На правах рукописи

РОМАНОВА ИРИНА ВИКТОРОВНА

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

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в отделе научно-прикладных методов исследования

Научные руководители:

Жукова Ольга Валентиновна - доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»

Гущин Александр Евгеньевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»

Официальные оппоненты:

Хрянин Алексей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Уфимцева Марина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской и клинической работе ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерство здравоохранения Свердловской области

Защита диссертации состоится «01» марта в часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.10 на базе РНИМУ им. Н.И.Пирогова, по адресу: Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского Национального Исследовательского Медицинский Университета им. Н.И. Пирогова на сайте http:// https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Disser/10/d_romanova_iv.pdf Автореферат разослан "____"_____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 208.072.10:

Доктор медицинских наук, профессор Шарова Н.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования

Mycoplasma genitalium относится к инфекциям, передаваемым половым путем, и может приводить к таким осложнениям как ВЗОМТ, трубное бесплодие, эпидидимит, приобретенный половым путем реактивный артрит [Jensen J.S et al. 2016].

Отличительной чертой *M. genitalium* является способность к быстрому формированию мутаций устойчивости к антибактериальным препаратам, используемым для элиминации возбудителя, при этом неэффективность лечения *M. genitalium*-инфекции может быть обусловлена как инфицированием мутантными штаммами, так и формированием мутаций в процессе терапии. [Taylor-Robinson D. et al. 2013].

Для лечения *M. genitalium*-инфекции традиционно использовались 3 группы антибактериальных препаратов – тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. В процессе изучения эффективности препаратов, достаточно быстро было выявлено снижение ответа *M. genitalium* к доксициклину, что в сочетании с отсутствием научных данных о механизмах устойчивости доксициклина, привело к его исключению из ведущих международных рекомендаций по лечению *M. genitalium*-инфекции. Чувствительность *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам, их широкое применение и возможность изучения механизмов резистентности *M. genitalium* к препаратам данных групп, сделало данную область исследований предметом изучения последних лет. [Deguchi T. et al. 2001].

Установлено, что устойчивость к антибактериальным препаратам из группы макролидов у *M. genitalium* связана с нуклеотидными заменами в V домене гена 23S рРНК в позициях A2058, A2059, C2038 и A2062 (*E. coli*). Изучение нуклеотидной последовательности в данном регионе генома возбудителя позволяет выявлять микроорганизмы, устойчивые к препаратам группы макролидов. [Lau A. et al. 2015].

Механизм действия фторхинолонов связан с их ингибирующим воздействием на ДНК-гиразу (состоящую из двух GyrA и двух GyrB субъединиц), и топоизомеразу IV (состоящую из двух ParC и двух ParE субъединиц). Мутации в генах gyrA, gyrB, parC и parE обуславливают формирование резистентности возбудителя к действию препаратов группы фторхинолонов. [Couldwell DL. et al. 2013].

Степень разработанности темы исследования

M. genitalium является абсолютным патогеном, вызывающим развитие патологических процессов органов мочеполовой системы, поэтому обнаружение данного микроорганизма является показанием для назначения этиотропной терапии. Формирование и повсеместное распространение мутантных штаммов *M. genitalium*

является в настоящее время общемировой проблемой. Увеличение уровня устойчивости *M. genitalium* происходит ежегодно во всех странах мира. В частности, доля мутантных штаммов во Франции составляла 13.2% с ежегодным приростом на 10 – 15,4% [Chrisment D. et al, 2012]; в Австралии - 31% [Bissessor M. et al, 2015] с увеличением до 63,6% [Trembizki E. et al, 2017]; в Сингапуре – 25% [Barkham T. et al, 2017]. Мутации устойчивости к макролидам чаще встречаются в Европейских странах, в то время как резистентность к фторхинолонам характерна для стран Тихоокеанского региона.

Метод одномоментного выявления *M. genitalium* и определения наличия мутаций устойчивости к макролидам и фторхинолонам может способствовать снижению случаев нерациональной антибиотикотерапии и тем самым предотвратить формирование новых резистентных штаммов.

Анализ данных литературы показывает, что степень разработанности проблемы оказалась недостаточной в следующем:

- В Московском регионе, как и в Российской Федерации в целом, отсутствуют целенаправленные широкомасштабные научные исследования, посвященные оценке распространенности и типа мутаций устойчивости *M. genitalium*, в сопоставлении с характером клинических проявлений и изучением эффективности лечения антибактериальными препаратами различных фармакологических групп.

- Не изучена частота выявления *M. genitalium*-инфекции среди пациентов дерматовенерологического профиля московского региона.

- Не изучены особенности клинических проявлений *M. genitalium*-инфекции, обусловленной мутантными штаммами в сопоставлении с симптомами заболевания, обусловленного не мутантными штаммами возбудителя,

- Требует совершенствования современный алгоритм ведения пациентов с *M. genitalium*-инфекции с учетом результатов изучения частоты и характера мутаций, определяющих резистентность возбудителя к антибиотикам.

Цель исследования

Проведение мониторинга распространенности и типа мутаций *M. genitalium,* определяющих резистентность к антибиотикам, в московском регионе и разработка алгоритма ведения пациентов с учетом полученных данных

Задачи исследования

1) Провести сравнительный анализ частоты выявления *M. genitalium* в сопоставлении с другими невирусными возбудителями ИППП среди пациентов дерматовенерологического профиля московского региона за период 2015-2018 гг.

