

Место и роль микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза

В.Н.Кузьмин[✉]

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1

Представлены новые методы диагностики, лечения и разные варианты подходов к микоплазменной инфекции в гинекологии. Определены понятия формы микоплазменной инфекции с учетом патогенной и условно-патогенной формы. Раскрыты особенности резистентности к антибактериальным препаратам в лечении микстинфекции. Проведены параллели с нарушением микрофлоры и дисбиозом влагалища.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, уреамикоплазменная инфекция, микстинфекция, дисбиоз влагалища, резистентность.

[✉]vnkuzmin@mail.ru

Для цитирования: Кузьмин В.Н. Место и роль микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2015; 17 (2): 21–26.

The place and role of mycoplasma infection in the structure of inflammatory diseases of the pelvic organs

V.N.Kuzmin[✉]

AI. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation.
127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The new methods of diagnosis, treatment, and different variants of approaches mycoplasma infection in gynecology. The concepts forms of mycoplasma infection with the pathogenic and opportunistic form. The features of resistance to antibiotics in the treatment of mixed-infections. Provedeny parallels in violation of the microflora of the vagina and dysbiosis.

Key words: mycoplasma infection, ureamycoplasma infection, mixed infection, vaginal dysbiosis, resistance.

[✉]vnkuzmin@mail.ru

For citation: Kuzmin V.N. The place and role of mycoplasma infection in the structure of inflammatory diseases of the pelvic organs. Gynecology. 2015; 17 (2): 21–26.

В последние годы среди женщин многих стран мира отмечается рост урогенитальных инфекций. В структуре данной патологии наряду с увеличением встречаемости возбудителей «классических» инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), возрастает удельный вес заболеваний, вызванных резидентной микрофлорой. Так, доля урогенитальных микоплазмозов, по данным разных авторов, составляет от 10 до 50% [1–3]. Возрастанию интереса к этой группе инфекций способствовало более подробное изучение клинко-патогенетических особенностей действия микоплазм, особенно их влияния на репродуктивную, менструальную, половую функции женского организма, что определяет высокую социальную значимость данной проблемы.

Стремительное развитие цивилизации постепенно меняет облик и содержание многих общественных явлений и постоянно порождает новые проблемы. Показательными в этом смысле являются ИППП как явление, имеющее определенное социально-экономическое значение. «Сексуальная революция» и широкая практика применения противозачаточных средств, урбанизация, увеличение числа иммунодефицитных состояний, частое бесконтрольное применение антибиотиков, медицинские, демографические и другие факторы способствуют резкому росту числа больных, страдающих заболеваниями, передаваемыми половым путем (ЗППП) [4].

ИППП являются важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В настоящее время насчитывается более 20 ЗППП. Микоплазменная инфекция является одной из самых распространенных ИППП, характеризуется высокой контагиозностью и сравнительно быстрым распространением среди определенных групп населения. В промышленно развитых странах 1/3 населения в течение жизни подвергается заражению урогенитальными инфекциями от 2 до 3 раз. Ежегодно в мире регистрируются

около 200 млн больных гонореей, 250 млн – трихомониазом, 250 млн – хламидиозом, 100 млн – микоплазмозом [5], причем 30% из них составляют люди моложе 25 лет.

При анализе заболеваемости ЗППП по социальному составу отмечено следующее: основная масса заболеваний выявлена у неработающих – от 39 до 45%; уровень среди рабочих – от 14 до 30%; среди пенсионеров – 10%; работников пищевых предприятий и бытового обслуживания – до 7,5%; учащихся – до 7,9%; медработников и работников народного образования – поровну, по 2,3% [3].

В последние десятилетия поражения органов мочеполовой системы микоплазменной этиологии значительно участились и составляют приблизительно 40% всех воспалительных заболеваний мочеполовых органов [6, 7]. Многочисленные работы свидетельствуют о значительной распространенности микоплазменной инфекции при трихомонадных, гонококковых и хламидийных поражениях мочеполового тракта, острых и хронических воспалениях женской генитальной сферы невыясненной этиологии, патологии беременности и плода [4, 8]. Проникновение уреоплазм в более глубокие отделы мочевыводящей системы может привести к развитию уретрального синдрома.

Актуальность проблемы урогенитального микоплазмоза обусловлена не только значительным распространением этой инфекции в популяции, но и неоднозначностью ее оценки как эпидемиологами, так и клиницистами.

