

Н. Д. Хилькевич¹, Н. Н. Сухобокова², М. Р. Шарай²

К ВОПРОСУ О ВЫЯВЛЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ MYCOPLASMA HOMINIS У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ И О РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер»²

Проведено исследование 27 429 анализов у амбулаторного контингента пациентов, включая мужчин и женщин, обратившихся для обследования на инфекции, передаваемые половым путем. Положительные результаты на выявление возбудителя *M. hominis* получены в 5,1%, из которых доля моно-инфекции составила 0,3%, сочетанной с *U. urealyticum* – 4,8%. На протяжении 9-летнего наблюдения отмечена статистически значимая тенденция к уменьшению выявления инфекции *M. hominis* среди указанной категории пациентов. Частота обнаружения «патологической» контаминации ($> 10^4$ КОЕ/мл) составила в случае моно-инфекции 6,3%, в сочетании с *U. urealyticum* 9,1%. Статистически достоверных различий, свидетельствующих о взаимном отягочающем влиянии сочетания двух микоплазменных возбудителей, не выявлено ($p > 0,05$). Препаратами выбора в лечении инфекции *M. hominis* следует считать антибиотики тетрациклинового ряда и фторхинолоны, показавшие наилучшие результаты лабораторного тестирования. Для лечения беременных и детей можно рекомендовать джозамицин. Лечение показано, главным образом, пациентам с клиническими признаками воспалительного процесса.

Ключевые слова: *M. hominis*, диагностика, лечение.

M. D. Khilkevich, N. N. Sukhobokova, M. R. Sharai

SOME ISSUES OF DETECTION OF MYCOPLASMA HOMINIS IN OUTPATIENT PATIENTS AND RECOMMENDATIONS FOR RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY

A study of 27,429 specimens was conducted in an outpatient population of patients, including men and women who applied for examination for sexually transmitted infections. Positive results for the detection of the pathogen *M. hominis* were obtained in 5.1%, of which the proportion of mono-infection was 0.3%, combined with *U. urealyticum* – 4.8%. During the 9-year follow-up, there was a statistically significant tendency to reduction of the detection of *M. hominis* infection among this category of patients. The detection rate of «pathological» contamination ($> 10^4$ CFU/ml) was 6.3% in case of mono-infection, in combination with *U. urealyticum* 9.1%. There were no statistically significant differences indicating a mutual aggravating effect of the combination of two *Mycoplasma* pathogens ($p > 0.05$). Tetracycline antibiotics and fluoroquinolones, which have shown the best results of laboratory testing, should be considered the drugs of choice in the treatment of *M. hominis* infection. For the treatment of pregnant women and children, josamycin can be recommended. Treatment is indicated mainly for patients with clinical signs of inflammation.

Key words: *M. hominis*, diagnosis, treatment.

Из мочеполового тракта человека выделено по крайней мере 8 видов микоплазм: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma penetrans*, *Mycoplasma spermatophylum*, *Mycoplasma arthritidis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*. Отличием последних двух видов от остальных является потребность их

в мочевины, расщепляемой с помощью фермента уреазы, – отсюда название.

Микоплазмы – отдельный класс бактерий, мельчайших среди прокариотов. В определителе Берги это 30-я группа бактерий с одноименным названием. Для всех микоплазм характерно полное отсутствие у них клеточной стенки. Ни один из видов микоплазм не способен

синтезировать компоненты клеточной стенки; в отличие от L-форм бактерий, это состояние у них необратимое. Общим для всех без исключения видов микоплазм является абсолютная резистентность к пеницилинам.

Опыт работы показывает, что врачи, занимающиеся воспалительными заболеваниями мочеполового тракта, в основном, сосредоточены в своей повседневной работе на инфекциях *M. genitalium* и *U. urealyticum*, которые являются частыми причинными агентами воспалительных поражений мочеполового тракта. Что же касается инфекции *M. hominis*, то значение ее в развитии патологии для большинства врачей остается не совсем непонятным. Как правило, практикующие врачи недостаточно полно осведомлены относительно показаний к назначению лечения при данной инфекции, а также выбора наиболее эффективных этиотропных препаратов и оптимальной продолжительности их назначения.

