этой группы. На сегодняшний день представлен один случай клинической неэффективности фторхинолонов в России [36]. Динамика увеличения уровня устойчивости наблюдается так же, как и в случае группы макролидов. Данные по выявлению доминирующих несинонимичных мутаций *parC* QRDR: S80I, S80N, D84N, согласуются с результатами предыдущих исследований [9, 37]. Один изолят из Москвы имеет редкую мутацию *parC* S81P (нумерация *E.coli*), которая была описана у *M. genitalium* ранее для выборки из этого города [2]. Также было показано, что эта мутация вызывает устойчивость к фторхинолонам у клинического изолята *M. hominis* [38]. Примечательно, что мутация *parC* QRDR S80N, выявленная в каждом из мегаполисов, может не приводить к значительному повышению МПК моксифлоксацина (Jensen J. и соавт., неопубликовано). Обнаружение двух мало описанных мутаций в *parC*, S84R и G78C в Москве показывает разнообразие спектра и механизмов формирования резистентности у *M. genitalium*. Исследование эпидемиологии маркеров устойчивости подчеркивает необходимость осведомления врачей о связи генотипа с результатами лечения, демонстрируя причинно-следственные связи между фенотипической резистентностью и клинической эффективностью применения препаратов.

В России распространенность множественной лекарственной устойчивости с A2058G или A2059G в 23S рРНК и аминокислотными заменами в S80 или D84 *parC* невелика, и единичные публикации показывают на уровень устойчивости в диапазоне с 1% до 6% за период с 2017 по 2023 г. [20, 39]. Значимым результатом нашего исследования в двух мегаполисах является выявление 13% (72/530): 11% в Москве и 17% в Санкт-Петербурге, *M. genitalium*-положительных образцов, содержащих мутации одновременно к двум группам препаратов, это в 13 раз больше по сравнению с первыми опубликованными данными по России в 2017 г. – 7/659 образцов (1,1%) [2]. Такая тенденция к развитию множественной лекарственной устойчивости создает проблемы для клиницистов из-за отсутствия подходящей альтернативной терапии при неэффективности азитромицина и моксифлоксацина. Полученные данные не позволяют экстраполировать ситуацию на эпидемиологию всей страны, но определяют необходимость длительного мониторинга для получения отечественных данных в различных регионах.

Одной из вероятных причин роста количества изолятов с таким генотипом является селективное давление препаратов двух групп, связанное с увеличением их потребления в последние годы как в стационарах, так и в амбулаторном звене на фоне терапии пациентов с COVID-19. Эмпирическое назначение этих препаратов на фоне отсутствия возможности своевременной лабораторной диагностики ИППП и оценки эффективности лечения с использованием контрольного теста в этот же период времени могло способствовать

клональному распространению подобных штаммов. Обоснованная смена терапии после неэффективности макролидов на фторхинолоны и возможность формирования вторичной устойчивости уже на новую группу антибиотиков способствовали закреплению и циркуляции таких изолятов в популяции. Учитывая статистически достоверное увеличение доли штаммов с подобными генотипами, назначение альтернативных схем терапии или включение в схемы новых антимикробных препаратов является необходимым шагом к преодолению нарастающей устойчивости. На сегодняшний день существует только один рекомендуемый препарат третьей линии для лечения инфекций, вызванных *M. genitalium* – пристинамицин (1 г четыре раза в день в течение 10 дней), который, как сообщается, эффективен только примерно на 75% [40]. Наши данные демонстрируют также, что устойчивость к фторхинолонам уже может присутствовать у *M. genitalium* до лечения макролидами. Пациенты, вероятно, прошли несколько курсов лечения антибиотиками или занимались самолечением. Эти факторы еще больше усугубляют проблемы устойчивости к антибиотикам, с которыми сегодня сталкиваются медицинские учреждения. В связи с этим, идеальный диагностический подход должен включать скрининг на маркеры резистентности одновременно к двум группам препаратов.

