

Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта

Е.А. Колесникова, к.м.н. Н.Ф. Бруснигина, профессор Е.И. Ефимов

ФБУН НИИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора России, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка распространенности антибиотикорезистентных форм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта, к различным группам антибактериальных препаратов.

Материал и методы: проведено исследование фенотипической резистентности к антибактериальным препаратам 441 клинического изолята *Ureaplasma urealyticum/parvum* и 80 – *Mycoplasma hominis*, выделенных у мужчин в период с 2006 по 2016 г. Индикацию, идентификацию и определение антибиотикограммы *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* осуществляли методом серийных разведений с использованием жидких дифференциально-диагностических сред производства Клиники акушерства и гинекологии им. Н.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследована устойчивость *Ureaplasma urealyticum/parvum* и *Mycoplasma hominis* к препаратам фторхинолонового ряда, тетрациклинам и макролидам.

Результаты исследования: выявлена высокая частота распространения антибиотикорезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Устойчивыми к действию одного и более антибактериальных препаратов оказались 83,2% выявленных уреаплазм и 10% микоплазм. Установлено, что подавляющее число уреаплазм и микоплазм характеризуется устойчивостью к 1–2-м препаратам (93,2%). Полирезистентные штаммы уреаплазм (устойчивые к 3-м и более препаратам) составили 6,8%. На протяжении всего периода мониторинга фенотипической резистентности уреаплазм наблюдается их высокая устойчивость к препаратам фторхинолонового ряда.

Выводы: с 2014 г. по настоящее время регистрируется рост количества уреаплазм, резистентных к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам. Высокая активность в отношении *Ureaplasma urealyticum/parvum* отмечена у кларитромицина (0,8% резистентных изолятов) и мидекамицина (0,8%). Спектры резистентности уреаплазм по сравнению с микоплазмами характеризовались большим разнообразием, обнаружено более 20 вариантов комбинаций детерминант устойчивости.

Ключевые слова: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum*, воспалительные заболевания уrogenитального тракта, резистентность, фторхинолоны, макролиды, тетрациклины.

Для цитирования: Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 4–7.

ABSTRACT

Evaluation of the prevalence of antibiotic-resistant strains of genital mycoplasmas, isolated in men with inflammatory urogenital diseases

Kolesnikova E.A., Brusnigina N.F., Efimov E.I.

Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after acad. I.N. Blokhina

Aim: of this study is to assess the prevalence of antibiotic-resistant forms of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum/parvum*, isolated from men with inflammatory urogenital diseases, resistant to various groups of antibacterial drugs.

Patients and Methods: the phenotypic resistance of clinical isolates of *Mycoplasma hominis* (80) and *Ureaplasma urealyticum/parvum* (441), isolated from men between 2006 and 2016, was studied. Indication, identification and determination of the antibiogram of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum/parvum* was carried out by the method of serial dilution with the use of differential-diagnostic liquids produced by the Obstetrics and Gynecology Clinic named after N.F. Snegirev of Sechenov University. The resistance of *Ureaplasma urealyticum/parvum* and *Mycoplasma hominis* to fluoroquinolones, tetracyclines and macrolides was studied.

Results: A high incidence of antibiotic-resistant forms of *Ureaplasma urealyticum/parvum* was identified. 83.2% of the detected ureaplasmas and 10% of mycoplasmas were resistant to the action of one or more antibacterial drugs. It was established that the overwhelming majority of ureaplasmas and mycoplasmas were characterized by resistance to 1–2 preparations (93.2%).

We found 6.8% of polyresistant strains of ureaplasmas (resistant to 3 or more drugs). Throughout the monitoring period of the phenotypic resistance of ureaplasma, their high resistance to fluoroquinolone drugs was observed.

Conclusions: from 2014 to the present time the number of ureaplasmas, resistant to tetracyclines and macrolides, has increased. High activity of clarithromycin (0.8% resistant isolates) and midekamycin (0.8%) against *Ureaplasma urealyticum/parvum* was noted. The resistance ranges of ureaplasma were more diverse, as compared to mycoplasma; we found more than 20 variants of the determinants of the stability of combinations.

