

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ MYCOPLASMAGENITALIUM: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Стоянов В.Б.¹, Молочков В.Ф.², Семенова Т.Б.³, Жуков О.Б.⁴

Резюме: Mycoplasmagenitalium(MG) – клинически значимая внутриклеточная бактерия из семейства генитальных микоплазм, абсолютно доминирует при персистентных/рецидивирующих негонококковых уретритах, возбудитель хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов, что определяет актуальность проблемы лечения этой инфекции. В статье представлены наблюдения за 2-мя пациентами с хронически-рецидивирующим уретритом, обусловленным мультиантибиотикорезистентными штаммами MG. Ни одна из примененных схем антибактериального лечения, предусмотренные Международными протоколами по лечению MG –инфекции не позволила добиться у этих пациентов ни клинического, ни микробиологического излечения. Практические врачи нуждаются не только в разработке и усовершенствовании методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) с антимикробным тестированием резистентности MG, но и в появлении новых антимикробных препаратов с улучшенными химико-фармакологическими свойствами для лечения больных с поражением мочеполовых органов внутриклеточными урогенитальными инфекциями.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым, Mycoplasmagenitalium, антибиотикорезистентность, лечение

Информация об авторах:

¹Стоянов Виктор Борисович – канд.мед.наук, врач-андролог ООО «Герпетический центр»¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4635-9281> E.mail: herpesclinic@mail.ru

²Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед.наук.проф. руководитель отдела дерматовенерологии и дерматоонкологии²ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E.mail: derma@mank/web.ru

³Семенова Татьяна Борисовна – д-р мед.наук.проф. главный врач ООО «Герпетический центр»³ E.mail: herpesclinic@mail.ru

⁴Жуков Олег Борисович – д-р мед.наук, проф.кафедра эндоскопической урологии Факультета непрерывного медицинского образования⁴ ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>E.mail: ob.zhukov@mail.ru

^{1,3}ООО «Герпетический центр» 117292 г. Москва, ул. Гримау, 10а, стр.2. Российская Федерация

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» 129110 г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 117819 г. Москва ул. Миклухо-Маклая, 6 Российская Федерация

Актуальность проблемы лечения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) обусловлена непрекращающимся ростом как частоты, так и случаев устойчивости их возбудителей к традиционным

антимикробным препаратам. В связи с высокой частотой в структуре возбудителей хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов внутриклеточных бактерий, в их лечении используются активные против них противомикробные препараты, в частности макролиды (1-6). Особое место среди указанных возбудителей ИППП принадлежит *Mycoplasma genitalium* (MG) – патогенной внутриклеточной бактерии из семейства генитальных микоплазм. По распространенности среди возбудителей негонококковых ИППП они занимает второе место после *C. trachomatis* /СТ/ (частота выявления MG составляет от 60% до 85% от частоты СТ), причем в 15% случаев выявляются сочетания обоих этих патогенов. И хотя MG считается менее контагиозными, чем СТ, обе инфекции имеют примерно одинаковую клинику и частоту осложнений со стороны мочеполовых органов, а также глаз (конъюнктивит) и суставов (приобретенный половым путем реактивный артрит) /5-7/.

Доля случаев вызванных MG уретрита варьирует в зависимости от стран и географических регионов. Инкубационный период для MG составляет от 14 до 60 дней и более. Факторами риска заражения являются возраст до 40 лет, половая активность, полигамный образ жизни, небезопасные сексуальные практики. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, распространенность MG среди мужчин составляет 1,1%, среди женщин - 0,8%, общая распространенность - 1% (4).

Типичный клинический симптом мочеполовой инфекции, обусловленной MG у мужчин - уретрит, проявляющийся выделениями из наружного отверстия уретры, дизурией, иногда - баланитом или баланопоститом. К осложнениям, вызванным MG в органах малого таза у женщин относятся эндоцервицит, аднексит, сальпингит (сальпингоофорит). Установлена связь MG с риском развития бесплодия, внематочной беременности, спонтанным абортом (8-13).

У мужчин MG также рассматривается как важный этиологический агент бесплодия. При этом хронический персистирующий и рецидивирующий уретрит может ассоциироваться с простатитом и эпидидимитом (13,14), а воспалительная патология в придаточных половых железах - патогенетические факторы развития патозооспермии и нарушения фертильности. В частности, показано, что у бесплодных мужчин с MG в эякуляте достоверно снижена концентрация сперматозоидов (14). Вместе с тем данные о взаимосвязи MG с нарушениями мужской репродуктивной функции довольно противоречивы и требуют дальнейших исследований. Кроме того, ряд авторов указывают на роль MG как потенциального фактора малигнизации предстательной железы, поскольку в опытах *in vitro* показана способность MG инициировать злокачественную трансформацию доброкачественных клеток предстательной железы (15). Среди поражений потенциально связанных с MG также указывается на проктит и постинфекционный артрит.