Возбудитель *Mycoplasma hominis* известен в медицине еще с 1937 года, когда впервые он был выделен из мочеполового тракта человека. Синдроматика при инфекции *M. hominis* крайне разнообразная и включает, помимо поражения мочеполового тракта, также респираторные болезни, суставную патологию, патологическое течение беременности, родов, neonatalную патологию и проч. Однако, преобладающими при данной инфекции являются все же воспалительные заболевания мочеполового тракта, это позволяет включить возбудителя *M. hominis* в число генитальных микоплазм и ИППП. В последнее время активно обсуждают связь инфекции *M. hominis* с патологией беременности – инфекционными абортами, мертворождениями и синдромом задержки внутриутробного развития [9].

Данные о распространенности инфекции *M. hominis* и ее доказательствах в возникновении патологии остаются крайне противоречивыми. Согласно последним данным, в разных странах показатели инфицированности населения в общей популяции оцениваются от 0,9 до 23%, при этом инфицированность женщин значительно превалирует [5-6]. Цифровые данные об инфицированности лиц с воспалительными поражениями мочеполового тракта

также значительно расходятся, так у мужчин с НГУ возбудитель выделяется у 5,8 – 15%, у женщин – 14,5 – 57,4% [4, 7, 10]. Высокая инфицированность отмечается также при пиелонефритах, гломерулонефритах, циститах. Возбудитель выделяется из синовиальных оболочек при синдроме Рейтера, ревматоидных и ювенильных артритах. Нельзя также не отметить, что *M. hominis* обнаруживается у подавляющего большинства женщин с бактериальным вагинозом – до 60,7% [2]. Данные о негативном влиянии микроорганизма на репродуктивную функцию человека не считаются доказанными, тем не менее есть ряд исследований, свидетельствующих о статистически достоверной разнице инфицированности бесплодных мужчин, сравнительно с фертильными [1, 3, 8].

С учетом отсутствия статистически значимых различий обнаружения инфекции *Mycoplasma hominis* у практически здоровых людей и при патологии мочеполового тракта данный возбудитель не входит в число безусловных патогенов, т.е. инфицированность не означает необходимости в 100%-ной этиотропной терапии.

Факторы патогенности *Mycoplasma hominis* до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Из-за отсутствия клеточной стенки возбудитель очень «вяло» распознается иммунной системой. Антигены наружной мембраны обладают большим сходством с таковыми тканей организма человека (легкие, печень, головной мозг, поджелудочная железа, гладкая мускулатура и др.), с этим связывают нередко запускаемые аутоиммунные реакции при возникновении воспаления. По всей видимости, существуют пороговые количественные величины микроорганизма, при достижении которых проявляется повреждающее действие. Исходя из этого в современных тест-системах предусмотрена оценка не только факта обнаружения самого возбудителя, но и его этиологически значимого количества в исследуемом материале или «патологической» контаминации («*Mycoplasma*-IST2», «*Mycoplasma* IES» и др.).

Методы этиологической диагностики инфекции *M. hominis*, используемые в настоящее время, подразделяются на культуральные (посевы на селективные питательные среды, использование специальных ростовых тест-систем)

и методы определения ДНК возбудителя (ПЦР). С ростом количества ПЦР-лабораторий последний метод постепенно вытесняет культуральную диагностику, хотя не во всех случаях может служить надежной альтернативой.