Key words: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum*, urogenital inflammatory diseases, resistance, fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines.

For citation: Kolesnikova E.A., Brusnigina N.F., Efimov E.I. Evaluation of the prevalence of antibiotic-resistant strains of genital mycoplasmas, isolated in men with inflammatory urogenital diseases //RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 4–7.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема антибиотикорезистентности на сегодняшний день имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности [1]. Инфекции уrogenитального тракта (УГТ), вызванные резистентными штаммами бактерий, в частности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*, характеризуются более тяжелым течением, увеличивающим продолжительность пребывания больного в стационаре, а также требуют применения резервных антибактериальных препаратов [1–3]. Это приводит к росту экономических затрат на лечение, ухудшает прогноз в отношении репродуктивного здоровья пациентов и повышает риск повсеместного распространения резистентных штаммов. В литературе широко освещены негативные последствия для женского репродуктивного здоровья инфекций, ассоциированных с генитальными микоплазмами, но недостаточно информации о влиянии этих бактерий на мужскую фертильность [2–5]. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* входят в большую группу условно-патогенных микроорганизмов, приводящих к бессимптомной бактериоспермии [6]. В настоящее время в протокол обследования пациента с диагнозом «бесплодие» входит исследование на инфицированность генитальными микоплазмами [7]. Длительно персистируя в УГТ, они могут не вызывать никаких клинических проявлений, однако вялотекущее воспаление, распространяясь, ведет к развитию, кроме уретрита, еще и простатита, эпидидимита, орхита [8]. Бесплодие нередко является следствием бессимптомной бактериоспермии и скрытой инфекции УГТ мужчины [6, 9]. В связи с этим крайне важно, с одной стороны, проведение ранней этиологической диагностики воспалительных заболеваний УГТ, а с другой — своевременное назначение эффективного антибактериального лечения до развития необратимых изменений в тканях мужской половой системы.

Цель данной работы: оценка распространенности резистентных форм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта, к различным группам антибактериальных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование фенотипической резистентности к антибактериальным препаратам 441 клинического изолята *Ureaplasma urealyticum/parvum* и 80 — *Mycoplasma hominis*, выделенных у мужчин — пациентов

лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Нижнего Новгорода в период с 2006 по 2016 г. Критериями включения в исследование являлись: обнаружение в этиологически значимых титрах (10^4 КОЕ/мл) *Ureaplasma urealyticum/parvum* и *Mycoplasma hominis*; клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов УГТ у мужчин (уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит) и нарушение функции репродукции (бесплодие); возраст пациентов от 25 до 45 лет. Средний возраст пациентов составил 31,5 года. Материалом для исследования служили соскобы эпителия уретры. Взятие биологического материала осуществлялось уrogenитальными универсальными одноразовыми зондами с ворсовым покрытием. Зонды помещались в пробирки с транспортной средой производства Клиники акушерства и гинекологии им. Н.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Индикацию, идентификацию и определение антибиотикорезистентности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* осуществляли методом серийных разведений с использованием жидких дифференциально-диагностических сред производства Клиники акушерства и гинекологии им. Н.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Изучена устойчивость изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum* к 9 антибактериальным препаратам, наиболее часто применяемым при лечении уrogenитальных инфекций: доксицилину, эритромицину, рокситромицину, офлоксацину, джозамицину, кларитромицину, ципрофлоксацину, азитромицину, мидекамицину и устойчивость изолятов *Mycoplasma hominis* к 7 препаратам: доксицилину, гентамицину, клиндамицину, офлоксацину, джозамицину, ципрофлоксацину, мидекамицину.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statz, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлена высокая частота распространения антибиотикорезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Устойчивыми к действию одного и более антибактериальных препаратов оказались 83,2% выявленных уреаплазм. Чувствительными ко всем препаратам оказались 16,8% штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Подавляющее число уреаплазм характеризовалось устойчивостью к 1–2-м препаратам (93,2%), полирезистентные штаммы (устойчивые к 3-м и более препаратам) составили 6,8%. Анализ многолетней динамики фенотипической резистентности уреаплазм свидетельствует о наметившейся тенденции увеличения частоты выявления устойчивых штаммов (рис. 1).