2) Изучить распространенность и характер мутаций, определяющих резистентность штаммов *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам, с помощью молекулярно-биологических методов исследования среди пациентов Московского региона за период 2014-2018 гг.

3) Охарактеризовать клиническую картину *M. genitalium*-инфекции, в том числе вызванной мутантными и «дикими» штаммами возбудителя.

4) Провести анализ практики лечения *M. genitalium*-инфекции в учреждениях дерматовенерологического профиля московского региона.

5) Разработать протокол ведения больных *M. genitalium*-инфекцией с учетом результатов исследования возбудителя на наличие мутаций устойчивости к антибактериальным препаратам.

Научная новизна исследования

- Установлено, что в московском регионе в структуре невирусных ИППП на протяжении 2015 – 2018 гг частота выявления *M. genitalium*-инфекции составляет 3,7% - 6,5%, что сопоставимо с заболеваемостью гонококковой инфекцией (4,3 - 6,6 %). Полученные данные свидетельствуют о необходимости организации статистического учета *M. genitalium*-инфекции.
- Впервые в результате мониторинга распространения мутантных штаммов *M. genitalium,* циркулирующих в московском регионе, установлено, что частота клинических изолятов, резистентных к макролидам и фторхинолонам, составила 7,6% и 9,8% в 2014-2018 гг соответственно. При этом, за указанный период наблюдения отмечено увеличение числа мутаций *M. genitalium*, ассоциированных с резистентностью к макролидам, в 2,6 раза, к фторхинолонам – в 1,9 раза.
- Описаны генетические детерминанты и мутации, определяющие резистентность штаммов *M. genitalium* к макролидам и фтохинолонам у пациентов московского региона. Наиболее частыми мутации к макролидам локализовались в позициях A2058 (37,5%) и A2059 (50%), к фторхинолонам - позициях G248 (38,1%) и G259 (49,2%).
- В результате сравнительной оценки клинических проявлений *M. genitalium*-инфекции, обусловленной мутантными и «дикими» (без мутаций) штаммами *M. genitalium* установлено субъективно асимптомное течение заболевания у 51,7% и 52,9% мужчин соответственно. У женщин с мутантными штаммами *M. genitalium* отмечалось субъективно асимптомное течение заболевания в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с «дикими» штаммами (53,8% и 39,6 % соответственно).

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

Сравнительная оценка клинических проявлений *M. genitalium*-инфекции, вызванной мутантными и «дикими» (без мутаций) штаммами *M. genitalium* позволила охарактеризовать особенности клинической картины пациентов данных групп.

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

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

Методология и методы исследования

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

Для выполнения клинического раздела исследования была разработана Анкета врача и Анкета пациента с целью получения анамнестических данных, результатов клинико-лабораторного обследования и их статистической обработки. Полученный биологический материал первично тестировался с помощью ПЦР в МНПЦДК ДЗМ. Далее образцы исследовались ретроспективно с помощью ПЦР (набор реагентов для выявления ДНК *M.genitalium* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоросцентной детекцией «АмплиСенс *Mycoplasma genitalium-FL*» по ТУ 9398-042-01897593-2009 № ФСР 2007/00580) с

количественной оценкой содержания микроорганизмов: секвенирование домена V23S rRNA *M.genitalium*, пиросеквенирование М.*genitalium* к антибактериальным препаратам, определение генетических мутаций, ассоциированных с резистентностью *M.genitalium* к антибактериальным препаратам (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS OfficeExcel 2010, с использованием критерия Хи-квадрат.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. *M.genitalium*-инфекция занимает значимое место в структуре заболеваемости невирусных ИППП, что обосновывает необходимость разработки эпидемиологической формы статистического учета *M.genitalium*- инфекции в Московском регионе для оценки ее места среди других невирусных ИППП.

2. Проблема антибиотикорезистентности *M.genitalium* является одной из ключевых в настоящее время. Оценка частоты и характера мутантных штаммов *M.genitalium* в Московском регионе продемонстрировала увеличение числа штаммов *M.genitalium,* резистентных к макролидам с 6,02% до 15,69%, к фторхинолонам - с 7,14% до 13,73% за период с 2014 по 2018 г, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейшего мониторинга распространения антибиотикорезистетности возбудителя.

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

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

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

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

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

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

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

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

Внедрение результатов работы

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

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования: перечень этапов и содержание работ

После определения цели и поставленных задач исследование было разделено на несколько частей. Для первой части работы в течение 2014-2018 гг собирали клинические образцы *M.genitalium* пациентов из филиалов Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ (МНПЦДК ДЗМ). Исследования на наличие мутаций устойчивости *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам проводилось в ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии. После чего полученные данные обрабатывались и анализировались. Вторая часть исследования посвящена ретроспективному анализу клинических данных амбулаторных карт пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Проведена сравнительная оценка клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции у пациентов с «дикими» и мутантными штаммами возбудителя. В третьей части работы разработана Анкета врача позволяющая оценить практику ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией в Московском регионе. Проведено анкетирование 69 специалистов, позволяющее оценить современную тактику ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией и осведомленность врачей о текущей проблеме антибиотикорезистентности *M.genitalium.* Четвертая часть исследования была посвящена оценке места *M.genitalium*-инфекции в структуре ИППП в Московском регионе. На основании полученных и обобщенных данных разрабатывались методические рекомендации по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией.