Принимая во внимание факт выявления *C. trachomatis* и *M. genitalium* в различных анатомических локусах одного пациента, с экстрагенитальной локализацией возбудителя (прямая кишка и/или ротоглотка), важно разработать подходы для корректировки диагностического алгоритма обследования пациентов из группы риска. Дополнительное исследование клинического материала из разных анатомических локусов меняет тактику назначения препаратов [41, 42]. Поскольку уровни устойчивости *M. genitalium* продолжают расти, использование такого подхода будет способствовать более рациональному использованию антибиотиков и значительно сократит расходы, по сравнению с ранее одобренными схемами [43]. Все варианты терапии должны быть построены на эффективных эрадикационных схемах одновременно для *C. trachomatis* и *M. genitalium*, и исключать монотерапию доксициклином или однократной дозой азитромицина.

Данные метаанализа, опубликованного в 2020 г. о распространении резистентности к антибактериальным препаратам для терапии *M. genitalium*-инфекций, свидетельствуют о тенденции нарастания проблемы на международном уровне [44]. Следует отметить, что самый низкий процент резистентности к макролидам зафиксирован в Швеции (13,9%) по сравнению с Данией (50%), Норвегией (56%), Великобританией (74,3%), США (56,5%) и Австралией (66%) (Рисунок 7). Выявленная разница тесно связана со стратегиями лечения, принятыми в этих странах; в Швеции потребление макролидов остается низким, поскольку доксициклин используется в качестве препарата первого выбора при лечении хламидиоза и НГУ [45].

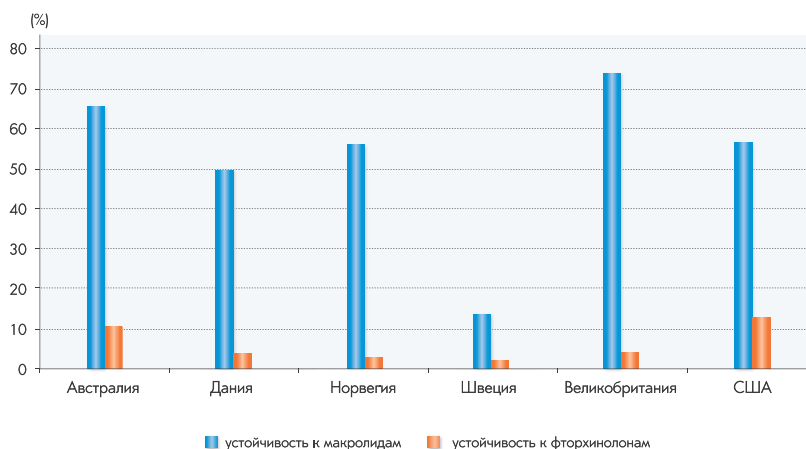


Рисунок 7. Уровни устойчивости к макролидам и фторхинолонам у *M. genitalium* по данным международного метаанализа [44]

Ограничения исследования

Важным ограничением исследования является отсутствие эпидемиологической и клинической информации, а также информации о полученном лечении и клинических исходах пациентов. Пациенты дерматовенерологических клиник с большей вероятностью, чем здоровая популяция, ранее использовали антибиотики, поэтому существует возможность завышения показателя распространенности резистентности при экстраполяции на население в целом. Значение нескольких новых мутаций *M. genitalium* в генах *parC* остается по-прежнему неизвестным. Наш показатель распространенности – это расчет, основанный на выборке пациентов, которых наблюдали врачи в основном в двух представленных клиниках. Следовательно, наши результаты могут быть нерепрезентативными или общими для более широкой популяции, проживающей в Москве и Санкт-Петербурге.

Заключение

В заключение следует отметить, что высокая частота мутаций *M. genitalium*, о которой сообщалось в данном исследовании, является очень тревожной проблемой и вызывает серьезную озабоченность общественного здравоохранения. Для пациентов с инфекцией тестирование на устойчивость к противомикробным

препаратам имеет решающее значение, в связи с чем необходимо разработать новые диагностические алгоритмы и терапевтические схемы применения антибиотиков.

Мониторинг инфекций, вызванных *M. genitalium*, является относительно новой областью. Высокие уровни резистентности *M. genitalium* к макролидам и растущая резистентность к фторхинолонам подчеркивают острую необходимость комплексного тестирования резистентности и программ наблюдения. Внедрение стратегий лечения, ориентированных на резистентность, наряду с расширением доступа к молекулярной диагностике имеет решающее значение для эффективного лечения инфекций, вызванных *M. genitalium*. Наши результаты также подтверждают идею целенаправленного скрининга пациентов с хламидийными инфекциями на наличие *M. genitalium* как экономически выгодной стратегии.