Особенности

Микоплазмы – мельчайшие свободноживущие прокариотические организмы, способные к самовоспроизводству, лишены клеточной стенки, не синтезируют биохимических предшественников пептидогликана и поэтому помещены в отдельный класс, называемый *Mollicutes*. Микоплазмы – группа разнообразных и характерных по морфо-

логии микроорганизмов. В большинстве культур микоплазмы имеют овальные или волокнистые формы (до 100 р. м длиной и около 0,4 мкм толщиной), также выявляют мицелиевидные формы, обусловившие название «микоплазмы» (от греч. *myses* – гриб, *plasma* – форма). Клетки могут быть полиморфны по форме: глобулы, нитевидные, грушевидные и т.д. Способом репродукции микоплазм является бинарное деление клеток, но часто оно отстает от копирования генома и приводит к формированию нитевидных многоядерных структур.

Отличительными признаками молликут являются отсутствие клеточной стенки и способность паразитировать (персистировать) на мембране клеток хозяина. Микоплазмы обладают трехслойной мембраной, что определяет их пластичность и многообразие форм [5]. К основным клинически значимым биологическим особенностям микоплазм относятся:

- отсутствие ригидной клеточной стенки (имеется трехслойная мембрана), что обуславливает их пластичность, полиморфизм, высокую осмотическую чувствительность, полную резистентность к разным химическим антигенам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки, в том числе β-лактамам антибиотикам;
- уникальная способность к мембранному паразитизму и длительной персистенции вследствие «ускользания» от фагоцитоза;
- способность к поликлональной активации лимфоцитов и индукции иммунопатологических реакций (аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических) [9].

Молликуты, являясь мембранными паразитами, конкурируют с клеткой-хозяином за субстрат, истощают ее энергетические и материальные резервы, нарушают обмен аминокислот, синтез белков, нуклеиновых кислот, вносят новую генетическую информацию и искажают структуру ее активной поверхности, что приводит к нарушению процессов всасывания, метаболизма, экскреции и обмена биологическими сигналами с другими клетками и системами организма [10].

Паразитарные микоплазмы обладают строгой видовой специфичностью в отношении хозяев. Большинство микоплазм, встречающихся у человека, относятся к комменсалам слизистых оболочек ротовой полости и урогенитального тракта. Патогенными для человека являются не менее четырех видов: *Mycoplasma pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, причем последние три преимущественно вызывают урогенитальные инфекции [9, 10].

Вид *U. urealyticum* состоит из 14 или более сероваров, разделенных на два биовара. Ранее они назывались биовар 1, или Parvo, и биовар 2, или T960. Начиная с 2000 г. эти биовары рассматривают как два разных вида: *U. parvum* и *U. urealyticum* соответственно. Более распространенным, по-видимому, является *U. parvum*. Он встречается в 81–90% случаев, а *U. urealyticum* – в 7–30%. Иногда (в 3–6% случаев) наблюдается сочетание обоих видов уреаплазм [11]. Поскольку деление уреаплазм на виды произошло недавно, в большинстве работ их объединяют под одним названием – *U. urealyticum*.

Микоплазмы широко распространены в популяции. Носителями *M. hominis* и *U. urealyticum* являются 10–50% населения [3, 9]. Наиболее часто их обнаруживают в возрастных группах, отличающихся высокой сексуальной активностью: 14–19 и 20–29 лет, причем у женщин они встречаются чаще, чем у мужчин. Степень колонизации *M. hominis* и *U. urealyticum* зависит от возраста, социально-экономического положения и сексуальной активности. Выявляемость микоплазм и уреаплазм увеличивается с началом половой жизни.

Факторы риска и распространенность

К факторам риска урогенитального микоплазмоза относятся: начало половой жизни до 18 лет, беспорядочная половая жизнь, трубное бесплодие, воспалительные заболевания гениталий неустановленной этиологии, наличие в анамнезе гинекологических заболеваний и ЗППП. Заболеваемость существенно выше у лиц с низким социальным

положением, имеющих несколько половых партнеров, а также полового партнера с гонококковым, хламидийным и трихомонадным уретритом, использующих оральные контрацептивы, и у беременных [12, 13].

Данные о распространенности микоплазм среди разных групп населения достаточно противоречивы. Вместе с тем разные виды микоплазм могут являться причиной ряда заболеваний урогенитального тракта, этиологическим фактором преждевременных родов, невынашивания беременности, нарушения репродуктивной функции, случаев мертворождения. С другой стороны, отмечается возможность бессимптомного носительства микоплазм у клинически здоровых лиц. Характерно более частое выделение уреаплазм из влагалища женщин в сравнении с образцами из уретры у мужчин. Присутствие генитальных микоплазм в исследуемом материале в титрах выше 10^4 КОЕ/мл свидетельствует о значении данных возбудителей в развитии патологических процессов и является критерием назначения антимикробного лечения.