Проблема многоочаговости MG – инфекции усугубляется сообщениями о формировании в последние годы в целом ряде стран устойчивости этого микроорганизма к антибиотикам, нарастании частоты макролид - устойчивых штаммов и появлении случаев его мультиантибиотикорезистентности (16-19). Наряду с этим повсеместно наблюдается снижение клинического и микробиологического ответа на все антимикробные препараты, предусмотренные стандартными схемами для лечения MG-инфекции. По разным оценкам у 15-25% больных отмечается недостаточная эффективность существующей эрадикационной терапии, что становится причиной персистирующего/рецидивирующего течения поражения мочеполовых органов, обусловленных MG (1-4).

Проблема недостаточной эффективности лечения дополняется ограниченной доступностью диагностических тестов на MG. Особенность строения патогена (отсутствие у него клеточной стенки) делает практически неосуществимым культуральную диагностику, являясь препятствием к изучению профиля его антимикробной чувствительности и механизмов резистентности. Имеющиеся на сегодня в некоторых странах культуральные методы воспроизводимы только в хорошо оснащенных научных лабораториях, они дорогостоящи, трудоемки, а выделение в них возбудителя занимает несколько месяцев. Недоступность в рутинной практике сведений о спектре и степени резистентности MG к антибиотикам приводит к использованию в лечении неэффективных антимикробных препаратов, а нерациональная терапия в свою очередь ведет к усилению

селективного давления на микроорганизмы, способствует возникновению и распространению резистентных штаммов MG.

Метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) - единственный из доступных методов идентификации специфических ДНК/РНК MG и регламентированный для применения в рутинной клинической практике. Выявление патогена в образцах клинического материала - абсолютное показание к проведению антибиотикотерапии. Лечение половых партнеров обязательно. Критерии излеченности: разрешение клинических симптомов и отрицательные результаты исследования МАНК на присутствие ДНК/РНК MG через 4 недели после окончания лечения.

В течение длительного времени доказательная медицина не располагала объективными данными об эффективности терапии MG-инфекции мочеполовых органов, было лишь известно, что из всех классов антибиотиков в отношении MG активны тетрациклины, макролиды и фторхинолоны, обладающие способностью подавлять синтез белка в рибосомах микробных клеток. В 2015 г. Российское общество дерматовенерологов представило Федеральные клинические рекомендации по ИППП (20), где для лечения MG-инфекции препаратами выбора указаны доксициклина моногидрат, джозамицин и офлоксацин.

Учитывая значимость проблемы, Международным союзом по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI/WHO) в 2016 г. было разработано Европейское Руководство по лечению мочеполовых инфекций, вызванной MG (4) - на чьи рекомендации сегодня опираются дерматовенерологи, гинекологи, урологи и андрологи. В первую линию для лечения неосложненной инфекции и при отсутствии макролид-резистентных мутаций в нем рекомендованы азитромицин и джозамицин, а при наличии макролид-резистентных мутаций - моксифлоксацин. В качестве второй линии при неосложненной персистирующей MG-инфекции рекомендован моксифлоксацин. В качестве третьей линии для лечения персистирующей MG (только после доказанной неэффективности азитромицина и моксифлоксацина) указан доксициклина моногидрат. И, наконец, в случаях множественной антибиотикоустойчивости штаммов MG и как последний вариант лечения предложен пристинамицин - антибиотик из группы стрептограмин, единственный препарат с доказанной активностью у больных с неудачей терапией азитромицином, моксифлоксацином и доксициклином (в Российской Федерации не зарегистрирован, а из стран Евросоюза доступен только во Франции).

Между тем, регулярно проводимые в Европе эпидемиологические исследования свидетельствуют о существенном снижении в последние годы эффективности всех препаратов и схем терапии больных мочеполовой MG-инфекцией (1-7,16-19). Так, например, эффективность азитромицина снизилась с 85% до 35-40%, доксициклина до 30%-35%, моксифлоксацина до 35% (применение, которого также ограничено из-за выраженных гепатотоксических эффектов), при том что джозамицин не обеспечивает эрадикации MG при макролид - устойчивых штаммах возбудителя. Не продемонстрировали достаточной эффективности и препараты фторхинолонового ряда - офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин. Чаще стали регистрировать двойную резистентность к макролидам и фторхинолонам (азитромицин/моксифлоксацин) /16 /. Более того, в Европе, несмотря на ограниченный опыт лечения, уже отмечены случаи неудач применения пристинамицина (21), при том, что никаких других альтернативных антибиотиков для лечения MG в настоящее время нет.