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность Эйдельштейну Михаилу Владимировичу за консультативную помощь в анализе и представлении результатов, а также Кузьменкову Алексею Юрьевичу за программную поддержку исследования и статистическую обработку данных.

Литература

- Edelstein I.A., Romanov A.V., Kozlov R.S. Development of a real-time PCR assay for detection of macrolide resistance mutations in *Mycoplasma genitalium* and its application for epidemiological surveillance in Russia. *Microb Drug Resist*. 2023;29(3):69-77. DOI: 10.1089/mdr.2022.0131
- Shipitsyna E., Romyantseva T., Golparian D., Khayrullina G., Lagos A.C., Edelstein I.A., et al. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* in five cities in Russia and Estonia. *PLoS One*. 2017;12:e0175763. DOI: 10.1371/journal.pone.0175763
- World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Available at: www.who.int/publications/m/item/global-health-sector-strategies-on-respectively--hiv-viral-hepatitis-and-stis-for-2022-2030. Accessed September 10, 2024.
- Hokynar K., Hiltunen-Back E., Mannonen L., Puolakkainen M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland. *Int J STD AIDS*. 2018;29(9):904-907. DOI: 10.1177/0956462418764482
- Hilmarsdóttir I., Arnardóttir E.M., Jóhannesdóttir E.R., Valsdóttir F., Golparian D., Hadad R., et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and antibiotic resistance-associated mutations in patients at a sexually transmitted infection clinic in Iceland, and comparison of the S-DiaMGTV and Aptima *Mycoplasma genitalium* assays for diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2020;58(9):e01084-20. DOI: 10.1128/JCM.01084-20
- Guschin A., Ryzhikh P., Romyantseva T., Gomborg M., Unemo M. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis*. 2015;15(40). DOI: 10.1186/s12879-015-0781-7
- Fernández-Huerta M., Barberá M.-J., Esperalba J., Fernandez-Naval C., Vall-Mayans M., Arando M., et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance among asymptomatic people visiting a point of care service for rapid STI screening: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2020;96(4):300-305. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054124
- Fernández-Huerta M., Barberá M.J., Serra-Pladevall J., Esperalba J., Martínez-Gómez X., Centeno C., et al. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. *Int J STD AIDS*. 2020;31(3):190-197. DOI: 10.1177/0956462419890737
- van der Schalk T.E., Braam J.F., Kusters J.G. Molecular basis of antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105911. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105911
- Hamasuna R., Le P.T., Kutsuna S., Furubayashi K., Matsu-moto M., Ohmagari N., et al. Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198355. DOI: 10.1371/journal.pone.0198355
- Hadad R., Golparian D., Lagos A.C., Ljungberg J., Nilsson P., Jensen J.S., et al. Macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* in two Swedish counties, 2011-2015. *APMIS*. 2018;126(2):123-127. DOI: 10.1111/apm.12792
- Gnanadurai R., Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: a review. *Microbiology*. 2020;166(1):21-29. DOI: 10.1099/mic.0.000830
- Fernández-Huerta M., Bodyyabadu K., Esperalba J., Bradshaw C.S., Serra-Pladevall J., Garland S.M., et al. Multicenter clinical evaluation of a novel multiplex real-time PCR (QPCR) assay for detection of fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2019;57(11):e00886-19. DOI: 10.1128/JCM.00886-19
- Lau A., Bradshaw C.S., Lewis D., Fairley C.K., Chen M.Y., Kong F.Y.S., et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1389-1399. DOI: 10.1093/cid/civ644
- Li Y., Le W.-J., Li S., Cao Y.-P., Su X.-H. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS*. 2017;28(11):1106-1114. DOI: 10.1177/0956462416688562
- Tagg K.A., Jeffreys N.J., Couldwell D.L., Donald J.A., Gilbert G.L. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2245-2249. DOI: 10.1128/JCM.00495-13
- Kuzmenkov A.Y., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2019;21(2):119-124. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2019;21(2):119-124.) DOI: 10.36488/смс.2019.2.119124
- Shipitsyna E., Khusnutdinova T., Budilovskaya O., Shedko E., Goloveshkina E., Khayrullina G., et al. Performance of the first commercial dual resistance assay, AmpliSens *Mycoplasma genitalium*-ML/FQ-Resist-FL, for detection of potential macrolide and quinolone resistance-associated mutations and prevalence of *M. genitalium* resistance mutations in St. Petersburg, Russia. *Sex Transm Infect*. 2023;99(3):191-194. DOI: 10.1136/sextrans-2021-055249
- Edelstein I.A., Guschin A.E., Romanov A.V., Negasheva E.S., Kozlov R.S. Genetic determinants of macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* and their prevalence in Moscow, Russia. *Pathogens*. 2023;12(3):496. DOI: 10.3390/pathogens12030496