При изучении возрастной структуры больных микоплазмозами отмечается пик инфицированности в возрастной группе 14–20 лет. Изучение особенностей сексуального поведения лиц, инфицированных микоплазмами и уреаплазмами, показывает зависимость распространения этой инфекции от поведенческих факторов, что не позволяет игнорировать роль полового пути передачи.

Основным путем заражения микоплазменной инфекцией является половой, однако существует возможность заражения женщин, особенно девочек, при непрямом контакте. Инфекция может быть занесена разными предметами домашнего обихода (постельное белье, ночной горшок), инструментарием в акушерско-гинекологических кабинетах (вагинальные наконечники, резиновые перчатки, гинекологические зеркала) в случае их недостаточного обеззараживания [14]. Новорожденные же могут заразиться интранатально и внутриутробно [11].

Течение

Микоплазменные инфекции чаще протекают бессимптомно (носительство), но могут быть острыми и хроническими. Острые формы возникают редко. Например, острый микоплазменный уретрит встречается примерно у 5% больных [1, 5]. Клиническая картина урогенитального микоплазмоза и уреаплазмоза не имеет патогномоничных симптомов. Как правило, преобладают малосимптомные формы, имеющие упорное течение с частыми рецидивами и способствующие развитию осложнений.

Проблемы

Микоплазменная инфекция довольно широко распространена среди разных групп населения. С наибольшей частотой она обнаруживается у лиц с повышенной половой активностью, работников коммерческого секса, гомосексуалистов; при некоторых ЗППП – гонорее, трихомониазе.

В настоящее время особого внимания заслуживает проблема смешанной урогенитальной инфекции. Резко возросшая частота микоплазменной, хламидийной, вирусной и смешанной инфекции, борьба с которыми представляет значительные трудности, объясняется возникновением устойчивых к антибиотикам форм инфекций и особенностями ответных реакций организма. Причем этиологический состав урогенитальных инфекций постоянно меняется. Чаще она бывает обусловлена несколькими патогенными факторами – вирусами, микробами, грибами, простейшими, которые вызывают похожие по клиническому течению, но различные по патогенезу и методам лечения заболевания [11].

Факт передачи микоплазменной инфекции половым путем не вызывает сомнения. Кроме того, существует вертикальный путь передачи, приводящий к внутриутробному инфицированию плода. Об этом свидетельствуют данные о выделении уреаплазм из амниотической жидкости, плаценты и крови плода при целостности плодных оболочек, а также о выделении уреаплазм у детей, матерям которых родовспоможение осуществлялось посредством кесарева сечения [4, 15, 16].

При носительстве микоплазм факторами, провоцирующими развитие инфекционного процесса, могут быть:

- ассоциация с другими бактериями;
- изменение гормонального фона;
- беременность, роды;
- оперативные вмешательства, аборт;
- иммунные нарушения [1].

Широкое распространение уреамикоплазменных инфекций и их частое выявление у практически здоровых людей затрудняет решение вопроса о роли этих микроорганизмов в патогенезе заболеваний урогенитального тракта. С точки зрения одних исследователей, они относятся к абсолютным патогенам, другие исследователи считают микоплазмы условно-патогенными микроорганизмами.

По мнению ряда авторов [17–19], трудность диагностики уреамикоплазменных инфекций, распространенность заболевания, половой путь передачи и неадекватность проводимой терапии в скором времени приведут к преобладанию этих инфекций над классическими венерическими заболеваниями.

Источником заражения является человек, болеющий острой или хронической формой заболевания с манифестным или бессимптомным течением. Распространение в организме происходит каналикулярно, трансплацентарно, лимфогенно, гематогенно, а также при участии сперматозоидов. Дебют заболевания, как правило, связан с началом половой жизни или сменой полового партнера. Длительность инкубационного периода колеблется от 3 до 60 дней.

Для детей основными путями заражения являются антенатальный. В ранние сроки беременности возможно инфицирование плодного яйца, что нередко приводит к прерыванию беременности. Поскольку эти микроорганизмы обладают способностью взаимодействовать с иммунной системой хозяина, они могут усиливать воспаление, стимулируя макрофаги продуцировать фактор некроза опухоли α и индуцибельную синтазу окиси азота. Для подтверждения этой гипотезы клеточную линию макрофагов мышей инфицировали либо *U. urealyticum*, либо *M. hominis*; оба вида микоплазм индуцировали продукцию фактора некроза опухоли α , которая была зависима от концентрации. Сделан вывод, что как жизнеспособные, так и нежизнеспособные *U. urealyticum* и *M. hominis* способны индуцировать продукцию фактора некроза опухоли α мышьями макрофагами. Сделано предположение, что заболевания, вызванные микоплазмами в перинатальном периоде, обусловлены продукцией медиаторов воспаления путем взаимодействия этих микроорганизмов с клетками воспаления и что микоплазмы индуцируют (либо служат катализатором) воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, приводит к неблагоприятным исходам беременности и родов.

