

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

О.В. ЛЫСЕНКО, Т.В. КУЗНЕЧЕНКОВА, В.А. ИГЛИКОВ, В.П. ДЕРЯБИНА

Prevalence of urogenital inflammatory diseases associated with genital mycoplasmas. Treatment efficacy

O.V. LYSENKO, T.V. KUZNECHENKOVA, V.A. IGLIKOV, V.P. DERYABINA

Об авторах:

О.В. Лысенко — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск

Т.В. Кузнеценкова — очный аспирант кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск

В.А. Игликов — Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГУЗ ОКВД № 3, г. Челябинск

В.П. Дерябина — врач клиничко-лабораторной диагностики, заведующая клиническим отделом ООО «ПМТ-Лаборатория», г. Челябинск

При обследовании 15 765 пациенток установлено, что частота выявления генитальных микоплазм (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp.) у жительниц Южного Урала составила 25,8%, выявляемость микоплазм закономерно выше была у социально неадаптированных женщин (65,9%) по сравнению с социально адаптированными (17,2%). Использование джозамицина (Вильпрафен®) в дозе 500 мг 3 раза в сутки у женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, обеспечило высокую микробиологическую эффективность (92%) и не сопровождалось нежелательными реакциями.

Ключевые слова: распространенность генитальных микоплазм, методы лечения, джозамицин.

Examination of 15765 women by PCR or culture method in the Southern Urals revealed genital mycoplasmas (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp.) in 25.8% of cases; they were more frequently met among socially non-adapted women (65.9% vs 17.2% in socially adapted group of women). Prescription of Josamycin (Wilprafen®), 500 mg TID for 10 days to women of both social groups provided the high level of antimicrobial effectiveness (92%) and favorable safety profile.

Key words: urogenital mycoplasmas prevalence, methods of treatment, josamycin.

Распространенность воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы растет во всем мире, причем с каждым годом число заболевших неуклонно увеличивается [3]. Причиной многих патологических процессов урогенитального тракта являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Среди них согласно статистическим данным первые места стабильно занимают трихомонадная, хламидийная инфекции и воспалительные процессы, ассоциированные с генитальными микоплазмами [1]. При этом роль *T. vaginalis* и *C. trachomatis* в развитии патологического процесса является доказанной, в то время как значение микоплазм до последнего времени дискутируется.

В группе генитальных микоплазм в качестве абсолютного патогена рассматривается только

M. genitalium, чье участие в формировании воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе острого эндометрита, сальпингоофорита, трубного бесплодия, подтверждено множеством российских и зарубежных исследований [12, 16—18]. *M. hominis* и *U. urealyticum* относят к группе «опportunистических» микроорганизмов, вызывающих заболевания только при определенных условиях. С одной стороны, в литературе приводятся многочисленные данные, свидетельствующие об их патогенности. Так, в работах [9, 15, 22] указывается на роль генитальных микоплазм в развитии воспалительных процессов в органах малого таза, преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей и бесплодия у женщин, что обусловливается способностью микроорганизмов к мембранному паразитизму и антигенной мимикрии, приводящей к выраженным нарушениям механизмов местной резистентности и кооперации иммунокомпетентных клеток [19]. В результате этого в слизистой

оболочке уrogenитального тракта образуются гранулематозные очаги поражения преимущественно лимфоидно-гистиоцитарного характера, спаечные процессы в фаллопиевых трубах и органах малого таза, ограничивается доступ к очагу инфекции антибактериальных препаратов [13]. К основным факторам патогенности микоплазм исследователи относят фосфолипазы, протеазы, а также уреазу у *U.urealyticum*. Фосфолипазы микоплазм запускают синтез арахидоновой кислоты и простагландинов за счет гидролиза фосфолипидов мембран клеток хозяина, что может быть причиной невынашивания беременности [10, 14, 21]. Протеазы уреоплазм разлагают IgA человека на два фрагмента. При этом иммуноглобулины теряют способность связывать антигены микроорганизма и предотвращать развитие инфекции [5, 20]. Уреазы *U.urealyticum* вызывают гидролиз мочевины и образование аммиака, который, в свою очередь, оказывает токсическое действие на клетки-мишени в организме и подавляет нормальную микрофлору мочеполовых органов.

С другой стороны, широкое распространение генитальных микоплазм у клинически здоровых женщин разного возраста побуждает многих авторов рассматривать эти микроорганизмы в качестве комменсалов в составе нормальной микрофлоры влагалища [6]. Тем не менее при определенных условиях данные микроорганизмы могут способствовать развитию следующей патологии: негонококковых уретритов, вагинитов, цервицитов, псевдоэрозий шейки матки, эндометритов, сальпингоофоритов, преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей, мертворождений [7]. Условиями, при которых микоплазмы приобретают способность вызывать воспалительные процессы, являются изменения гормонального фона, ассоциация с патогенными (*C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*) и/или условно-патогенными микроорганизмами, а также расстройства иммунной регуляции, которые могут развиваться при различных состояниях. Так, по данным авторов [2, 6], во время беременности частота обнаружения микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза.