Высокая бактериальная нагрузка и индуцированная резистентность MG к антимикробным препаратам разного класса - основные причины неэффективности эрадикационной терапии этой инфекции. Молекулярно-генетическими методами исследования установлено, что неуспехи лечения MG могут быть обусловлены наличием в микробной популяции мутаций в гене *ParC* и *GyrA* - участках ответственных за чувствительность к препаратам хинолонового ряда, а при макролид-резистентных штаммах MG - точечными мутациями в гене *23rSRNA* (преимущественно в положении A2058G и A2059G). Исследования по изучению мутаций, определяющих резистентность к макролидам продолжаются и имеют приоритетное значение для прогностической оценки антимикробной терапии MG-инфекции.

Неудовлетворительные результаты антибиотикотерапии приводят к непрекращающейся бесконтрольной персистенции MG, рискам развития осложнений в органах мочеполовой системы, хронизации

воспалительных процессов, ухудшают прогноз при лечении фертильности, способствуют распространению инфекции среди половых партнеров инфицированных.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ.

Материалы и методы

В Герпетическом центре мы наблюдали 2 неженатых мужчин, 28 и 34 лет, без постоянных половых партнеров, с симптомами хронически-рецидивирующего уретрита.

Специфические ДНК ИППП идентифицировали методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов «Андрофлор Скрин» (Real-Time PCR). Материал для диагностики получали из дистального отдела мочеиспускательного канала. Диагноз устанавливали на основании клинической картины и результатов молекулярно-биологического исследования.

Результаты

Поражение мочеполовых органов у обследованных мужчин характеризовалось признаками хронического рецидивирующего уретрита в сроки 7 и 9 месяцев соответственно. Оба пациента ранее неоднократно и безуспешно лечились по поводу уретрита, вызванного MG. И хотя при обследовании микст-инфекций у них выявлено не было, один из пациентов получал терапию по поводу MG-уретрита и урогенитального хламидиоза.

При первичном осмотре симптомы заболевания у мужчин проявлялись в виде слизисто-гнойных выделений из уретры в течение дня, жжением и зудом при акте мочеиспускания. При микроскопическом исследовании мазков из уретры выявлено более 5 полиморфно ядерных лейкоцитов в поле зрения (при увеличении X1000). MG в материале уретры были обнаружены положительными тестами МАНК на присутствие ДНК/РНК MG.

До обращения в клинику больные получили 3 и 4 курса антибактериальной терапии. Первый больной ранее последовательно получил лечение джозамицином (внутри по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней), доксициклином (внутри по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней) и азитромицином (внутри 1,5 г, затем по 500 мг в сутки течение 4 дней). Второй – доксициклином (та же схема), джозамицином (та же схема), моксифлоксацином (внутри по 400мг/сутки в течение 10 дней) и левофлоксацином (внутри по 500 мг/сутки, на курс 10 дней). Микробиологический контроль у обоих пациентов выполнялся через 3-4 недели после окончания курса лечения. При этом во всех случаях ни клинического, ни микробиологического излечения не наступило. В этот период времени первый больной категорически отрицал любые половые контакты, второй строго использовал барьерную контрацепцию, причем при всех видах сексуальной активности. Следует отметить, что на фоне лечения оба пациента на короткое время отмечали прекращение патологических выделений из уретры, но они возобновлялись даже, несмотря на продолжение приема антимикробных препаратов. Реинфекции исключались.

Первому больному нами было назначено лечение: моксифлоксацином по схеме рекомендованной Европейским протоколом по лечению MG-инфекции (внутри по 400 мг в сутки в течение 10 дней). Второй пациент находился под динамическим наблюдением. Через 4 недели по окончании курса моксифлоксацина тест МАНК на MG у первого пациента вновь оказался положительным и проявления уретрита не претерпели изменений.

Поскольку весь арсенал лекарственных средств был исчерпан, но ни клинического выздоровления, ни исчезновения возбудителя в материале из уретры добиться не удалось, единственным и последним вариантом лечения для этих пациентов оставался пристинамицин.

Через некоторое время и независимо друг от друга, пациенты вновь обратились в нашу клинику с целью оценки своего урологического статуса и лабораторного контроля MG. В ходе консультаций выяснилось, что

мужчины не только изыскали возможность приобрести пристинамицин, но и самостоятельно прошли курс лечения по схеме рекомендованной в инструкции к препарату (1,0 г 4 раза в день в течение 10 дней). При объективном осмотре - симптомы уретрита не разрешились, а результаты исследования МАНК в очередной раз оказались положительными.

Таким образом, оба пациента не прошли контрольного исследования на констатацию излеченности у них MG-инфекции.