Объект исследования.

Объектом настоящего исследования являются 645 изолятов *M.genitalium*-инфекции и клинические данные 454 первичных пациентов с *M.genitalium*-инфекцией. Сбор материала проводился в течение 2014-2018 годов. Возраст пациентов составлял от 18 до 75 лет.

Всего исследовано на наличие мутаций 645 изолятов *M.genitalium, из которых* 548 (85%) принадлежали мужчинам и 97 (15%) - женщинам. Из 645 исследованных штаммов *M.genitalium* было выделено 48 (48/645=7,4%) изолятов, содержащих мутации устойчивости к препаратам из группы макролидов; 63 (63/645=9,8%) образца содержали

мутации к фторхинолонам. В ходе исследования выявлены штаммы *M.genitalium,* содержащие одновременно мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам. Количество таких мутантных изолятов за весь период наблюдения составило 13 (13/645=2%).

Ретроспективному анализу подверглись анамнестические и клинические данные 454 первичных пациентов с *M. genitalium*-инфекцией, при этом у 371 (81,7%) пациента установлен «дикий» (без мутаций) тип *M.genitalium* **(1 группа**) и у 83 пациентов (22,3%) выявлены мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам **(2 группа).** Распределение пациентов по полу в указанных группах представлено в Таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с *M. genitalium*-инфекцией по полу

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

Методы исследования

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

Проведен ретроспективный научный анализ анамнестических и клинических данных 454 пациентов с *M.genitalium*-инфекцией с оценкой эффективности лечения, назначенного до проведения исследований наличия и характера мутаций возбудителя.

Выявление *M.genitalium* проводили с помощью теста ПЦР. Набор реагентов для выявления ДНК *M.genitalium* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоросцентной детекцией «АмплиСенс

Mycoplasma genitalium-FL» (производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, № ФСР 2007/00580). Исследованию на *M. genitalium* подвергали биологический материал у женщин из влагалища, у мужчин – из уретры. Полученные образцы в транспортной среде хранились в холодильнике при температуре +2 - +8°С в течение 48 часов, при необходимости замораживались при температуре -20°С. Для определения мутаций устойчивости к макролидам и фторхинолонам выделенную ДНК *M.genitalium* повторно амплифицировали с праймерами к фрагменту V домена 23S рДНК и к QRDR («региону, определяющему устойчивость к хинолонам») гена *ParC*. Последующее определение нуклеотидной последовательности продуктов амплификации проводили методом секвенирования по Сенгеру.

Статистический метод. Тестирование статистических гипотез о случайном распределении номинативных переменных между обследуемыми группами проводилось с использованием критерия Хи-квадрат и при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ проводился попарный анализ межгрупповых различий генеральных (популяционных) долей каждой категории соответствующей переменной с помощью z-критерия для качественных данных (после проверки допущений) с поправкой альфа-ошибки на множественные сравнения. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS OfficeExcel 2010.

Результаты изучения частоты выявления M.genitalium в сопоставлении с другими невирусными ИППП

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

Таблица 2.

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

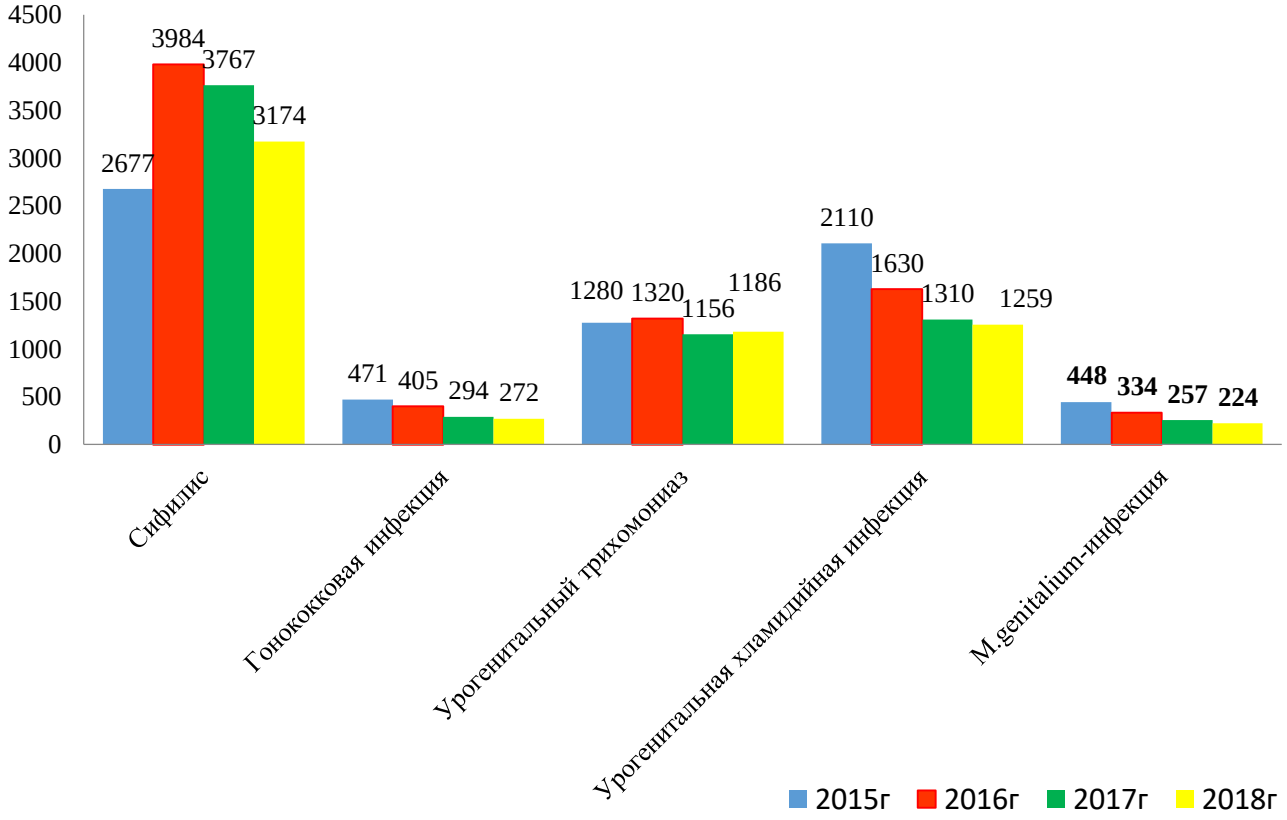
Год	Проведено исследований	Выявлено *Mycoplasma genitalium*
2015	19614	448 (2,3 %)
2016	17778	334 (2,3 %)
2017	14763	257 (1, 7 %)
2018	15787	224 (1, 4 %)
Всего	67942	1263 (1,9 %)