После формирования плаценты заражение плода встречается редко, так как полноценная плацента надежно защищает от инфекции. При поражении эндометрия, фаллопиевых труб инфекция распространяется на децидуальные и плодные оболочки и лишь при развитии децидуита происходит гематогенное заражение плода. Новорожденные заражаются в основном в родах, риск инфицирования возрастает при затяжных родах с преждевременным и ранним излитием околоплодных вод.

Основным пусковым механизмом в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) является микробная инвазия. Многие авторы единодушны во мнении, что ведущим инициатором ВЗОМТ являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотелла, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридий), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже – грамположительной аэробной микробной флоры (стрептококк, энтерококк, стафилококк) [1, 2, 6].

В настоящее время лишь у 25–30% больных с острым аднекситом отмечается выраженная картина воспаления, у остальных больных наблюдается переход в хроническую форму, когда терапия прекращается после быстрого стихания клиники. Каждой пятой женщине, перенесшей саль-

пингоофорит, грозит бесплодие [6]. ВЗОМТ чрезвычайно неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию женщин, обуславливая синдром хронической тазовой боли, бесплодие, невынашивание беременности, эктопическую беременность, что несет за собой главные медицинские, социальные и экономические проблемы во всем мире.

Наиболее часто *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* являются этиологическими факторами ВЗОМТ [5, 9]. При анализе клинических случаев часто причиной в развитии послеродового эндометрита, послеработной лихорадки является микоплазменная инфекция. К послеродовой лихорадке, возможно, обусловленной эндометритом, предрасположены женщины с вагинальной колонизацией *M. hominis*, у которых полностью отсутствуют антитела к микоплазме или наблюдаются их низкие титры [5]. Важную роль в патофизиологии эндометритов, особенно развивающихся после операции кесарева сечения, придают *U. urealyticum*. Значение микоплазм в развитии эндометритов подтверждается их обнаружением в полости матки при медицинских абортах, самопроизвольных выкидышах и мертворождении. *U. urealyticum* часто выделяют у женщин с аднекситом и стерильностью [20].

Этиологическая роль *M. hominis* в развитии негонококкового уретрита дискутируется. В ряде случаев уретрит может сочетаться с поражением суставов, конъюнктивитом, сопровождаться лихорадкой. Это своеобразное заболевание известно под названием «синдром Рейтера».

У женщин урогенитальные микоплазмозы подразделяют на микоплазмоз наружных (вульвовагинит, уретрит, парауретрит, бартолинит и др.) и внутренних половых органов (аднексит, эндометрит, сальпингит, воспаление и абсцессы яичников и др.). При вагинитах и цервицитах неясной этиологии *M. hominis* выделяется в 2–3 раза чаще, чем у здоровых женщин, причем частота ее выделения возрастает при смешанной инфекции с трихомонадами, гонококком и *Haemophilus vaginalis* [1, 2]. *M. hominis* и уреамплазмам наряду с *Chlamydia trachomatis*, энтеробактериями, *Corynebacterium urealyticum*, стрептококками группы В и грибами рода *Candida* принадлежит ведущая этиологическая роль в возникновении уретритов как у беременных, так и небеременных женщин. Считают, что *M. hominis*, чаще в ассоциации с облигатными анаэробами и/или *Gardnerella vaginalis*, имеет значение в патогенезе бактериального вагиноза. У женщин с бактериальным вагинозом часто высевается и *M. genitalium*. Однако более важную роль при вагинозе могут играть уреамплазмы, которые обнаруживают во влагалище 80% женщин [14], особенно *U. parvum*, являющуюся едва ли не облигатным компонентом биоценоза влагалища при бактериальном вагинозе [16]. Последняя определяется почти у 1/2 с дизурией и выделениями из влагалища.

Многие исследователи соглашаются с тем, что колонизация мочеполовой системы человека генитальными микоплазмами коррелирует с разнообразными патологическими состояниями у взрослых обоих полов, беременных, новорожденных. Считается, что урогенитальные микоплазмы вызывают разные заболевания: негонококковый уретрит, эпидидимит, простатит, ВЗОМТ, а также спонтанные аборты, рождение детей с низкой массой тела, хроническими заболеваниями легких, пороками развития, послеродовой и послеработной сепсис, некоторые случаи бесплодия.

