



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

- Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М., Проценко Д.Н.
- 124** Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху
Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мерзоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.
- 141** Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования
Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шпилева М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.
- 148** Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации
Шпынов С.Н., Тартаковский И.С., Рудаков Н.В.
- 161** Современное представление о таксономии и классификации представителей порядка Legionellales (*Legionellaceae*, *Coxiellaceae*) отдела Pseudomonadota

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А., Козлов Р.С.
- 171** Пиперациллин-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Микотина А.В., Дехнич А.В., Трушин И.В., Козлов Р.С., Валиуллина И.Р., Лазарева А.В., Морозова О.А., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н.
- 188** Чувствительность *Moraxella catarrhalis* к антимикробным препаратам в России: результаты многоцентрового исследования «ПЕГАС 2010–2021»
Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.
- 194** Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.
Авчинникова Д.А., Эйдельштейн И.А., Покусаева В.Н., Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Маджарова О.А., Лапука М.О., Романов А.В.
- 201** Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси

Описание клинических случаев

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Шишкина Н.М., Филиппова С.Г.
- 208** Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Азизова Г.Ф., Данилова М.С., Цыганкова О.В., Батищева Г.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Компаниец О.Г., Максимов М.Л.
- 215** Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 229** Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б.
Гемоперитонеум при Конго-крымской геморрагической лихорадке у детей
- Отамуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.
- 236** Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам

Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси

Авчинникова Д.А.¹, Эйдельштейн И.А.², Покусаева В.Н.¹, Руднева Н.С.³, Суханова Л.Н.³, Ахмедова А.М.³, Маджарова О.А.⁴, Лапука М.О.⁵, Романов А.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Тула, Россия

⁴ ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

⁵ УЗ «Брестский областной кожно-венерологический диспансер», Брест, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Дарья Андреевна Авчинникова
Эл. почта: avch13D@yandex.ru

Ключевые слова:

Mycoplasma genitalium, беременные, резистентность, мутации, макролиды, фторхинолоны.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучение эпидемиологии устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных у беременных в России и Беларуси.

Материалы и методы. В исследование были включены 107 образцов ДНК *M. genitalium*, выделенных от беременных в России (n = 58) и Беларуси (n = 49). С целью выявления маркеров устойчивости к макролидам и фторхинолонам полученный материал исследовался с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером. Для подтверждения характера мутации использовалось секвенирование по Сэнгеру.

Результаты. Распространенность мутаций устойчивости *M. genitalium* к макролидам в России (Тула, Смоленск) и Беларуси (Витебск, Брест, Минск) составила 3,4% (2/58) и 6,1% (3/49) соответственно. Маркеры резистентности *M. genitalium* к фторхинолонам выявлены в 5,2% (3/58) образцов из России и в 8,2% (4/49) образцов из Беларуси. Наиболее частыми мутациями, связанными с устойчивостью к макролидам, являлись A2059G (n = 4), к фторхинолонам – D84N (n = 3) и S80I (n = 3) (нумерация по *E. coli*).

Выводы. Полученные данные по распространенности маркеров устойчивости *M. genitalium*, выделенных у беременных, подчеркивают актуальность регулярного эпидемиологического мониторинга резистентности к макролидам и фторхинолонам.

Original Article

Macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* isolated from pregnant women in Russia and Belarus

Avchinnikova D.A.¹, Edelstein I.A.², Pokusaeva V.N.¹, Rudneva N.S.³, Sukhanova L.N.³, Akhmedova A.M.³, Madzharova O.A.⁴, Lapuka M.O.⁵, Romanov A.V.²

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

³ Tula Regional Clinical Dermatology and Venereology Dispensary, Tula, Russia

⁴ Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

⁵ Brest Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Brest, Republic of Belarus

Contacts:

Daria A. Avchinnikova
E-mail: avch13D@yandex.ru

Key words: *Mycoplasma genitalium*, pregnant women, antimicrobial resistance, mutations, macrolides, fluoroquinolones.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To study epidemiology of resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* isolated from pregnant women in Russia and Belarus.

Materials and methods. A total of 107 *M. genitalium* DNA samples isolated from pregnant women in Russia (n = 58) and Belarus (n = 49) was included in the study. In order to detect markers of macrolide or fluoroquinolone resistance, polymerase chain reaction in real time with the effect of quenching fluorescence of the probe by a primer was used. Confirmation of mutation type was performed using Sanger sequencing.