Полученных данных свидетельствуют о том, что частота выявления *M.genitalium*-инфекции среди пациентов МНПЦДК ДЗМ составила 1,9 % за период 2015 – 2018 гг.

Для сопоставлении частоты выявления *M.genitalium* с другими невирусными возбудителями ИППП в московском регионе проведен анализ статистических данных о заболеваемости сифилисом, гонококковой инфекцией, урогенитальным трихомониазом, урогенитальной хламидийной инфекцией и *M.genitalium*-инфекцией за 2015-2018 гг (Диаграмма 1).

Диаграмма 1

Распространенность *M.genitalium*- инфекции среди других невирусных ИППП



Как следует из Диаграммы 1, *M.genitalium*-инфекция занимает значимое место в структуре заболеваемости невирусными инфекциями, передаваемыми половым путем. Так, по результатам статистического анализа заболеваемости ИППП в городе Москве (данные МНПЦДК ДЗМ), в 2015 году на долю *M.genitalium*-инфекции пришлось 6,5% случаев из общего числа 6986 случаев вновь зарегистрированных заболеваний (для сравнения: сифилис – 38,3%, гонококковая инфекция – 6,7%, трихомониаз – 18,3%, хламидийная инфекция – 30,2%); в 2016 году– 4,4% из общего числа 7673 случаев бактериальных ИППП (сифилис – 51,9%, гонококковая инфекция – 5,3%, урогенитальный трихомониаз – 17,2%, урогенитальная хламидийная инфекция – 21,2%); в 2017 году - 3,9% из 6784 случаев ИППП (сифилис – 55,5%, гонококковая инфекция – 4,3%, урогенитальный

трихомониаз – 17,0%, урогенитальная хламидийная инфекция – 19,3%); в 2018 году – 3,7% из 6115 случаев ИППП (сифилис – 51,9%, гонококковая инфекция – 4,4%, урогенитальный трихомониаз – 19,4%, урогенитальная хламидийная инфекция – 20,6%). Проведенный анализ показал, что заболеваемость *M.genitalium* -инфекцией за период 2015-2018 гг (3,7%-6,5%) была сопоставима с заболеваемостью гонококковой инфекцией (4,3%-6,6%), что свидетельствует о необходимости организации статистического учета *M.genitalium*-инфекции.

Результаты изучения распространенности и характера мутаций M.genitalium

Распространенность и характер мутаций *M.genitalium* за период 2014-2018 года представлен в московском регионе в Таблице 3.

Таблица 3

Распространенность и характер мутаций *M. genitalium*

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

A247C	1		3		0		0		
G248T	4		3		2		2		
G248A	3		2		7		1		
T249C	0		0		1		0		
T250C	1		0		0		1		
G259T	2		2		5		1		
G259A	7		3		9		2		
A260G	1		0		0		0		
Мультирезистентность									13
A2058G+G259A	1	0,38	0	0,00	5	2,63	1	1,96	
A2059G+G248T	0	0,00	1	0,72	1	0,53	0	0,00	
A2059G+G259A	1	0,38	0	0,00	1	0,53	0	0,00	
A2058G+G248A	0	0,00	0	0,00	1	0,53	0	0,00	
A2062T + G259T	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
A2059G+A247C	1	0,38	0	0,00	0	0,00	0	0,00	

Мутации *M.genitalium*, ассоциированные с развитием резистентности к макролидам. За весь период наблюдения установлено, что количество «диких» штаммов составило 597 (597/645=92,6%); количество мутантных штаммов 48 (48/645=7,4%).