Влияние на репродуктивную функцию

Одной из актуальных проблем медицинской микробиологии является выяснение связи урогенитальных микоплазм с репродуктивной функцией. Бесплодие женщин может явиться следствием воспалительных процессов урогенитального тракта, вызванных микоплазмами. Влияние уреамплазменной инфекции на организм женщины многообразно. Морфологические и функциональные изменения в органах репродуктивной системы при воспалении при уреамплазменной инфекции обуславливают патологическую афферентацию в отделы центральной нервной системы, регулирующие гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. В результате этих изменений происходит снижение эндокринной функции яичников, при котором нередко нарушается процесс овуляции. Воспалительные из-

менения в яичниках неизбежно отражаются на их функции, приводя к нарушению продукции эстрогенов и прогестерона. Наиболее частое последствие хронического оофорита – абсолютная или относительная прогестероновая недостаточность, проявляющаяся недостаточностью лютеиновой фазы цикла. Воспалительные процессы в эндометрии приводят к его структурной, функциональной неполноценности, нарушению рецепторного аппарата.

В 1965 г. было опубликовано сообщение о способности микоплазм вызывать в клетках хромосомные изменения, затрагивающие и хромосомный аппарат диплоидных клеток эмбриона человека. Изменения в клетках, вызванные *M. hominis*, были сходны с таковыми при болезни Дауна. Появление хромосомных aberrаций отмечено в лейкоцитах человека при заражении их *U. urealyticum*, выделенной от женщин с привычным невынашиванием. Известно, что уреоплазмы адсорбируются на сперматозоидах человека и часто обнаруживаются у женщин при спонтанных абортках [5].

Есть данные, подтверждающие связь микоплазменной инфекции с бесплодием, прежде всего у женщин. В цервикальном канале бесплодных женщин *U. urealyticum* выявляется в 50–84% случаев [14]. Бесплодие может быть следствием воспалительных процессов, приводящих к нарушению овогенеза или препятствующих продвижению яйцеклетки. *U. urealyticum* способна вызывать абортирование оплодотворенного яйца в поздние сроки беременности. При сочетанной хламидийной и микоплазменной инфекции частота развития бесплодия возрастает [11, 16].

Во время беременности частота обнаружения микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза, а у женщин с привычным невынашиванием беременности этот показатель и вне беременности достаточно велик. Это объясняется тем, что уреоплазмы и микоплазмы являются комменсалами урогенитального тракта человека, а степень инфицированности тканей зависит либо от гормонального фона, либо от изменений других условий среды их обитания, связанных с физиологическими процессами в организме женщины, в частности от иммунного статуса.

Беременность и роды

U. urealyticum и *M. hominis* – два вида генитальных молликут, штаммы которых чаще всего выделяют в перинатальном периоде и присутствии которых ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности и родов.

Социальную значимость этой инфекции подтверждают данные о том, что инфицированность *M. hominis* может способствовать прерыванию беременности. Практически во всех случаях беременность у женщин, инфицированных микоплазмами, протекает с осложнениями, основными из которых являются угроза прерывания, поздний токсикоз, многоводие, преждевременная отслойка плаценты и ее аномальное прикрепление. Исход беременности характеризуется частым невынашиванием.

Особое значение ВЗОНТ имеют в генезе невынашивания беременности, так как их частота у пациенток с данной патологией достигает 55–70% [11, 16].

Инфекция у новорожденных

Микоплазменная инфекция у новорожденных чаще имеет локализованный характер и проявляется плевральным выпотом, пневмонией, аденопатией и абсцессом. Установлена взаимосвязь между уреоплазменной инфекцией и рождением плода с пониженной массой тела в сочетании с патологией респираторного тракта [4]. Обсуждается вопрос о роли микоплазм в качестве этиологического фактора бактериального менингита, а также кофактора хронического заболевания легких (бронхопневмонической дисплазии) и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных [15].

Генерализованный инфекционный процесс обычно развивается при внутриутробном инфицировании. Микоплазмы способны вызывать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток и оказывать тератогенное действие [19]. Например, повышенная частота врожденных аномалий, в том числе несовместимых с жизнью, отмечена при внутриутробном инфицировании *M. pneumoniae* [13].

Колонизация урогенитального тракта микоплазмами и уреоплазмами является фактором, существенно влияющим на микроэкологию влагалища [1]. Как указывалось выше, отсутствие специфических симптомов, частое бессимптомное течение и полиморфизм клинических проявлений существенно затрудняют диагностику микоплазменной инфекции.

Диагностика

Решающее значение в выявлении уреамикоплазменной инфекции получили методы лабораторной диагностики, направленные на выявление в исследуемом материале возбудителя, его антигенов, специфических фрагментов ДНК или же уреамикоплазменных антител. Отсутствие патогномичных симптомов делает невозможным постановку диагноза без привлечения специальных лабораторных методов исследования.