Results. The prevalence of *M. genitalium* resistance mutations to macrolides in Russia (Tula, Smolensk) and Belarus (Vitebsk, Brest, Minsk) was 3.4% (2/58) and 6.1% (3/49), respectively. Markers of *M. genitalium* resistance to fluoroquinolones were detected in 5.2% (3/58) of samples from Russia and 8.2% (4/49) of samples from Belarus. The most common mutations associated with macrolide resistance were A2059G (n = 4), fluoroquinolone resistance – D84N (n = 3) and S80I (n = 3) (numbering according to *E. coli*).

Conclusions. The prevalence of *M. genitalium* resistance markers isolated in pregnant women highlights a need for regular macrolide and fluoroquinolone resistance surveillance.

Введение

В настоящее время значение облигатного патогена *Mycoplasma genitalium* (MG) в развитии самопроизвольных аборт, цервицита, воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременных родов, бесплодия подтверждено во всем мире [1–4]. Широкий спектр акушерско-гинекологической патологии обуславливает необходимость своевременной идентификации возбудителя и назначения эффективной терапии микоплазменной инфекции у пациенток репродуктивного возраста. Согласно данным метаанализа, проведенного Baumann L. и соавт., частота микоплазменной инфекции в общей популяции составляет 1,3–3,9% (в развитых странах и в странах с низким уровнем социально-экономического развития). Частота выявления MG среди беременных – 0,9% (от 0,6 до 1,4%), однако именно в когорте беременных данная инфекция приобретает особое значение ввиду вероятности бессимптомного течения и риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [5].

В развитие неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов вносит вклад и отсутствие рекомендаций по проведению рутинного скрининга в большинстве стран, что объясняется низкой распространенностью инфекции среди беременных и соображениями экономической целесообразности [5]. Так, американские рекомендации по лечению инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), не содержат положения о необходимости скрининга беременных на MG [6]. Австралийские исследователи делают вывод о нецелесообразности рутинного тестирования на MG бессимптомных пациенток, но подтверждают необходимость дальнейшего изучения MG у беременных [7]. В России, согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020 г.), рутинное обследование всех беременных на MG также не рекомендовано, однако проводится в тех случаях, когда пациентка предъявляет жалобы, имеет клиническую симптоматику, отмечаются воспалительные изменения в мазке при микроскопическом исследовании отделяемого слизистых оболочек женских половых органов [8]. С 2015 г. в рамках региональной программы Тульской области от 24.10.2013 № 575 «Улучшение демографической ситуации и поддержка семей, воспитывающих детей в Тульской области» успешно проводится крупное исследование, посвященное оценке распространенности гонококковой, хламидийной, микоплазменной инфекций и урогенитального трихомоноза у беременных [9]. Согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 г. № 17 Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», все беременные подлежат обязательному скринингу на ИППП с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на MG при первой явке [10]. Таким образом, подходы к выявлению ИППП у беременных имеют существенные различия в разных странах и регионах,

и единого мнения относительно необходимости включения MG в программу рутинного обследования беременных на сегодняшний день не сформировано. Помимо отсутствия доказательной базы о целесообразности тотального скрининга беременных, в настоящий момент определенную роль в этом также играют вопросы финансирования и отсутствие лабораторных возможностей для рутинного проведения исследований.

Необходимо отметить, что существующие в общей популяции возможности терапии микоплазменной инфекции, включающие три группы препаратов (макролиды, фторхинолоны, тетрациклины), значительно ограничены у беременных только группой макролидов [11]. В связи с этим появляющиеся в последние годы данные о выделении изолятов MG, резистентных к макролидам (MP) и фторхинолонам (ФР), вызывают особую настороженность. Так, согласно результатам метаанализа Machalek D. и соавт., в период 2010–2017 гг. отмечалось возрастание суммарной частоты мутаций, обуславливающих MP, с 10 до 51%, при этом ФР сохранялась на уровне 8%, а сочетанная устойчивость к двум группам препаратов регистрировалась в 3% случаев [12]. Особого внимания заслуживают исследования последних лет, посвященные выявлению распространенности MG, несущих маркеры резистентности к макролидам и фторхинолонам, у беременных. Российские клинические рекомендации «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*» (2021 г.) не содержат положения о необходимости рутинного тестирования на наличие маркеров устойчивости MG к антимикробным препаратам [11]. Зарубежные исследователи неоднозначно освещают данную проблему. Американские рекомендации по лечению ИППП предлагают двухэтапный подход к терапии, а также определение чувствительности MG к макролидам. Однако предложенные ступени лечения включают доксициклин и моксифлоксацин, в связи с чем подобная схема не рекомендована у беременных [6].