20. Edelstein I.A., Romanov A.V., Edelstein M.V., Kuzmenkov A.Y., Kozlov R.S. DeMaRes Study. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae*. Available at: <https://amrcloud.net/ru/project/demares/>. Accessed September 2024.
21. Jensen J.S., Bradshaw C. Management of *Mycoplasma genitalium* infections – can we hit a moving target? *BMC Infect Dis.* 2015;15:343. DOI: 10.1186/s12879-015-1041-6
22. Urogenital diseases caused by *Mycoplasma genitalium*. Clinical guidelines, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1. Accessed September 10, 2024. Russian. (Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации, 2021. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1. Ссылка активна на 10 сентября 2024 г.)
23. Sethi S., Zaman K., Jain N. *Mycoplasma genitalium* infections: current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist.* 2017;10:283-292. DOI: 10.2147/IDR.S105469
24. Nijhuis R.H.T., Severs T.T., Van der Vegt D.S.J.M., Van Zwet A.A., Kusters J.G. High levels of macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* warrant antibiotic susceptibility-guided treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2515-2518. DOI: 10.1093/jac/dkv136
25. Ong J.J., Lim A., Bradshaw C., Taylor-Robinson D., Unemo M., Horner P.J., et al. Cost-effectiveness of testing for *Mycoplasma genitalium* among men who have sex with men in Australia. *Sex Transm Infect.* 2023;99(6):398-403. DOI: 10.1136/sextrans-2022-055611
26. Murray G.L., Bradshaw C.S., Bissessor M., Danielewski J., Garland S.M., Jensen, J.S., et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(5):809-812. DOI: 10.3201/eid2305.161745
27. Bodiya badu K., Danielewski J., Garland S.M., Machalek D.A., Bradshaw C.S., Birnie J., et al. Detection of ParC gene mutations associated with quinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*: evaluation of a multiplex real-time PCR assay. *J Med Microbiol.* 2021;70(3):001257. DOI: 10.1099/jmm.0.001257
28. Le Roy C., Hénin N., Pereyre S., Bébéar C. Fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium*, southwestern France. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1677-1679. DOI: 10.3201/eid2209.160446
29. Shimada Y., Deguchi T., Nakane K., Masue T., Yasuda M., Yokoi S., et al. Emergence of clinical strains of *Mycoplasma genitalium* harbouring alterations in ParC associated with fluoroquinolone resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(3):255-258. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.05.011
30. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS.* 2008;19(10):676-679. DOI: 10.1258/ijsa.2008.008038
31. Yasuda M., Maeda S., Deguchi T. *In vitro* activity of fluoroquinolones against *Mycoplasma genitalium* and their bacteriological efficacy for treatment of *M. genitalium*-positive nongonococcal urethritis in men. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1357-1359. DOI: 10.1086/496983
32. Maeda S.I., Tamaki M., Kojima K., Yoshida T., Ishiko H., Yasuda M., Deguchi T. Association of *Mycoplasma genitalium* persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis.* 2001;28(8):472-476. DOI: 10.1097/00007435-200108000-00010
33. Potekaev N.N., Dolja O.V., Zukova O.V., Kisina V.I., Guschin A.E., Gomberg M.A., et al. Department of Health of the Moscow City. Urogenital diseases, caused by *Mycoplasma genitalium*. Clinical guidelines, 2021. Available at: <https://mosgorzdrav.ru>. Accessed September 01, 2024. Russian. (Потекаев Н.Н., Доля О.В., Зюкова О.В., Кисина В.И., Гуцин А.Е., Гомберг М.А. и соавт. Департамент здравоохранения города Москвы. Заболевания мочеполовой системы, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по адресу: <https://mosgorzdrav.ru>. Ссылка активна на 01 сентября 2024 г.)
34. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1354(1):12-31. DOI: 10.1111/nyas.12830
35. Redgrave L.S., Sutton S.B., Webber M.A., Piddock L.J.V. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* 2014;22(8):438-445. DOI: 10.1016/j.tim.2014.04.007
36. Stoyanov V.B., Molochkov V.F., Semenova T.B., Zukov O.B. Therapy challenges in patients with *Mycoplasma genitalium* infection of the urogenital tract: clinical observations. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2021;22(4):31-36. Russian. (Стоянов В.Б., Молочков В.Ф., Семенова Т.Б., Жуков О.Б. Проблемы терапии больных с поражением мочеполовых органов *Mycoplasma genitalium*: клинические наблюдения. Андрология и генитальная хирургия. 2021;22(4):31-36.) DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-00-00
37. Chiribau C.B., Schmedes S., Dong Y., Tarigopula N., Tekin O., Cannons A., et al. Detection of resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* by targeted next-generation sequencing. *Microbiol Spectr.* 2024;12(3):e0384523. DOI: 10.1128/spectrum.03845-23
38. Pereyre S., Renaudin H., Bébéar C., Bébéar C.M. *In vitro* activities of the newer quinolones garenoxacin, gatifloxacin, and gemifloxacin against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(8):3165-3168. DOI: 10.1128/AAC.48.8.3165-3168.2004
39. Romanova I.V., Kisina V.I., Khayrullina G.A., Frigo N.V., Zhukova O.V., Gushhin A.E. The prevalence and type of mutations of in dermatovenereological patients from the Moscow region for 2014-2018. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2020;19(1):712. Russian. (Романова И.В., Кисина В.И., Хайруллина Г.А., Фриго Н.В., Жукова О.В., Гуцин А.Е. Распространенность и тип мутаций у пациентов дерматовенерологического профиля Московского региона за пе-