Широкое распространение этих микроорганизмов в популяции и высокая частота носительства и длительного бессимптомного течения процесса, отсутствие данных официальной регистрации требуют создания единого алгоритма диагностики. В настоящее время предложено достаточно много методов и диагностических тест-систем для лабораторной диагностики уреа- и микоплазменной инфекции. Ниже рассмотрим основные рекомендованные методы лабораторной диагностики и оценим их диагностические возможности.

Для диагностики урогенитальных микоплазмозов используют микробиологический, иммунофлюоресцентный методы, а также метод генетических зондов и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Во многих случаях для выявления возбудителей необходимо сочетанное применение разных диагностических методов. Проблемы выявления возбудителя связаны с рядом обстоятельств: отсутствие случаев обнаружения их как моноинфекции; ассоциации с другими видами возбудителей (хламидийно-трихомонадные, хламидийно-гонококковые и другие ассоциации), а также возможностью существования латентных или персистирующих форм. Выявление персистирующих форм урогенитальных инфекций является диагностически сложной задачей, требующей комплексного подхода к лабораторному обследованию пациентов с учетом давности заболевания и наличия симптоматики [10, 13].

Серологическая диагностика микоплазменной инфекции основывается на обнаружении специфических антител, которые можно выявить с помощью реакции пассивной гемагглютинации. Для выявления антигенов возбудителей используют реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции, реакцию агрегат-гемагглютинации. Существенным недостатком перечисленных тестов является тот факт, что гуморальные антитела к *M. hominis* и *U. urealyticum* могут присутствовать у клинически здоровых лиц, а инфицирование людей *U. urealyticum* не всегда сопровождается повышением уровня антител, поэтому методы серологического выявления специфических антител эффективны лишь в определенных, как правило, острых случаях. Только выявление нарастания титра антител не менее чем в 4 раза может служить диагностически важным критерием. В большинстве случаев серологические исследования не позволяют четко интерпретировать полученные результаты.

Эффективным является применение метода иммунофлюоресцентной микроскопии. Иммунофлюоресцентные методы основаны на обнаружении молликут в тканях и эпителии путем обработки препаратов мазков специфическими антителами. Как все реакции «антиген–антитело», этот метод специфичен (до 85%). Этим методом можно выявить микоплазмы в мазке из влагалища, уретры или шейки матки, а также в секрете предстательной железы.

Метод ПЦР направлен на определение антигенов возбудителя непосредственно в клиническом материале. За последние годы разработан целый ряд методов амплификации нуклеиновых кислот, но только три из них – ПЦР, лигазная цепная реакция и транскрипционная амплификация – используются для диагностики урогенитального уреамикоплазмоза. Данные методы не требуют специальных условий хранения материала и являются относи-

тельно дешевыми, обладают высокой и контролируемой специфичностью и высокой чувствительностью, позволяющей выявлять не только острые, но и латентные инфекции. К недостаткам их относятся: необходимость специального оборудования и специальных помещений, качественная оценка, которая определяет только наличие или отсутствие возбудителя, возможность появления ложноположительных результатов из-за перекрестной контаминации образцов исследуемого материала (неизбежное следствие высокой чувствительности метода).

Основными достоинствами ПЦР являются ее высокая чувствительность и специфичность. Кроме того, в современном варианте эта реакция высокотехнологична, что позволяет проводить ее в автоматическом режиме с использованием лабораторных роботов [10]. Указанные достоинства ПЦР привели к ее быстрому внедрению в повседневную диагностику таких заболеваний, как хламидиоз, герпетическая инфекция, гонорея, ВИЧ-инфекция и др. При диагностике заболеваний, вызываемых микоплазмами, ПЦР также нашла применение.

Одним из недостатков ПЦР в классическом варианте постановки является ее качественный характер. Учитывая, что микоплазмы, обнаруживаемые в урогенитальном тракте, относятся к условно-патогенным микроорганизмам, этот недостаток не позволяет установить этиологическую значимость выявленного агента. Предприняты попытки разработки количественного варианта ПЦР. Наиболее современные ПЦР-системы реального времени (real-time PCR), основанные на использовании люминесцентных зондов, позволяют проводить количественные исследования

Микоплазмы прихотливы к условиям культивирования. Регрессивный характер эволюции микоплазм, сопровождавшийся редукцией генома до минимальных размеров, привел к множественной дефектности ферментных систем этих микроорганизмов, что осложняет их культивирование. В течение длительного времени считалось, что ряд видов, например *M. genitalium*, способны к размножению только в культуре клеток. И.В.Раковская указывает на нецелесообразность применения ПЦР для выявления урогенитальных микоплазм, так как они легко культивируются и выявляются в реакции иммунофлюоресценции, за исключением *M. genitalium*.

В настоящее время показано, что все известные виды микоплазм можно культивировать на искусственных питательных средах.