В работе Stafford I. и соавт. в 30,8% (8/26) случаев у MG, выделенных у беременных, выявлялись мутации в 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к макролидам, в 3,8% (1/26) обнаружены мутации в гене *gyrA*, в 5,6% случаев (1/18) в гене *parC*, опосредующие резистентность к фторхинолонам [13]. В исследовании Le Roux M. и соавт. из ЮАР случаев ФР не было выявлено, однако MG, несущие маркеры MP, выделялись от беременных в 28,6% (2/7) случаях [14]. Обнаружение резистентных изолятов *M. genitalium* становится сложной терапевтической задачей именно в группах, где по каким-либо причинам сужен спектр применяемых препаратов, в частности, среди подростков до 18 лет и беременных. Существующие современные возможности антибактериальной терапии *M. genitalium* при беременности заключаются в применении только макролидов, поэтому прогностически крайне неблагоприятно выявление микоплазменной инфекции, не поддающейся

традиционной терапии, ввиду отсутствия альтернативных вариантов лечения в данной когорте.

Учитывая отсутствие российских исследований, посвященных изучению антибиотикорезистентности *M. genitalium* у беременных, проведение скрининга беременных на МГ и изучение распространенности мутаций, связанных с устойчивостью к макролидам и фторхинолонам, является особенно актуальным. Представляет интерес также сравнительный анализ частоты выявления устойчивых патогенов, выделенных от беременных в России и Беларуси, учитывая действующую на территории Беларуси программу обязательного рутинного скрининга беременных на МГ [10].

Цель исследования – изучение эпидемиологии устойчивости к макролидам и фторхинолонам *M. genitalium*, выделенных у беременных в России и Беларуси.

Материалы и методы

Локальным этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета на заседании № 2 от 09.09.23 рассмотрен и одобрен протокол данного исследования. В исследование включен материал, полученный от беременных женщин в России ($n = 58$) и Республике Беларусь ($n = 49$). Сбор материала осуществлялся в двух российских центрах – ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» ($n = 39$) и НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России ($n = 19$) и четырех центрах Республики Беларусь – УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии» ($n = 9$), ГУ «Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента РБ» ($n = 1$), УЗ «Брестский областной кожно-венерологический диспансер» ($n = 35$), УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии» ($n = 4$). Критериями включения в исследование являлись: подтвержденная беременность и положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *M. genitalium*, критериями невключения – отказ женщины от участия в исследовании. После получения материала проводилось обезличивание данных пациенток с присвоением образцу индивидуального регистрационного номера в базе данных, таким образом, учета паспортных данных (кроме возраста и даты рождения), данных анамнеза жизни, сопутствующих соматических патологий и акушерско-гинекологического анамнеза не проводилось.

У всех пациенток, включенных в исследование, соскоб из цервикального канала исследовался с ис-

пользованием доступных коммерческих наборов реагентов «АмплиПрайм®NCMT» («НекстБио», Россия), РеалБест ДНК *Mycoplasma genitalium* («ВекторБест», Россия), АмплиСенс® *Mycoplasma genitalium*-FL («ИнтерЛабСервис», Россия), Фемофлор® Скрин («ДНК-Технология», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Положительные образцы направлялись в лабораторию молекулярной диагностики НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), где проводилось исследование маркеров устойчивости к макролидам и фторхинолонам с использованием ПЦР в режиме реального времени с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером [15]. Для подтверждения характера мутации образцы анализировали с помощью секвенирования по Сэнгеру с использованием наборов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Анализ данных проводился 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 [16].

Результаты

Все пациентки, включенные в исследование, являлись молодыми женщинами репродуктивного возраста, что демонстрирует значимость своевременной диагностики МГ с целью предупреждения неблагоприятных акушерско-гинекологических исходов. Возрастная структура выборки в зависимости от региона представлена в Таблице 1. Таким образом, средний возраст включенных в исследование беременных женщин в России и Беларуси сопоставим, значимых различий не выявлено.

У российских пациенток маркеры МР у МГ обнаружены в 3,4% (2/58) образцов из России (Тула) и в 6,1% (3/49) образцов из Беларуси (Брест, Минск). Территориальное распределение обнаруженных мутаций и их частота представлены в Таблице 2.