Все микоплазмы являются весьма требовательными к питательным средам, в практике бактериологических лабораторий используют культивирование возбудителя как на жидких, так и на плотных питательных средах. Во все варианты питательных сред входит высокая концентрация пенициллина плюс другие антибиотики, селективно «отсекающие» рост других видов микоплазм. В частности, если речь идет о *M. hominis*, то в питательную среду вносятся также антибиотик эритромицин, ингибирующий, к примеру, возможное присутствие *U. urealyticum*. Жидкие питательные среды предназначены, главным образом, для выявления ферментативной активности возбудителя (аргиназы), что приводит к изменению цвета индикатора. Плотные питательные среды выявляют рост определенной конфигурации микроколоний (тип «яичница-глазунья») и подсчета этиологически значимого их количества.

Как качественный скачок лабораторной диагностики генитальных микоплазмозов можно считать создание специальных тест-систем в виде полистироловых панелей, в луночки которых «раскапывается» специально подготовленный клинический материал. На них можно одновременно определить рост возбудителя, его этиологически значимое количество, а также чувствительность к антибиотикам. Данные методы из-за простоты в постановке могут

быть организованы в поликлинических учреждениях.

На протяжении последних 9 лет бактериологическая лаборатория УЗ Минский ГККВД осуществляет диагностику инфекции *M. hominis*, используя тест-систему Mycoplasma-IST2 производства bioMérieux (Франция). В данном исследовании приведены результаты работы лаборатории по диагностике инфекции указанным методом, начиная с 2010 года. Достоверность результатов оценивалась статистическими методами (построение линии тренда с определением коэффициента аппроксимации R^2 , вычисление критерия хи-квадрат и уровня статистической значимости p).

В течение 2010–2018 годов бактериологическая лаборатория провела исследование 27 429 анализов у амбулаторного контингента пациентов, включая мужчин и женщин, обратившихся для обследования на инфекции, передаваемые половым путем. Положительные результаты на выявление возбудителя *M. hominis* получены в 1401 случае, что составило 5,1%.

Разбивка по годам показала, что показатели выявления возбудителя в общей популяции на протяжении всего времени оставались в пределах 4,3–5,7% с тенденцией к уменьшению частоты его обнаружения: на рисунке 1 данная тенденция оценена как статистически значимая.

Диаграмма на рисунке 2 показывает, что в качестве моно-инфекции возбудитель выделялся из образцов клинического материала значительно реже, чем в сочетании с *U. urealyticum*. Из 1401 положительных анализов на

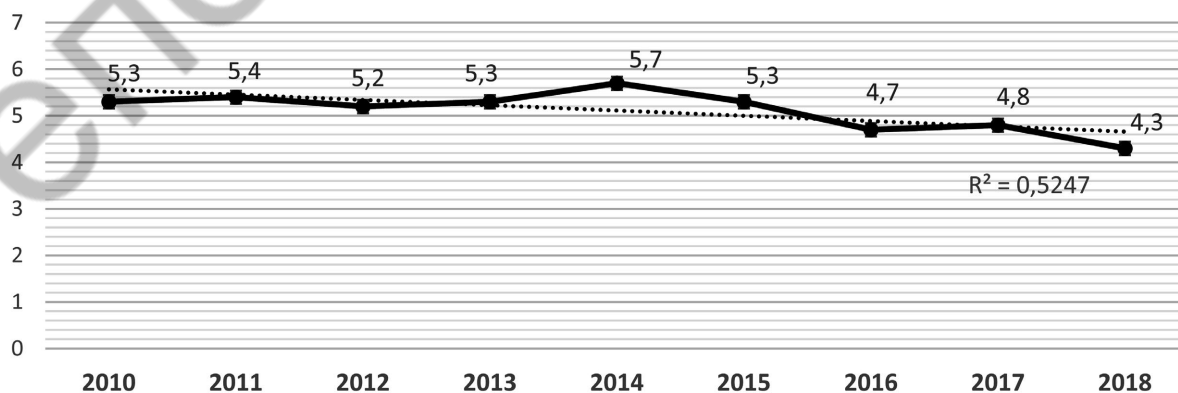


Рис. 1. Показатели выявления инфекции *M. hominis* (%) в общей популяции в 2010–2018 годах