Представители семейства *Mycoplasmataceae* высокочувствительны к воздействию факторов внешней среды. В связи с этим транспортировка патологического материала в лабораторию должна осуществляться максимально быстро.

Количественную оценку концентрации ($>10^4$) *M. hominis* и *U. urealyticum* осуществляют путем раститровки биологического материала. Количественная оценка позволяет косвенно судить о степени выраженности воспалительного процесса, давности процесса, но, по мнению многих авторов, эти показатели не всегда коррелируют. С.В.Черных считает, что у женщин чаще обнаруживались уреоплазмы в высоких титрах, чем у мужчин. По мнению Е.А.Ивашкова, урогенитальные мазки, соскобы и смывы не могут быть объектом для количественного исследования материала, так как нет возможности оценить количество взятого материала, нет стандартизированных зондов для забора материала, не учитываются дни цикла, благоприятные для обнаружения патогена. Автор предлагает в качестве одного из путей снижения остроты проблемы взятие нескольких проб от одной и той же пациентки. Это позволит повысить достоверность качественной оценки, точность же количественной оценки остается дискуссионной.

Все эти методы имеют свои преимущества и недостатки, касающиеся времени проведения анализа, чувствительности, специфичности и воспроизводимости, достоверности, соотношения «цена–качество» и др. В последние годы подавляющее большинство исследователей склоняются к мнению о том, что лишь комплексное использование разных методов анализа позволяет получить достоверные данные о наличии/отсутствии урогенитальной инфекции [3, 9, 10, 13].

Терапевтические возможности

Биологические свойства уреамикоплазменной инфекции, трудности диагностики и неспецифичность клинических проявлений создают ряд проблем при выборе адекватной терапии. С учетом изложенного, а также основываясь на общих принципах лечения инфекционных больных, лечение должно быть комплексным, этиологически, патогенетически и симптоматически обоснованным и дифференцированным в соответствии с видом возбудителя, клинической формой и характером болезни, наличием осложнений и остаточных явлений. Основными критериями назначения этиологической терапии при выявлении генитальных микоплазм являются:

- клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса в органах мочеполовой системы;
- результаты комплексного микробиологического обследования на наличие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с количественным обнаружением генитальных микоплазм ($>10^4$ КОЕ/мл);
- предстоящие оперативные или другие инвазивные мероприятия на органах мочеполовой системы (гистероскопия, трансуретральная резекция, деструкция кондилом, введение внутриматочных контрацептивов, крио-, электро-, лазеротерапия эктопии шейки матки и др.);
- бесплодие – в случаях, когда не удалось выявить других причин, кроме генитальных микоплазм;
- оценка акушерско-гинекологического анамнеза и течение настоящей беременности.

Основная роль в комплексной терапии уреамикоплазменной инфекции принадлежит адекватной антибактериальной терапии, иммуно- и биокоррекции. Эта триада относится как к общему, так и к местному лечению. Индивидуальное ведение каждого случая уреамикоплазменной инфекции с учетом данных культурального определения чувствительности уреамикоплазм к антибиотикам должно стать основным правилом при выборе терапии.

Внутриклеточное паразитирование микоплазм обуславливает применение антибиотиков, способных проникать и накапливаться в пораженных клетках и блокировать внутриклеточный синтез белка. Данными свойствами обладают макролиды, тетрациклины и хинолоны [2, 3, 7].

Основными причинами неэффективности терапии, по мнению многих авторов [1, 2, 6, 17, 18], являются:

1. Особенности возбудителя (цикл развития, существование L-форм, необходимость внутриклеточного воздействия лекарственного средства).
2. Изменение клеточного и гуморального иммунитета (снижение активности фагоцитов, незавершенность фагоцитоза, угнетение T-клеточного звена, тенденция к снижению количества В-лимфоцитов).
3. Высокая частота встречаемости микстинфекций, требующих расширения спектра диагностических методов исследования и полиэтиотропной терапии.
4. Наличие стойких дисбиотических нарушений микробиоценоза генитального тракта на фоне длительной антибактериальной терапии.
5. Частая локализация патологического процесса в органах и тканях, труднодоступных как для антибактериальных, так и для иммунных препаратов (маточные трубы, простата, суставы).
6. Нерациональная антибактериальная терапия, применение непробированных схем лечения.
7. Стоимость лечения.