Статистически значимых различий в частоте выявления МГ, устойчивых к макролидам, у российских и белорусских беременных не выявлено ($\varphi^* = 0,66$).

В ходе дальнейшего анализа установлено, что в 5,2% (3/58) образцов МГ, выделенных у российских беременных (Тула), и в 8,2% (4/49) образцов, выделенных у белорусских беременных (Брест, Минск), выявлены му-

Таблица 1. Возрастная структура включенных в исследование пациенток в России и Беларуси

Город	Россия		Республика Беларусь		
	Смоленск ($n = 19$)	Тула ($n = 39$)	Минск ($n = 10$)	Брест ($n = 35$)	Витебск ($n = 4$)
Медиана (Me) возраста, минимальное (min) и максимальное (max) значения, годы	Me = 25 (min = 18; max = 33)	Me = 24 (min = 17; max = 40)	Me = 23 (min = 17; max = 39)	Me = 26 (min = 19; max = 42)	Me = 28 (min = 23; max = 29)

Таблица 2. Частота выявления изолятов *M. genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси, устойчивых к макролидам и фторхинолонам (нумерация по *E. coli*)

Мутация 23S рРНК	Замена аминокислоты раgC	Частота в % (количество выявленных мутаций/количество образцов, успешно прошедших секвенирование)	Город, страна
A2058G	WT	1/58 (1,7%)	Тула, Россия
A2059G	WT	2/49 (4,1%)	Брест, Беларусь
A2059G	S80I	1/49 (2%)	Минск, Беларусь
A2059G	S80N + D84N	1/58 (1,7%)	Тула, Россия
WT	D84N	2/58 (3,4%)	Тула, Россия
WT	S80I	2/49 (4,1%)	Брест, Беларусь
WT	Asp-84-His	1/49 (2%)	Брест, Беларусь

WT – дикий тип.

тации, обуславливающие ФР. Статистически значимых различий в частоте выявления устойчивых к фторхинолонам МГ у российских и белорусских беременных не обнаружено ($\varphi^* = 0,624$).

У 2 изолятов МГ, выделенных у беременных (Тула, Минск), обнаружены маркеры резистентности одновременно и к макролидам, и к фторхинолонам, что ставит под сомнение возможность назначения эффективной терапии при беременности. У изолята с сочетанной устойчивостью, выделенного у пациентки в Туле, идентифицированы 2 мутации ФР (S80N + D84N).

Необходимо также отметить, что у 15,5% (9/58) беременных в России и 4,1% (2/49) беременных в Беларуси выявлено ко-инфицирование *Chlamydia trachomatis*. При этом у одной пациентки из российской популяции с выявленной устойчивостью МГ к препаратам группы макролидов и наличием ко-инфицирования *C. trachomatis* отмечалась неэффективность проведенной терапии, а также положительный результат контрольного анализа на МГ. Таким образом, складывается неблагоприятная клинико-фармакологическая ситуация, характеризующаяся отсутствием возможных вариантов терапии при беременности без риска нежелательных последствий для плода и тератогенного эффекта.

Обсуждение

В ходе изучения материала, полученного от беременных, выделены МГ, устойчивые к макролидам и фторхинолонам. При сравнении частоты выявления МР и ФР у *M. genitalium* отмечается относительно высокая частота наличия маркеров резистентности по сравнению с рядом других исследований. Так, в исследовании Naicker M. и соавт., проведенном в Южной Африке, ни в одном из 13/221 образцов МГ, выделенных от беременных, не было обнаружено мутаций МР [17]. Авторы из Папуа-Новой Гвинеи, протестировавшие материал, полученный от 69 пациенток с подтвержденной микоплазменной инфекцией, заявляют об отсутствии маркеров МР и ФР [18]. Исследователями из Великобритании МГ обнаружена в 22/203 образцах, однако, мутаций, связанных с резистентностью к макролидам, выявлено не было [19].

Отсутствие маркеров резистентности в зарубежных исследованиях, имеющих аналогичный дизайн и сопоставимую (и более многочисленную) выборку, вероятно, подчеркивает необходимость дальнейшего проведения исследований у беременных по всему миру и длительного наблюдения за распространением устойчивости.