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

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

Мутации *M.genitalium*, ассоциированные с развитием резистентности к фторхинолонам. Количество «диких» штаммов составило 582 (582/645=90,2%); количество мутантных штаммов - 63 (63/645=9,8%).

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

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

В ходе исследования выявлены штаммы *M.genitalium*, содержащие одновременно мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам. Количество таких мутантных изолятов за весь период наблюдения составило 13 (13/645=2%). Типы мутаций в мультирезистентных штаммах распределялись следующим образом: позиции A2058G+G259A – 7 образцов (7/13=53,9%); позиции A2059G+G248T – 2 образца (2/13=15,4%); позиции A2059G+G259A – 2 образца (2/13=15,4%); позиции A2058G+G248A – 1 образец (1/13=7,7%); позиции A2059G+A247C – 1 образец (1/13=7,7%). Таким образом, наиболее частыми были мутации в позициях A2058G+G259A (53,9%); мутации в других позициях встречались значительно реже.

Анализ результатов исследования образцов, собранных в течение 4-х разных временных периодов показал, что в 1-й период сбора образцов ДНК *M. genitalium* (2014-2015 годы) мутации, ассоциированные с резистентностью *M. genitalium* к макролидам, регистрировались в 6,02% образцов; во 2-й период (2016 год) – в 6,52% образцов; в 3-й период (2017 год) – в 7,89% образцов; в 4 период (2018 год) – в 15,69% образцов. **То есть,**

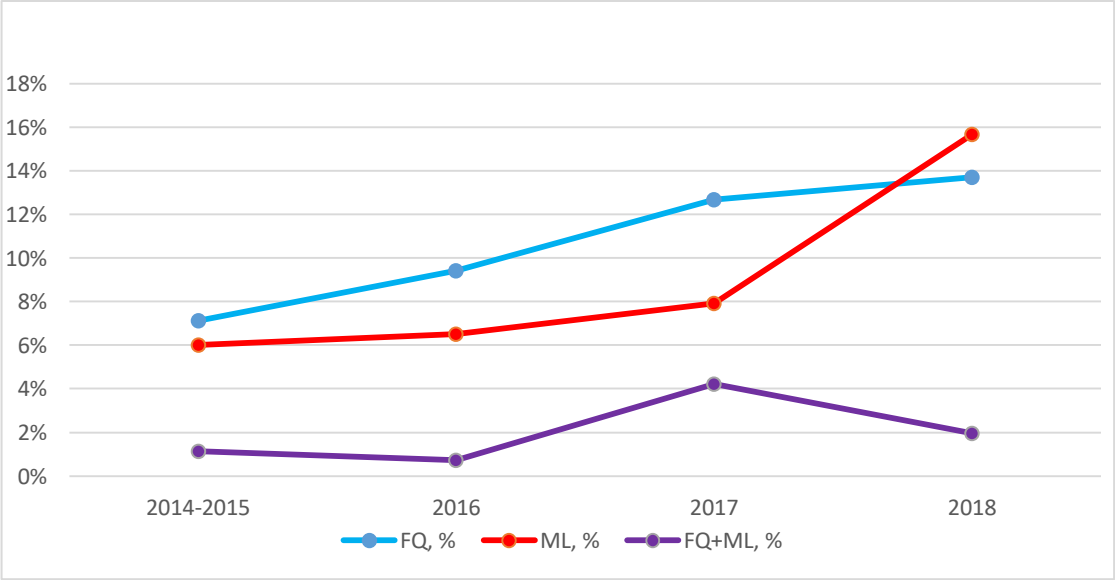
в сравнении с 1-м периодом, к 4-му периоду наблюдения частота мутантных штаммов *M. genitalium* к макролидам увеличилась в 2,6 раза.

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

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

Диаграмма 2

Распространенность мутаций устойчивости к антибиотикам у *M.genitalium*



Таким образом, на основании полученных данных, установлен рост уровня мутантных штаммов *M.genitalium* в московском регионе в течение 2014-2018 годов, что подчеркивает необходимость проведения дальнейшего мониторинга распространения антибиотикорезистентности с целью коррекции тактики ведения пациентов с *M.genitalium*-инфекцией для предотвращения формирования новых мутаций устойчивости.

Клиническая характеристика M.genitalium-инфекции

Проанализированы анамнестические и клинические данные 454 первичных пациентов с *M.genitalium*-инфекцией: 393 (86,6%) мужчины, 61 (14,4%) женщина. Соотношение мужчины: женщины = 6,4 : 1. Анализ гендерного распределения пациентов

показал, что большинство мужчин относились к возрастной группе 26-30 лет (25,5%), большинство женщин – 21-25 лет (37,7%).

Мужчины в 1,5 раза чаще, чем женщины обращались за медицинской помощью с жалобами, что подтверждено статистическим методом и согласуется с данными других авторов [Jensen J.S et al. 2016]. Мужчины и женщины при обращении за медицинской помощью, чаще всего предъявляли жалобы на дизурию, выделения из мочеполовых органов или их комбинацию. Частота данных (основных) субъективных симптомов у мужчин и женщин существенно не отличалась и составила соответственно, 51,5 и 48,9%.