Прогноз излечения у обоих пациентов пришлось признать неутешительным, а возможное эмпирическое лечение не только бесперспективно, но и может привести к неблагоприятным последствиям для организма.

Заключение

MG –инфекция - клинически значимая, но не столь распространенная ИППП в популяции, однако при этом признана абсолютно доминирующей при персистентных/рецидивирующих НГУ , что определяет актуальность проблемы лечения этого заболевания.

MG впервые была идентифицирована в 1981 г. у мужчин с негонококковыми / хламидийными уретритами, но до сих пор многие аспекты этой инфекции остаются невыясненными, в том числе спорными являются мнения о течении инфекции при отсутствии лечения, неизвестна частота развития у мужчин с субклиническими или бессимптомным течением инфекции осложнений и неблагоприятных последствий (инфертильность, нарушение половой функции).

В последнее время лечение пациентов с MG-инфекцией мочеполовых органов превращается во все более сложную и трудноразрешаемую проблему в связи с нарастанием частоты мутантных штаммов возбудителя, недоступностью рутинных тестов для определения маркеров резистентности к макролидам у MG, а также из-за ограниченной эрадикационной эффективности существующих химиопрепаратов.

Назрела потребность в разработке новых антимикробных препаратов с улучшенными химико-фармакологическими свойствами для лечения пациентов с патогенными внутриклеточными урогенитальными инфекциями. Практические врачи также нуждаются в разработке и внедрении новых модифицированных МАНК с антимикробным тестированием резистентности MG, которые помогут расширить возможности терапевтических стратегий, обеспечат возможность оптимизации и персонализации терапии MG, позволят контролировать распространение инфекции и развития осложненных форм заболевания.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки

Информированное согласие: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Соколовский Е.В. Рациональные подходы к терапии репродуктивно значимых инфекций. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология (репринт), 2015,№4,с.4-6
- 2.Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями. РМЖ. Инфекционные болезни, 2019, № 10, с. 46-49

3. Гущин А.Е. – M. Genitalium - инфекция: причины развития резистентности к антибиотикам, способы контроля и предупреждения. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология (репринт), 2017, №1, с.6-7
4. Гомберг М.Ф. Новые Европейские руководства по хламидийной и микоплазменной инфекции. Эффективная фармакотерапия. Дерматология дерматокосметология (репринт), 2017, № 1, с. 2-4
5. Soni S, Alexander S, Verlander N et al. The prevalence of urethral and rectal *Mycoplasma genitalium* and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2010; 86:21 - 24.
6. Lillis RA, Nsuami MJ, Myers L, Martin DH. Utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* in women. *J Clin Microbiol* 2011; 49:1990-1992.
7. Sunčanica Ljubin- Sternak, Tomislav Mestrovic. Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas Pathogens with an impact on Human Reproductive Health. *J Pathog.* 2014:183167
8. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359: 765-766.
9. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003, 187:650-657.
10. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sex Transm Infect* 2005; 81:463-466.
11. Anagnrius C, Lore B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005; 81:458-462.
12. Horner PJ, Taylor-Robinson D. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Infect* 2011; 87:38-40.
13. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 61:418-426.
14. Gdoura R. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 2007 Nov 8; 7:129
15. Rogers MB. *Mycoplasma* and cancer: in search of the link. *Oncotarget.* 2011 Apr; 2(4):271-273
16. Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Hamasuna R. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1546-1553.
17. Twin J, Jensen JS, Bradshaw CS et al. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS ONE* 2012; 7: e35593.
18. Jensen JS. Protocol for the detection of *Mycoplasma genitalium* by PCR from clinical specimens and subsequent detection of macrolide resistance- mediating mutations in region V of the 23S rRNA gene. In Mackenzie CR, Henrich B, eds. *Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases; Methods and Protocols*, 903 edn. Humana Press, Springer, New York, 2012:129-139.
19. Touati A, Peuchant O, Jensen JS, Bebear C, Pereyre S. Direct detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* isolates from clinical specimens from France by use of real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol* 2014; 52:1549-1555.

20. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. - М: Деловой экспресс, 2016. – 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6

21. Read TRH, Jensen JS, Fairly CK et al. Use of Pristinamycin for Macrolid-Resistant *Mycoplasma genitalium* infection. *Emerg Infect Dis.* 2018 Feb. 24(2):328-335. doi:10.3201/eid2402.170902

Вклад авторов

В.Б. Стоянов – концепция и дизайн статьи, интерпретация и написание материала

В.А. Молочков – концепция статьи, редактирование текста

Т.Б. Семенова – дизайн статьи, редактирование текста

О.Б. Жуков – редактирование текста