Наиболее частой мутацией, связанной с устойчивостью к макролидам, являлась A2059G ($n = 4$), что подчеркивается другими исследователями [20]. Среди мутаций ФР обнаружены D84N ($n = 3$) и S80I ($n = 3$). Эти замены были ранее описаны другими авторами как часто встречающиеся и ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам [21]. Однако результаты другого исследования демонстрируют сравнительно низкую прогностическую ценность идентификации мутации S80I в отношении неэффективности моксифлоксацина [22]. Обнаруженная мутация S80N менее связана с устойчивостью ФР [21].

Заслуживает внимания частота ко-инфицирования *C. trachomatis* в исследованной выборке, составившая 10,3% (11/107). Частота обнаружения *C. trachomatis* у беременных из России по сравнению с беременными из Беларуси была в 4 раза выше. В связи со сходством терапии ко-инфицирование является неблагоприятным фактором из-за вероятности селекции резистентности у МГ и невозможности микробиологической элиминации вследствие выбора препаратов одной группы.

Известно, что применение тетрациклинов противопоказано у беременных с микоплазменной инфекцией [23]. Фторхинолоны также противопоказаны при беременности [23], однако изучение устойчивости МГ к фторхинолонам представляется целесообразным ввиду необходимости назначения альтернативной терапии пациенткам с наличием МР патогена после родоразрешения.

В качестве вероятного фактора, оказывающего влияние на развитие ФР у беременных, может рассматриваться предшествующая терапия данной группой препаратов по поводу инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) при бессимптомной микоплазменной инфекции, что могло привести к возникновению устойчивости МГ к фторхинолонам и ограничению возможностей терапии в дальнейшем. На селекцию устой-

чивости могли оказать влияние лечение, полученное в связи с обнаружением *Ureaplasma urealyticum* при отсутствии идентификации сопутствующей микоплазменной инфекции, самостоятельное использование фторхинолонов при ИППП, симптомы которой были приняты пациенткой за ИМП, отсутствие приверженности рекомендованному режиму терапии (кратность и длительность приема антибактериального препарата). Резистентность может быть связана не только с приобретением патогеном мутации устойчивости в ходе антибактериальной терапии, но и с заражением от партнера МГ, уже несущей мутацию, что демонстрирует необходимость обязательного массового скрининга беременных на микоплазменную инфекцию. Обнаружение у беременных МГ ставит перед акушерами-гинекологами и клиническими фармакологами трудноразрешимый в настоящее время вопрос дальнейшего ведения беременности и микробиологической эрадикации возбудителя. В последние годы частота мутаций, ассоциированных с устойчивостью к макролидам и фторхинолонам, быстро возросла во всем мире [12].

Согласно российским клиническим рекомендациям, при лечении микоплазменной инфекции у беременных применяются джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней или азитромицин внутрь 500 мг в 1-й день, затем 250 мг 1 р/сут в течение 4 дней [11]. Клинический протокол Республики Беларусь включает следующие возможные варианты терапии: основной – джозамицин внутрь 500 мг 2 р/сут в течение 7-10 дней; альтернативные – эритромицин внутрь 500 мг 4 р/сут в течение 10 дней или азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем 500 мг 1 р/сут в течение 5–7 дней [24]. Различными зарубежными руководствами и авторскими коллективами предлагаются варианты индивидуализированного лечения, основанного на применении антимикробной терапии с учетом профиля резистентности патогена, однако рекомендаций по ведению именно беременных мало и они достаточно противоречивые. Так, американские рекомендации по лечению ИППП (2021 г.) не дают информации по терапии у беременных [6]. Британские рекомендации по лечению инфекций, вызванных *M. genitalium* (2018 г.), указывают на ограниченные возможности выбора терапии у беременных с МР [23]. Управление США по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA) считает доксициклин (в качестве альтернативной терапии) безопасным для использования в первом триместре, а Британский национальный формуляр не рекомендует его во всех триместрах. Немецкое руководство по диагностике и лечению ИППП (2019 г.) не дает конкретных рекомендаций при резистентности МГ к макролидам у беременных и полагает, что следует избегать назначения прistinамина во время беременности [25]. Австралийские рекомендации по лечению ИППП (2021 г.) акцентируют внимание на необходимости консультации с клиническим фармакологом в случае выявления устойчивости МГ к макролидам у беременной и рекомендуют назначение прistinамина внутрь 1 г 4 р/сут в течение 10 дней [26].