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

Согласно результатам изучения анамнеза 23,3% мужчин получали лечение препаратами из группы макролидов и 40% - из группы фторхинолонов; у 25% женщин в анамнезе имелись указания на применение фторхинолонов, что могло явиться причиной формирования мутаций устойчивости *M.genitalium* у данных пациентов.

Объективные кинические симптомы *M.genitalium*-инфекции имели место у 48,1% мужчин и у 57,4% женщин. Среди пациентов обоего пола превалировала моно-инфекция *M.genitalium* (85,5% мужчин и 68,9% женщин). У мужчин с наличием клинических симптомов заболевания преобладала моно-инфекция *M.genitalium* (81%), в то время как у женщин – микст-инфекция (51,4%). Комбинация *M.genitalium-инфекции* с другими заболеваниями представлена в Таблице 4.

Таблица 4

Комбинация *M.genitalium*-инфекции с другими заболеваниями

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

вульвовагинит		
Генитальный герпес	2 (5,6%)	0
Генитальный герпес+ Хламидийная инфекция	1 (2,8%)	0

У мужчин при моно-инфекции *M.genitalium* в 45,8% случаев определялись скудные и у 40,8% - умеренные уретральные выделения слизисто-гнойного характера (58,3%); при микст-инфекции – умеренные (55,6%) слизисто-гнойные (72,2%) уретральные выделения.

Моно-инфекция *M.genitalium* у всех женщин была представлена симптомами цервицита. Микст-инфекция чаще (44,4%) характеризовалась комбинацией симптомов цервицита и кандидозного вагинита или бактериального вагиноза.

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

Результаты сравнительной оценки клинических проявлений M.genitalium-инфекции у пациентов с мутантными штаммами и без мутаций

Среди 454 первичных больных *M. genitalium*-инфекцией у 371 (81,7%) пациента обнаружены «дикие» (без мутаций) штаммы *M.genitalium* (**1 группа)** и у 83 (22,3%) выявлены мутации устойчивости к макролидам и фторхинолонам (**2 группа**). В обеих группах превалировали мужчины (87,1% и 84,3% соответственно).

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

Объективные клинические симптомы *M. genitalium*-инфекцией изолированно или в различных сочетаниях были обнаружены у 156 (48,3%) мужчин 1-ой и 33 (47,1%) - 2-й группы. При физикальном обследовании у пациентов 1 группы выявлены гиперемия наружного отверстия уретры и уретральные выделения - 54 (34,6%), в то время как у мужчин 2 группы - превалировали уретральные выделения – 14 (42,4%).

У мужчин 1 группы обильные уретральные выделения встречались в 3,8 раза (14,3/3,8) чаще, чем у пациентов 2 группы, что подтверждено статистически. В характере уретральных выделений установлено преобладание у пациентов 1 группы гнойных выделений, которые отсутствовали у больных 2 группы.

Таким образом**, у мужчин *с мутантными штаммами и без мутаций*** не выявлено достоверных различий в причинах обращения, характере субъективных симптомов (жалоб), наличии объективных клинических проявлений *M.genitalium*- инфекции.

Женщины 1 группы чаще обращались в клинику с жалобами (54,2%) по сравнению с женщинами 2 группы, где преобладало профилактическое обследование (38,5%). Как половые партнеры больных *M.genitalium*-инфекцией обследовано 6,4% женщин 1 группы и 23,1% - пациенток 2 группы; 14,6% и 7,7% женщин 1 и 2 группы соответственно были направлены на консультацию гинекологом. Женщины 1 группы значительно чаще по сравнению с пациентками 2 группы предъявляли жалобы на влагалищные выделения: 39,6% и 0% соответственно. Дизурию и дискомфорт в области органов мочеполовой системы отмечали соответственно 6,3% и 2% женщин 1 группы и 7,7% и 0% женщин 2 группы соответственно. В общем частота субъективных проявлений (влагалищных выделений, дизурии и дискомфорта в области органов мочеполовой системы) в 1 и 2 группах женщин составила 47,9% и 7,7% соответственно, (т.е. превышала в 6,2 раза).

Объективные клинические признаки (симптомы цервицита, вагинита, высыпания) *M.genitalium*-инфекции были выявлены у 29 (60,4%) женщин 1 и у 6 (46,2%) - 2 группы. Среди пациенток обеих групп с наличием объективных клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции установлено преобладание симптомов цервицита (44,8 и 83,3% соответственно), то есть в 1,9 раз чаще у женщин с мутациями *M.genitalium.* Асимптомное течение заболевания соответственно зарегистрировано у 39,6% пациенток 1 группы и 53,8% - 2, то есть у женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* в 1,4 раза чаще, чем у женщин с «дикими» штаммами.

Основными клиническими проявлениями цервицита у женщин обеих групп являлись: гиперемия слизистой оболочки шейки матки и слизисто-гнойные выделения из цервикального канала (45,8% и 80% в первой и второй группах соответственно). Боли внизу живота, диспареуния, метроррагии, болезненные тракции при пальпации шейки матки зафиксированы только у пациенток 1 группы. Возможно, это связано с малочисленностью 2 второй группы женщин (n=5).