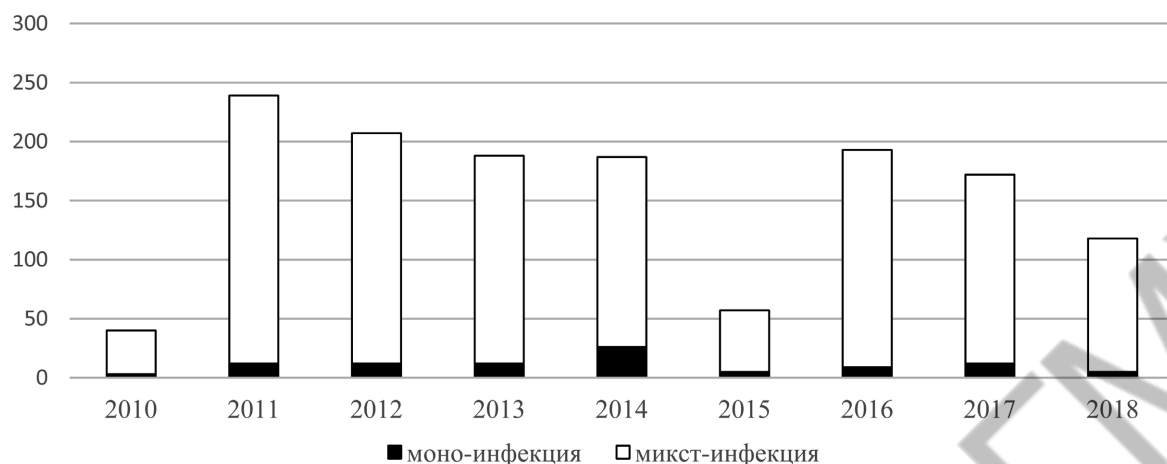


Рис. 2. Выделение возбудителя *M. hominis* в виде моно-инфекции и в сочетании с *U. urealyticum* в течение 2010–2018 годов (количество анализов)

моно-инфекцию пришлось лишь 96 или 6,9% от всех положительных результатов, тогда как микст-инфекция констатирована в 1305 случаях (93,1%). В общей популяции частота выявления моно-инфекции составила 0,3%, сочетанной – 4,8%.

Разбивка по годам в период 2010–2018 гг. не выявила какой-либо статистически значимой тенденции относительно изменения доли моно-инфекции среди всех случаев выявления возбудителя *M. hominis*, хотя разбежка цифровых данные в отдельные годы была заметной (рисунок 3).

Определение «патологической» контаминации (этиологически значимого количества) показало, что доля подобных результатов для

M. hominis, в целом, незначительная, причем в отдельные годы «патологическая» контаминация вообще не выявлялась:

- Моно-инфекция – 6,3% (6 из 96);
- Микст-инфекция – 9,1% (119 из 1305).

Несмотря на полученные цифровые различия в обеих группах, свидетельствующие о более неблагоприятном варианте сочетания двух возбудителей, статистическая обработка оценила их как статистически незначимые ($p > 0,05$).

Изучение чувствительности *M. hominis* к антибиотикам выявило абсолютную резистентность возбудителя к 3 макролидным препаратам – эритромицину, кларитромицину и азитромицину, которая на протяжении всего периода наблюдения была при моно-инфекции 100%-ной.