В Европейских рекомендациях по лечению инфекций, вызванных *M. genitalium* (2021 г.), подчеркивается сложность выбора препаратов при резистентности МГ к макролидам. Риск, связанный с использованием доступных антибиотиков при беременности, рассматривается как слишком высокий, и считается, что лечение безопаснее отложить до родов. Также отмечается возможность применения прistinамина при беременности [27]. Таким образом, профессиональные медицинские сообщества многих стран признают актуальность проблемы резистентности МГ, ее последствия в когорте беременных и ищут возможные варианты терапии.

Одной из задач нашего исследования являлось привлечение внимания к проблеме резистентности МГ, выделенных в данной группе пациентов. К ограничениям проведенного исследования могут быть отнесены небольшой размер выборки и территориальная принадлежность российских исследовательских центров только к Центральному федеральному округу, а также небольшая длительность периода наблюдения.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о высокой актуальности проблемы в России и в Республике Беларусь. Обнаружение у беременных в России и Беларуси МГ с сочетанной устойчивостью к макролидам и фторхинолонам, а также наличие в сравнительно небольшой выборке российских женщин ($n = 58$) пациентки с неэффективностью проведенной терапии обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований, а также постоянного мониторинга за резистентностью в России и в Республике Беларусь. Полученные данные в рамках проекта DeMaRes импортированы на онлайн-платформу AMRcloud, представляющую собой современный высокотехнологичный инструмент мониторинга антибиотикорезистентности, обеспечивающий хранение, фильтрацию, качественный анализ и удобное графическое представление результатов [16, 20]. Указанные характеристики, а также прозрачность и доступность информации позволяют осуществлять динамическое наблюдение за выявлением маркеров резистентности патогенов в различных регионах, что приобретает особую актуальность в последние годы.

Заключение

Выявление у выделенных от беременных МГ устойчивости к макролидам и фторхинолонам, а также сочетанной устойчивости свидетельствует о необходимости проведения эпидемиологического надзора за резистентностью к данным группам антибактериальных препаратов в динамике. Факт неэффективности проведенной терапии у беременной подчеркивает целесообразность проводимого в Тульской области (Россия) и в Республике Беларусь рутинного скрининга беременных на МГ в связи с вероятностью наличия мутаций МР и ФР в данной группе пациенток и возникновения осложнений у матери и плода, обусловленных наличием резистентного микроорганизма на протяжении беременности.

Литература

1. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61:418-426. DOI: 10.1093/cid/civ312
2. Wiesenfeld H.C., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl. 2):S389-S395. DOI: 10.1093/infdis/jix198
3. Yu J., Zhou Y., Luo H., Su X., Gan T., Wang J., et al. *Mycoplasma genitalium* infection in the female reproductive system: diseases and treatment. *Front Microbiol.* 2023;14:1098276. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1098276
4. Rekha S., Nooren M., Kalyan S., Mohan M., Bharti M., Monika R., et al. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in the peritoneal fluid of fertile and infertile women with detailed analysis among infertile women. *Microb Pathog.* 2019;129:183-186. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.02.006
5. Baumann L., Cina M., Egli-Gany D., Goutaki M., Halbeisen F.S., Lohrer G.R., et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018;94:254-261. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053384
6. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I., et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1
7. Stewart J.D., Webb B., Francis M., Graham M., Korman T.M. Should we routinely test for *Mycoplasma genitalium* when testing for other sexually transmitted infections? *Med J Aust.* 2020;212(1):30-31. DOI: 10.5694/mja2.50399
8. Clinical recommendations. Normal pregnancy, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1. Accessed December 27, 2023. Russian. (Клинические рекомендации. Нормальная беременность, 2020. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1. Ссылка активна на 27 декабря 2023 г.)
9. Rudneva N.S., Sukhanova L.N., Dolgova T.I., Anisimova N.S., Gushchin A.E. Experience in organizing and conducting screening of pregnant women for the presence of control, administrative sexual intercourse, within the framework of the regional program of the Tula region. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2015;XXII(4):104-111. Russian. (Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Долгова Т.И., Анисимова Н.С., Гушин А.Е. Опыт организации и проведения скрининга беременных на наличие инфекций, передаваемых половым путем, в рамках региональной программы Тульской области. Вестник новых медицинских технологий. 2015;XXII(4):104-111.) DOI: 10.12737/17033
10. Clinical recommendations. Decision Of The Ministry of Health of The Republic of Belarus February 19, 2018 N. 17 On approval of the clinical protocol "Medical observation and provision of medical care to women in obstetrics and gynecology" 2018. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/КП_акушерство%20и%20гинекология_пост.%20МЗ%20РБ%20от%2019.02.2018%20№17.pdf. Accessed December 27, 2023. Russian. (Постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь 19 февраля 2018 г. № 17 Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». Доступно по адресу: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/КП_акушерство%20и%20гинекология_пост.%20МЗ%20РБ%20от%2019.02.2018%20№17.pdf. Ссылка активна на 27 декабря 2023 г.)
11. Clinical recommendations. Urogenital diseases caused by *Mycoplasma genitalium*. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1. Accessed December 27, 2023. Russian. (Клинические рекомендации. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. 2021. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1. Ссылка активна на 27 декабря 2023 г.)
12. 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
13. Stafford I., Hummel K., Dunn J., Muldrew K., Berra A., Kravitz E. Retrospective analysis of infection and antimicrobial resistance patterns of *Mycoplasma genitalium* among pregnant women in the southwestern USA. *BMJ Open.* 2021;11:e050475. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050475
14. Le Roux M.C., Marcelle M., Mafunise B.E., Ditsele R.M.M. Prevalence and molecular analysis of *Mycoplasma genitalium* strains isolated from pregnant women at an academic hospital in Pretoria, South Africa. *STI and HIV World, Congress Abstracts, Brazil, Rio de Janeiro, July 9-12, 2017.* P. A58. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053264.145
15. 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. *Microbial Drug Resistance.* 2023;29(3):69-77. DOI: 10.1089/mdr.2022.013
16. 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 himioterapia.* 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 антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):119-124.) DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.119-124
17. Naicker M., Singh R., van der Westhuizen D., Tinarwo P.,