Таким образом, **женщины с мутантными штаммами *M.genitalium* в отличие от пациенток с «дикими» изолятами**, чаще обращались за медицинской помощью с целью

профилактического обследования (38,5%) и в качестве половых партнеров мужчин с *M.genitalium*-инфекцией (23,1%). Асимптомное течение заболевания *M.genitalium*-инфекции, вызванной мутантными штаммами (в 1,4 раза чаще, чем пациентки с «дикими» штаммами), может приводить к развитию тяжелых нарушений репродуктивной системы, что указывает на важное значение определения мутаций *M.genitalium* при первичном обследовании женщин.

Результаты анализа клинической тактики ведения пациентов с M.genitalium-инфекцией

Проведен анализ результатов анкетирования 69 врачей, стаж которых составлял от 2 до 37 лет: у 15 из 69 (22%) - менее 10 лет; у 26 из 69 (38%) - от 10 до 20 лет; у 17 из 69 (24%) - от 20 до 30 лет; у 11 из 69 (16%) - более 30 лет.

Установлен ряд несоответствий современным научным данным в практике ведения больных *M.genitalium*-инфекцией среди дерматовенерологов московского региона, что обусловливает необходимость разработки регионального протокола диагностики и лечения данного заболевания. В качестве препаратов первой линии для лечения больных *M.genitalium*- инфекцией большинство врачей (36 из 69; 52%) назначают доксициклин по 100 мг х 2р/д – 10 дней, эффективность которого по данным международных исследований не превышает 30% [Jensen J.S. et al. 2016]. Также используют в своей практике препараты, в показаниях к которым не указана *M.genitalium*-инфекция (офлоксацин, левофлоксацин, рокситромицин, кларитромицин). Перечисленные факторы свидетельствуют о необходимости разработки Клинических рекомендаций по ведению больных *M.genitalium*-инфекцией, базирующиеся на результатах качественных международных и отечественных научных исследований.

Результаты разработки протокола ведения больных M.genitalium-инфекцией

Разработаны и утверждены ДЗМ Методические рекомендации (№98) по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией.

Методические рекомендации состоят из 20 разделов, в которых на основании практических и научных данных представлена характеристика *M. genitalium*-инфекции, современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. При составлении рекомендаций использовались результаты собственных научных исследований с учетом международных и отечественных клинические руководств по проблеме *M. genitalium*-инфекции.

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

В ходе проведенного исследования было установлено, что в Московском регионе число мутации устойчивости *M. genitalium* к препаратам из группы фторхинолонов выше по сравнению с представителями группы макролидов (9,8% и 7,4% соответственно). Исходя из полученных данных макролиды (азитромицин, джозамицин) были рекомендованы в качестве препаратов 1 линии терапии *M. genitalium*-инфекции, при неэффективности которых (наличие мутаций устойчивости), следует назначать фторхинолоны (моксифлоксацин). Поскольку уровень эффективности доксициклина в отношении *M. genitalium*-инфекции по результатам настоящего исследования составляет 39,2% у мужчин и 27,9% у женщин, а по международным данным - 30% [Jensen J.S. et al.,2016], данный препарат возможно использовать только при неэффективности лечения препаратами 1 и 2 линии.

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. При сравнительной оценке клинических проявлений *M.genitalium*-инфекции, вызванной «дикими» и мутантными штаммами возбудителя у мужчин, установлено превалирование асимптомного течения заболевания (51,7 и 52,9% соответственно). У женщин с мутантными штаммами *M.genitalium* асимптомное течение заболевания отмечалось в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с «дикими» штаммами (53,8 и 39,6% соответственно); вместе с тем объективные признаки цервицита у пациенток с мутантными штаммами *M.genitalium* встречались в 1,9 раза чаще по сравнению с женщинами с «дикими» штаммами (83,3 и 44,8% соответственно).

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кисина В.И., **Романова И.В**., Шишкова М.В.Современный взгляд на *M.genitalium*-инфекцию // Сб. статей Межрегиональной науч.-практ.конф. «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии. - М. 26-27 мая. -2016. – С.25-28

2. Кисина В.И., Гущин А.Е., Жукова О.В., **Романова И.В**. Совершенствование ведения больных инфекцией *M.genitalium* с учетом результатов изучения генетических маркеров антибиотикорезистентности // Тез. 1Х Международного форума дерматовенерологов и косметологов. - М., 16-18 марта 2016. - С.75

3. Кисина В.И., Жукова О.В., **Романова И.В**. и др. Частота и спектр мутаций *M.genitalium* в сопоставлении с характером клинических проявлений заболевания // Тез. Х международного форума дерматовенерологов и косметологов. - М., - 2017, 15-17 марта. – С.84-85

4. Кисина В.И., Жукова О.В., **Романова И.В**., Хайруллина Г.А., Гущин А.Е. Характеристика *M.genitalium*-инфекции, обусловленной мутантными штаммами возбудителя // Сб.трудов IX Всерос.науч.-практ. конф. с международным участием / Под ред. акад. РАН В.И.Покровского. – 2017. – Т.1. – С.378-379

5. **Романова И.В**., Кисина В.И., Гущин А.Е., Жукова О.В. Ведение больных M.genitalium-инфекцией в Московском регионе по данным анкетирования врачей // Сб. статей с международной научной конференции Вопросы науки и практики-2017/ Под ред. проф. Т.В.Клинышковой, Н.Е.Водопьяновой, С.Н.Чудновской // М.: РусАльянс Сова, - 2017