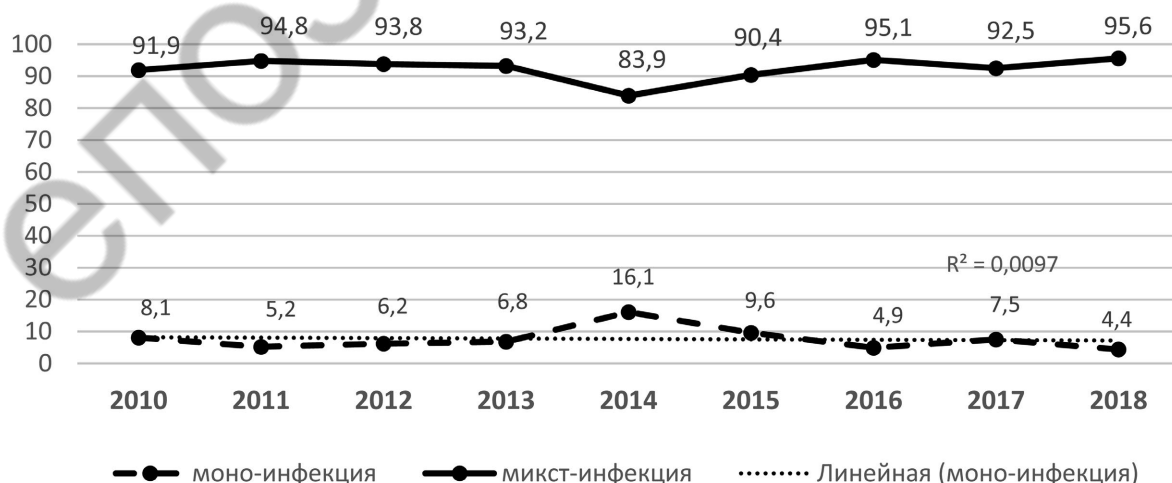


Рис. 3. Доля моно-инфекции *M. hominis* и микст-инфекции *M. hominis* + *U. urealyticum* (%) в течение 2010–2018 годов

Во всех 96 случаях моно-инфекции также не было замечено штаммов, устойчивых к тетрациклину и доксициклину.

На фоне выявленного неблагополучия, касающегося макролидных препаратов, аномально выделялись результаты по джозамицину. К данному антибиотику оказался устойчивым лишь 1 из 91 выделенных штаммов, что составило 1,1%. Хорошие результаты показали фторхинолоны, – показатель чувствительности к ципрофлоксацину составил 90,1%, офлоксацину – 94,5%. Данные результаты позволяют фторхинолоны рассматривать как резервные препараты для лечения инфекции *M. hominis*.

Что касается микст-инфекции (*M. hominis* + *U. urealyticum*), то объективную оценку в данном случае конкретно для *M. hominis* давать затруднительно, поскольку тест-система «Mycoplasma-IST» определяет эффективность антибиотиков суммарно для обоих возбудителей. Нами получены следующие результаты по уровню резистентности возбудителя при микст-инфекции (курсивом выделены препараты с наилучшими показателями эффективности):

- **Тетрациклин – 0,7%;**
- **Доксициклин – 0,6%;**
- Эритромицин – 98,8%;
- Кларитромицин – 95,6%;
- **Джозамицин – 0,2%;**
- Азитромицин – 97,7%
- Ципрофлоксацин – 94,4%;
- Офлоксацин – 69,9%
- **Пристинамицин – 0,03%.**

Проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

• На протяжении последних 9 лет инфекция *M. hominis* диагностировалась у 4,3–5,7% амбулаторных пациентов, самостоятельно обратившихся для обследования на инфекции, передаваемые половым путем. Отмечена статистически значимая тенденция на протяжении 2010–2018 годов к уменьшению доли выявления инфекции *M. hominis* среди указанной категории пациентов;

• Показатель выявления моно-инфекции *M. hominis* составил 0,3%, в контаминации с *U. urealyticum* – 4,8%: доля моно-инфекции среди всех положительных анализов составила 6,9%;

• Частота обнаружения «патологической» контаминации ($> 10^4$ КОЕ/мл) составила в случае моно-инфекции 6,3%, в сочетании с *U. urealyticum* 9,1%, что в целом может свидетельствовать о незначительной роли инфекции *M. hominis* в развитии воспалительной патологии мочеполового тракта. Статистически достоверных различий, свидетельствующих о взаимном отягочающем влиянии сочетания двух микоплазменных возбудителей, не выявлено ($p > 0,05$);