Рис. 1. Частота выявления устойчивых штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum* у мужчин с воспалительными заболеваниями органов УГТ в период с 2006 по 2016 г.



Рис. 2. Частота выявления полирезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum* у мужчин с воспалительными заболеваниями органов УГТ в период с 2006 по 2016 г.

Показатели частоты выявления полирезистентных штаммов уреоплазм за 11-летний период наблюдения изменялись следующим образом: в 2006 г. отмечены наибольшие показатели частоты (30,7%) выявления полирезистентных штаммов уреоплазм, в последующие годы до 2013 г. наблюдался спад показателей (0–3,1%), в 2014 г. зарегистрирован рост числа штаммов (20%), устойчивых к 3-м и более препаратам, а с 2015 г. наметилась тенденция к их снижению (6,4%) (рис. 2).

Данные ретроспективного анализа фенотипической резистентности клинических изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum*, представленные на рисунке 3, свидетельствуют, что наименее эффективными в отношении уреоплазм, выявленных у мужчин с воспалительными заболеваниями УГТ, оказались препараты фторхинолонового ряда: ципрофлоксацин (95,6% устойчивых культур) и офлоксацин (46,8% устойчивых культур). Высокая активность в отношении *Ureaplasma urealyticum/parvum* отмечена у кларитромицина (0,8% резистентных культур)

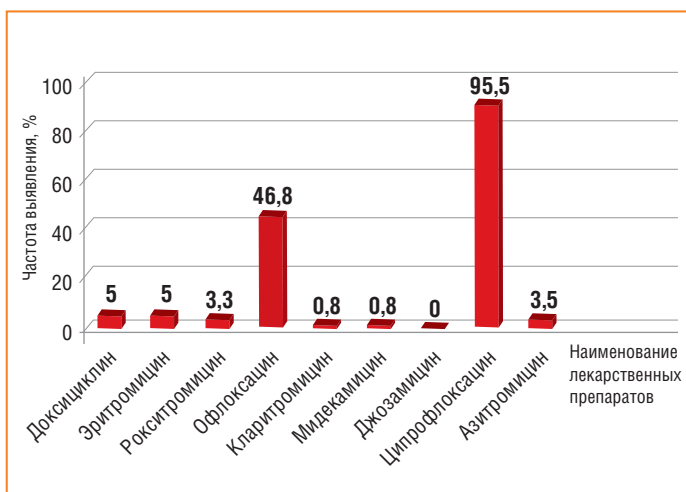


Рис. 3. Ретроспективный анализ фенотипической резистентности *Ureaplasma urealyticum/parvum*, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями органов УГТ в период с 2006 по 2016 г.

и мидекамицина (0,8%). Уреоплазм, резистентных к джозамицину, не было выявлено за весь период наблюдения (2006–2016 гг.) Анализ спектров резистентности уреоплазм показал, что преобладали штаммы *Ureaplasma urealyticum/parvum*, содержащие детерминанты устойчивости к 1–2-м антибактериальным препаратам (более 20 комбинаций).

На протяжении всего периода мониторинга фенотипической резистентности уреоплазм наблюдается их высокая устойчивость к препаратам фторхинолонового ряда. С 2014 г. отмечается рост количества штаммов, резистентных к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам.

В ходе работы показано, что клинические изоляты *Mycoplasma hominis*, обнаруженные у мужчин с воспалительными заболеваниями УГТ, выявлялись реже, чем уреоплазмы, и преимущественно были чувствительными к антибиотикам. При определении их резистентности устойчивые штаммы составили 10%. Анализ структуры резистентности к антибиотикам показал, что устойчивость микоплазм, как правило, наблюдалась к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам. Преобладали формы микоплазм, устойчивые к 1–2-м антибактериальным препаратам. Спектры антибиотикорезистентности *Mycoplasma hominis* были менее разнообразными, чем *Ureaplasma urealyticum/parvum* (менее 10 комбинаций). Следует отметить, что в 2016 г. устойчивых штаммов микоплазм выявлено не было.