6. **Романова И.В**., Кисина В.И., Гущин А.Е., Жукова О.В. Ведение больных M.genitalium-инфекцией: точка зрения практикующих дерметовенерологов Московского региона // Тез.докл.VII Межрегион.форума дерматовенерол. и косметол. – 2017. – С.89

7. Кисина В.И., **Романова И.В**., Гущин А.Е., Жукова О.В. Клинические проявления *M.genitalium*-инфекции, обусловленной штаммами возбудителя, имеющими мутации к макролидам и фторхинолонам // XI Международный форум дерматовенерологов и косметологов. - 2018. - С 83-84

8. Потекаев Н.Н., Кисина В.И., Романова И.В., Гущин А.Е., Жукова О.В. Результаты анкетирования врачей-дерматовенерологов московского региона по проблеме инфекции *M.genitalium* // Клиническая дерматология и венерология.2018.-17(2).-50-56. http//doi.org./10.17116/klinderma20181725056

9. Потекаев Н.Н., Кисина В.И., Романова И.В., Гущин А.Е., Полевщикова С.А. Современное состояние проблемы *Mycoplasma genitalium*-инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2018, - Том 17. - № 3 . - с. 12-21

10. Кисина В.И., **Романова И.В**., Гущин А.Е., Жукова О.В. Характер клинических проявлений М.*genitalium*-инфекции, вызванной мутантными и не мутантными штаммами возбудителя // Молекулярная диагностика: Сб. трудов / Под ред. В.И.Покровского – 2018, с 495-497

11. Кисина В.И., **Романова И.В**., Гущин А.Е., Жукова О.В. Результаты изучения распространенности и характера мутантных штаммов *Mycoplasma genitalium* у пациентов дерматовенерологических учреждений московского региона /Сборник тезисов 12 Международного форума дерматовенерологов и косметологов, Москва, 2019. - 13-15 марта 2019 г. - с. 80-81.

12 Кисина В.И., Романова И.В., Жукова О.В., Яковлев С.В. Сравнительный анализ современных подходов к лечению *M.genitalium*-инфекции в клинической практике/ Антибиотики и Химиотерапия. 2019, 64; 3-4, с. 34-40. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-20006

13. Khayrullina G.A., **Romanova I.V**., Kisina V.I., Guschin A.E. An increase in the prevalence of resistant-associated mutations in M.genitalium after 4 years of surveillance. 33-rd IUSTI-Europe Congress 2019 of sexually transmitted infections. Poster abstracts.- p94.-2019

14. Гущин А.Е., Хайрулина Г.А., **Романова И.В**., Кисина В.И. Распространенность штаммов Mycoplasma genitalium с мутациями устойчивости к антибиотикам в Московском регионе // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторногй медицины: сборник тезисов. –М.: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – с47.

15.**Романова И.В**., Кисина В.И., Гущин А.Е, Жукова О.В. Оценка частоты и типа мутаций M. genitalium в динамике у пациентов дерматовенерологического профиля московского региона за период 2014-2018 года // Тез.докл.IX Межрегион.форума дерматовенерол. и косметол. – 2019. – С.50

16. **Романова И.В**., Кисина В.И., Гущин А.Е, Жукова О.В. Клиническая характеристика M.genitalium-инфекции у пациентов с мутантными штаммами и без мутаций // Тез.докл.XIII Международного.форума дерматовенерол. и косметол. – 2020. – С.67

17. Романова И.В., Кисина В.И., Хайруллина Г.А., Фриго Н.В., Жукова О.В., Гущин А.Е. Распространенность и тип мутаций M.genitalium у пациентов дерматовенерологического профиля московского региона за период 2014-2018 года// Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19(1):7-12.

Аннотация

Диссертация посвящена совершенствованию ведения больных *Mycoplasma genitalium*-инфекцией на основании результатов изучения генетических маркеров резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам. Результаты проведенной научной работы продемонстрировали высокий уровень распространенности *M. genitalium*-инфекции (3,7-6,5%) среди других невирусных ИППП за 2014-2018 годы. *M. genitalium* способна формировать резистентность к основным группам антибактериальных препаратов (макролиды, фторхинолоны), использующихся для ее терапии. В ходе работы выявлено, что количество штаммов *M.genitalium,* устойчивых к макролидам и фторхинолонам составила 7,4% и 9,8% соответственно, при этом отмечено увеличение числа мутаций *M.genitalium*, ассоциированных с резистентностью к макролидам, в 2,6 раза, к фторхинолонам – в 1,9 раза. Анализ клинических проявлений показал превалирование асимптомного течения *M. genitalium*-инфекции у мужчин и женщин с наличием мутаций устойчивости к антибактериальным препаратам. Изучение материала по ведению пациентов с *M. genitalium*-инфекцией врачами-специалистами продемонстрировало отсутствие единого подхода к данной проблеме. Полученные результаты в ходе проведенного исследования нашли отражение в разработанных и утвержденных Департаментом здравоохранения Москвы «Методических рекомендациях по ведению пациентов с *M.genitalium*-инфекцией №98 (2018 г).

Ключевые слова: *M. genitalium*-инфекция, резистентность, мутации, макролиды, фторхинолоны