- Abbai N.S. Lack of resistance to macrolides in *Mycoplasma genitalium* detected in South African pregnant women. *S Afr J Infect Dis.* 2021;36(1):209. DOI: 10.4102/sajid.v36i1.209
18. Jonduo M.E., Valley A.J., Whiley D.M., Riddell M.A., Pomat W., Low N., et al. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance in pregnant women in Papua New Guinea. *Sex Transm Infect.* 2023;99:71-72. DOI: 10.1136/sextrans-2022-055552
19. Totten A.H., Xiao L., Van Der Pol B., Szychowski J., Subramaniam A., Geisler W.M. Retrospective evaluation of *Mycoplasma genitalium* prevalence and macrolide resistance in a study cohort of pregnant women in Birmingham, AL, From 1997 to 2001. *Sex Transm Dis.* 2023;50(10):642-644. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001843
20. Eidelshtein I.A., Rudneva N.S., Romanov A.V., Zubareva L.M., Kuzmenkov A.Yu., Kolesnikova E.A. *Mycoplasma genitalium*: monitoring the spread of mutations associated with resistance to macrolides in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2022;24(1):52-60. Russian (Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Зубарева Л.М., Кузьменков А.Ю., Колесникова Е.А. *Mycoplasma genitalium*: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022; 24(1):52-60.) DOI: 10.36488/смас.2022.1.52-60
21. Gardette M., Hénin N., Le Roy C., Guiraud J., Touati A., Bébéar C. Clinical performance of three commercial molecular diagnostic assays for the detection of fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol.* 2022;60(12):e0113522. DOI: 10.1128/jcm.01135-22
22. Bodiya K., Danielewski J., Garland S.M., Machalek D.A., Bradshaw C.S., Birnie J. 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
23. Soni S., Horner P., Rayment M., Pinto-Sander N., Naous N., Parkhouse A., et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* (2018). *Int J STD AIDS.* 2019;30(10):938-950. DOI: 10.1177/0956462419825948
24. Clinical recommendations. Clinical protocol for diagnosis and treatment of patients with sexually transmitted infections. 2009. Available at: <https://clck.ru/37otu8>. Accessed January 18, 2024. Russian. (Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем, 2021. Доступно по адресу: <https://clck.ru/37otu8>. Ссылка активна на 18 января 2024 г.)
25. Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie AWMF, Germany, 2019. Available at: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-006. Accessed January 18, 2024.
26. The Australian Government Department of Health. Australian STI management guidelines: *Mycoplasma genitalium*. Available at: www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium. Accessed January 18, 2024.
27. Jensen J.S., Cusini M., Gomberg M., Moi H., Wilson J., Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(5):641-650. DOI: 10.1111/jdv.17972