• Микроорганизм *M. hominis* показал абсолютную резистентность к антибиотикам-макролидам, исключая джозамицин и пристинамицин (последний не имеет в РБ действующей регистрации). Устойчивость к эритромицину, кларитромицину и азитромицину оценена как 100%-ная;

• Препаратами выбора в лечении инфекции ***M. hominis*** можно считать антибиотики тетрациклинового ряда и фторхинолоны, показавшие наилучшие результаты лабораторного тестирования. Для лечения беременных и детей можно рекомендовать джозамицин.

Показания для назначения лечения при инфекции *M. hominis* можно сформулировать в виде следующих пунктов:

Абсолютные показания:

• Наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного поражения мочеполового тракта;

• Лечение назначается также половым партнерам указанных пациентов вне зависимости от клинической манифестации и лабораторных результатов;

• Бесплодие.

Относительные показания:

• Выявление у пациентов возбудителя в этиологически значимом количестве (10^4 КОЕ/мл и $>$) на фоне клинико-лабораторного благополучия;

• Аналогичная санация их половых партнеров;

• Предстоящие оперативные или инвазивные манипуляции в области мочеполового тракта.

Лечение не проводится:

• Пациентам, позитивным на *M. hominis*, с благоприятными клинико-лабораторными результатами обследования, отсутствием признаков воспалительного поражения мочеполового тракта у них и их половых партнеров.

Литература

1. *Ahmadi M.H., Mirsalehian A., Sadighi Gilani M.A., Bahador A., Talebi M.* Asymptomatic Infection with *Mycoplasma hominis* negatively affects semen parameters and leads to male infertility as confirmed by improved semen parameters after antibiotic treatment // *Urology*. 2017 Feb;100:97-102.

2. *Cox C., Watt A.P., McKenna J.P., Coyle P.V.* *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Mar;35(3):481-7.

3. *Huang C., Long X., Jing S., Fan L., Xu K., Wang S., Zhu W.* *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections and semen quality in 19,098 infertile men in China // *World J Urol*. 2016 Jul;34(7):1039-44.

4. *Ito S., Hanaoka N., Shimuta K., Seike K., Tsuchiya T., Yasuda M., Yokoi S., Nakano M., Ohnishi M., Deguchi T.* Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features // *Int J Urol*. 2016 Apr;23(4):325-31.

5. *Jang Y.S., Min J.W., Kim YS.* Positive culture rate and antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* // *Obstet Gynecol Sci*. 2019 Mar;62(2):127-133.

6. *Kasprzykowska U., Sobieszcańska B., Duda-Madej A., Secewicz A., Nowicka J., Gościniak G.* A twelve-year retrospective analysis of prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* in the province of Lower Silesia in Poland // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jan;220:44-49.

7. *León D., Retamal J., Silva R., Ili C., Mieville S., Guzmán P., Briceño G., Brebi P.* [Molecular detection of sexually transmitted agents in a symptomatic group of men and its relationship with sexual behavior]. [Article in Spanish] // *Rev Chilena Infectol*. 2016 Oct;33(5):505-512.

8. *Mousavi A., Farhadifar F., Mirnejad R., Ramazanzadeh R.* Detection of genital mycoplasmal infections among infertile females by multiplex PCR // *Iran J Microbiol*. 2014 Dec;6(6):398-403.

9. *Taylor-Robinson D.* Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium* // *Res Microbiol*. 2017 Nov - Dec;168(9-10):875-881.

10. *Tine R.C., Dia L., Sylla K., Sow D., Lelo S., Ndour C.T.* *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma* infections among women with vaginal discharge at Fann teaching hospital in Senegal // *Trop Parasitol*. 2019 Jan-Jun;9(1):45-53.

Поступила 13.02.2020 г.