- риод 2014-2018 гг. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):712.) DOI: 10.17116/klinderma2020190117
40. Read T.R.H., Jensen J.S., Fairley C.K., Grant M., Danielewski J.A., Su J., et al. Use of pristinamycin for macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infection. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(2):328-335. DOI: 10.3201/eid2402.170902
41. Tyulenev Y.A., Guschin A.E., Kisina V.I. Localization features of sexually transmitted infections in subjectively asymptomatic men who have sex with men. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2021;20(1):55-61. Russian. (Тюленев Ю.А., Гушин А.Е., Кисина В.И. Особенности локализации инфекций, передаваемых половым путем, у субъективно асимптомных мужчин, практикующих секс с мужчинами. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(1):55-61.) DOI: 10.17116/klinderma20212001155
42. Tyulenev Y.A., Gushchin A.E. Sexually transmitted infections in asymptomatic men who have sex with men. Russian. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2020;19(6):802-808. (Тюленев Ю.А., Гушин А.Е. Инфекции, передаваемые половым путем, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, с бессимптомным течением заболевания. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(6):802-808.) DOI: 10.17116/klinderma202019061802
43. Adawiyah R. Al, Bradshaw C.S., Vodstrcil L.A., Fairley C.K., Zhang L., Ong J.J. Cost-effectiveness of resistance-guided therapy for *Mycoplasma genitalium* in Australia. *Sci Rep.* 2024;14(1):12856. DOI: 10.1038/s41598-024-63056-1
44. Machalek D.A., Tao Y., Shilling H., Jensen J.S., Unemo M., Murray G., et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):1302-1314. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30154-7
45. Wood G.E., Bradshaw C.S., Manhart L.E. Update in epidemiology and management of *Mycoplasma genitalium* infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2023;37(2):311-333. DOI: 10.1016/j.idc.2023.02.009