Заключение

Появление новых методов диагностики, разработка и внедрение новых лекарственных средств не изменяет ситуации с не всегда успешным лечением урогенитальной микоплазменной инфекции, оставляя это по-прежнему актуальной проблемой в акушерстве и гинекологии. Все это обуславливает неуклонный рост инфекции в человеческой популяции, высокий процент рецидивов урогенитальной инфекции даже у пациентов, получавших курс антибиотикотерапии в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения. Проблема осложняется тем, что в настоящее время отсутствует единая концепция механизма

рецидивирования, недостаточно изучена роль микстинфекции в возникновении, течении и персистенции уреамикоплазменной инфекции, не учитываются особенности гормонального и иммунного статуса больного, не сформированы диагностические критерии контроля излеченности патологического процесса. Это все вместе взятое является стимулом для продолжения исследований, направленных на решение данных проблем. Несмотря на то что роль микоплазм в этиологии и патогенезе многих патологических процессов не вызывает сомнений, вопрос о значении микоплазм в качестве моно возбу дителя на сегодняшний день окончательно не решен. Актуальным по-прежнему остается вопрос разработки алгоритма лабораторной диагностики заболеваний, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами. Только совершенствование диагностических подходов, разработка оптимальных алгоритмов и методов обследования и предупреждение распространения резистентных штаммов путем адекватного отношения к каждому пациенту индивидуально (обязательное проведение посевов на определение чувствительности к антибиотикам до назначения терапии) может изменить данную ситуацию.

Литература/References

1. Прилепская В.Н. Инфекции, передающиеся половым путем. М., 2014. / Prilepskaia V.N. Infektsii, peredaiushchiesia polovym putem. M., 2014. [in Russian]
2. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. Стандарт Формулярного комитета РАМН. М., 2014. / Protokoly vedeniia bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Standart Formuliarnogo komiteta RAMN. M., 2014. [in Russian]
3. Филатов Н.Н., Щербо С.Н., Макаров В.Б. Эпидемиологическое исследование распространенности заболеваний, передаваемых половым путем, среди населения г. Москвы с использованием метода полимеразной цепной реакции. Тезисы докладов 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика в современной медицине». М., 2000; с. 50–1. / Filatov N.N., Sberbo S.N., Makarov V.B. Epidemiologicheskoe issledovanie rasprostranennosti zabolevanii, peredavaemykh polovym putem, sredi naseleniia g. Moskvy s ispol'zovaniem metoda polimeraznoi tsepnoi reaktsii. Tezisy dokladov 3-i Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Genodiagnostika v sovremennoi meditsine». M., 2000; s. 50–1. [in Russian]
4. Aujard Y, Maury L et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature. 2005.
5. Hardy RD. *Mycoplasma Infections*. ACP Medicine, 2005.
6. Кузьмин В.Н. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза. *Лечащий врач*. 2007; 10: 50–6. / Kuz'min V.N. Lechenie vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza. *Lechasbcbii vrach*. 2007; 10: 50–6. [in Russian]
7. Soper DE. *Pelvic inflammatory disease*. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (6): 1459–60.
8. Larsen B, Hwang J. *Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010. pii: 521921. Epub 2010 Jul 12.
9. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium: an update*. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 145.
10. Twin J, Taylor N, Garland SM et al. *Comparison of Two Mycoplasma genitalium Real-Time PCR Detection Methodologies*. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (3): 1140–2.
11. Povlsen K, Thorsen P, Lind I. *Relationship of Ureaplasma urealyticum biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 65–7.
12. Manhart LE, Kay N. *Mycoplasma genitalium: Is It a Sexually Transmitted Pathogen?* *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12 (4): 306–13.
13. Wang N. *Epidemiological study on mycoplasmas colonization and infection in the female genital tract*. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1992; 13 (6): 368–71.
14. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB et al. *The association of Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma genitalium with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners*. *Int J STD AIDS* 2000; 11 (6): 356–60.
15. Schelonka RL et al. *Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques*. 2005.
16. Witt A, Berger A, Gruber CJ et al. *Increased intrauterine frequency of Ureaplasma urealyticum in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery*. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (5): 1663–9.
17. Гомберг МА., Соловьев А.М. Лечение уреаплазменной инфекции урогенитального тракта. *Лечащий врач*. 2004; 10: 39–42. / Gomborg MA., Solov'ev AM. Lechenie ureaplazmennoi infektsii urogenital'nogo trakta. *Lechasbcbii vrach*. 2004; 10: 39–42. [in Russian]
18. Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. *Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy*. *PLoS One* 2008; 3 (11): e3618.
19. Ekiel A, Jozwiak J, Martirosian G. *Mycoplasma genitalium: a significant urogenital pathogen?* *Med Sci Monit* 2009; 15 (4): RA102–6.
20. Elias M, Grzesko J, Siejtkowski R et al. *The presence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the cervical canal of uterus*. *Ginekol Pol* 2005; 76 (1): 28–32.

Сведения об авторе

Кузьмин Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова.
E-mail: vnkuzmin@mail.ru