Обсуждение

Полученные результаты многолетнего мониторинга резистентности клинических изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum* к различным антибактериальным препаратам, выявившие высокий уровень их устойчивости, совпадают с данными, полученными в других исследованиях [10, 11]. Тенденция к увеличению частоты выявления антибиотикорезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum* объясняется широким распространением данного микроорганизма в общей популяции мужчин

и женщин, а также высоким уровнем генетического полиморфизма, характерного для всех представителей класса *Mollicutes* [3, 12]. Скачкообразные изменения, выявленные при многолетнем (2006–2016 гг.) мониторинге частоты встречаемости полирезистентных штаммов уреоплазм, связаны с ростом информированности специалистов ЛПУ об уровне эффективности различных препаратов и изменением протоколов ведения пациентов с воспалительными заболеваниями УГТ.

Высокий уровень устойчивости уреоплазм к препаратам фторхинолонового ряда на протяжении всего периода наблюдения обусловлен биологическими особенностями строения мембраны бактериальной клетки, способствующими активному эффлюксу антибиотика. Повсеместное использование ципрофлоксацина и офлоксацина в терапии воспалительных заболеваний органов УГТ приводит к накоплению большого количества резистентных штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Полученные нами результаты согласуются с данными, опубликованными зарубежными исследователями, в которых показано, что 53–86% обнаруженных уреоплазм характеризуются резистентностью к фторхинолонам [13]. Однако ряд авторов отмечают более низкие показатели резистентности уреоплазм к фторхинолонам. Так, по данным В.В. Байтякова и соавт., частота выявления устойчивых штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum* у жителей Республики Мордовия к препаратам фторхинолонового ряда составила 26,1% [11]. Такие различия в показателях частоты выявления фторхинолон-резистентных штаммов уреоплазм, возможно, связаны с территориальными особенностями применяемых препаратов для лечения урогенитальных инфекций и выборкой пациентов, включенных в исследования.

На сегодняшний день препаратами выбора в терапии инфекций, ассоциированных с генитальными микоплазмами, являются тетрациклины и макролиды. Их широкое и не всегда обоснованное использование привело к появлению устойчивых форм уреоплазм и микоплазм. В ходе нашего исследования установлена высокая эффективность препаратов тетрациклинового ряда и макролидов в отношении штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum*, тогда как зарубежные исследователи приводят и другие данные. В частности, в Греции от 6 до 33% уреоплазм резистентны к макролидам, 4,5% — к тетрациклинам [14]. Китайские исследователи отмечают снижение показателей устойчивости к эритромицину с 63,9% в 2000 г. до 20% в 2006 г. [15]. Необходимо отметить, что данные о спектрах антибиотикорезистентности микоплазм, полученные в ходе наших исследований, согласуются с результатами отечественных и зарубежных авторов [11–14]. Высокий уровень чувствительности штаммов *Mycoplasma hominis* к антибиотикам, по-видимому, обусловлен биологическими свойствами микоплазм и особенностями проницаемости их клеточной мембраны. Многолетний анализ резистентности микоплазм свидетельствует о том, что все 7 препаратов могут быть использованы при лечении воспалительных заболеваний органов УГТ.

Изучение фенотипической резистентности и генетических механизмов формирования устойчивости открывают новые перспективы в разработке рациональной стратегии антибиотикотерапии заболеваний, обусловленных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*.

Выводы

1. Многолетний (2006–2016 гг.) мониторинг антибиотикорезистентности генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями органов урогенитального тракта, позволил выявить высокую частоту распространения антибиотикорезистентных форм. 83,2% *Ureaplasma urealyticum/parvum* и 10% *Mycoplasma hominis* оказались устойчивыми к действию одного и более антибактериальных препаратов.
2. Показано, что частота обнаружения полирезистентных штаммов уреоплазм варьировала в течение всего периода наблюдений. С 2015 г. наметилась тенденция к снижению данного показателя.
3. Установлено, что наименее эффективными антибактериальными препаратами в отношении изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum* оказались препараты фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин и офлоксацин).
4. Выявлено, что спектры резистентности уреоплазм по сравнению с микоплазмами характеризовались большим разнообразием, определено более 20 комбинаций детерминант устойчивости.

Литература

1. Козлов Р.С. Проблема антимикробной резистентности является угрозой национальной безопасности // Фарматека. 2008. № 4. С.158. <https://lib.medvestnik.ru/articles/R-S-Kozlov-Problema-antimikrobnai-rezistentnosti-yavlyaetsya-ugrozoi-nacionalnoi-bezopasnosti.html> [Kozlov R.S. Problema antimikrobnaj rezistentnosti yavlyaetsya ugrozoi nacional'noj bezopasnosti // Farmateka. 2008. № 4. S.158. <https://lib.medvestnik.ru/articles/R-S-Kozlov-Problema-antimikrobnai-rezistentnosti-yavlyaetsya-ugrozoi-nacionalnoi-bezopasnosti.html> (in Russian)].
2. Летяева О.И. Вопросы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазменной инфекцией, у женщин репродуктивного возраста // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012. № 4. С.30–37 [Letyaeva O.I. Voprosy antibakterial'noj terapii vospalitel'nyh zabolevanij urogenital'nogo trakta, associirovannyh s mikoplazmennoj infekciej, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta // Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2012. № 4. S.30–37 (in Russian)].
3. Рахматулина М.Р., Кириченко С.В., Современные представления о генетической вариабельности генитальных микоплазм и их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 3. С.17–25 [Rahmatulina M.R., Kirichenko S.V., Sovremennye predstavleniya o geneticheskoj variabel'nosti genital'nyh mikoplazm i ih roli v razvitii vospalitel'nyh zabolevanij mocheполовой системы // Vestnik dermatologii i venerologii. 2013. № 3. S.17–25 (in Russian)].
4. Фофанова И.Ю., Прилепская И.Ю. Современные представления об урогенитальной микоплазменной инфекции // Гинекология. 2014. № 16 (2). С.4–8 [Fofanova I.Yu., Prilepskaya I.Yu. Sovremennye predstavleniya ob urogenital'noj mikoplazmennoj infekcii // Ginekologiya. 2014. № 16 (2). S.4–8 (in Russian)].
5. Janier M. et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study // Sex Transm Dis. 1995. Vol. 22. P. 244–252.
6. Черешнев В.А. и др. Морфо-функциональные изменения сперматозоидов при урогенитальной инфекции // Вестник уральской медицинской академической науки. 2013. № 2. С.88–92 [Chereshnev V.A. i dr. Morfo-funkcional'nye izmeneniya spermatozoidov pri urogenital'noj infekcii // Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2013. № 2. S.88–92 (in Russian)].
7. Anthony N.I., Detti L., Puscheck E.E., Yelian F.D. The prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea* infections, and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation // J Assist Reprod Genet. 2008 January. Vol. 25 (1). P.43–46.
8. Gdoura R., Kchaou W., Ammar-Keskes L. et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* in Semen and First Void Urine Specimens of Asymptomatic Male Partners of Infertile Couples // J. of Andrology. March/April 2008. Vol. 29 (2).
9. Lackey P. C., Ennis D. M., Cassell G. H. et al. The etiology of nongonococcal urethritis [abstract 238] // Clin Infect Dis. 1995. Vol. 21. P.759–759.
10. Херувимова Е.С., Артюхов В.Г., Резван С.Г. Изучение уровня чувствительности урогенитальных микоплазм к действию антибактериальных препаратов различной природы // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2010. Vol. 2. P.15–119 [Heruvimova E.S., Artyuhov V.G., Rezvan S.G. Izuchenie urovnya chuvstvitel'nosti urogenital'nyh mikoplazm k dejstviyu antibakterial'nyh preparatov razlichnoj prirody // Vestnik VGU. Seriya: Himiya, Biologiya, Farmaciya. 2010. Vol. 2. P.15–119 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>