Таким образом, даже у тех лиц, у которых микоплазмы на данный момент не вызывают патологических изменений, существует возможность развития клинически значимого процесса и формирования воспаления в нижних и верхних отделах генитального тракта, влияющего на фертильность и репродуктивное здоровье.

Частота колонизации генитальными микоплазмами мочеполовых органов женщин, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах: от 15 до 95% [5], от 15 до 80% [6, 8], от 40 до 80% [12], от 30 до 67% [11], от 10 до 50% [7].

Высокую обсемененность микоплазмами связывают с повышенной половой активностью проституток, гомосексуалистов, больных ИППП.

Диагностика уrogenитальной микоплазменной инфекции осуществляется согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов [4]. Стандартизированные методы лечения включают применение доксицилина, джозамицина, азитромицина. Показания к антибактериальной терапии и продолжительность курса лечения определяются выраженностью воспалительного процесса мочеполовых органов, длительностью инфицирования, акушерско-гинекологическим анамнезом, объемом предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, у беременных — течением беременности.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты выявления генитальных микоплазм у женщин различных социальных групп и определение терапевтической эффективности и переносимости джозамицина — одного из препаратов, рекомендованных к применению при инфицировании данной группой микроорганизмов.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Челябинской государственной медицинской академии.

На первом этапе работы обследованы 15 765 женщин в возрасте от 18 до 55 лет различных социальных слоев, обратившихся в 2009 г. на специализированный дерматовенерологический прием, очередной медицинский осмотр, а также осмотренных профилактически в наркологическом отделении, специализированном венерологическом отделении, комплексном социальном центре по оказанию помощи гражданам без определенного места жительства Челябинска. Из них 13 630 (86,45%) женщин составили адаптированную социальную группу (первая социальная группа), 2135 (13,54%) женщин распценены нами как социально неадаптированные (вторая социальная группа). Критериями распределения женщин по группам являлись: наличие постоянного места жительства, рабочего места и/или социально значимого занятия, уровень образования, частота употребления алкоголя, наркотиков, коммерческий секс, наличие судимости. Условием включения в исследование было наличие добровольного согласия на обследование и участие в анкетировании.

В исследовании использовались общепринятые в венерологии клинико-анамнестические методы: выявлялись жалобы больных, собирался акушерско-гинекологический и половой анамнез (возраст начала половой жизни, число половых партнеров, наличие одновременно нескольких половых партнеров, число беременностей, родов, аборт, наличие в анамнезе ИППП, а также воспалительных заболеваний мочеполовой системы), осуществлялся осмотр пациенток дерматовенерологом, проводилось стандартное лабораторное исследование отделяемого половых путей. Выявление и идентифика-

ция *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* и *U. parvum* осуществлялись на базе независимой лаборатории «Прогрессивные медицинские технологии» с использованием полимеразной цепной реакции — ПЦР (у 9288 человек) и культурального метода (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*) с помощью тест-системы MYCO-PLASMA DUO (Франция) с определением числа колониеобразующих единиц (КОЕ) (у 6477 женщин).

В клиническую часть исследования включены 167 женщин (124 социально адаптированные и 43 социально неадаптированные), которые получили джозамицин (Вильпрафен®) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Результаты лечения регистрировали на 15-й день после окончания терапии.

Результаты и обсуждение

Среди 15 765 женщин, обследованных различными методами, генитальные микоплазмы обнаружены у 4068 (25,8%). Закономерно чаще возбудители обнаруживались у пациенток второй (социально неадаптированной) группы — у 1408 (65,9%) обследованных. Из 13 630 женщин первой группы урогенитальные микоплазмы были выделены у 2339 (17,2%).

Из 6477 женщин (938 — социально неадаптированные; 5539 — социально адаптированные), обследованных культуральным методом, генитальные микоплазмы обнаружены у 2357 (36,4%). Уреаплазмы встречались чаще и обнаруживались у 2302 (35,54%) пациенток. *M. hominis* была выделена только у 1794 (27,7%) человек. Оба микроорганизма найдены у 1734 (26,7%) женщин. Среди представителей различных социальных групп показатели распределились следующим образом: в социально адаптированной группе *Ureaplasma spp.* выявлена у 1592

(28,7%), *M. hominis* — у 1117 (20,2%), оба микроорганизма — у 1072 (19,4%); в социально неадаптированной группе — соответственно у 710 (75,7%), 677 (72,2%), 662 (70,6%).

Количество выделенного возбудителя находилось в прямой зависимости от социального уровня женщин. Так, высокая степень обсемененности *Ureaplasma spp.* ($> 10^4$ КОЭ/мл) была установлена у 1614 (70,1%) пациенток: в первой группе — у 975 (61,2%); во второй группе — у 639 (90%). Высокая степень обсемененности *M. hominis* обнаружена у 453 (25,3%) обследованных: в первой группе — у 44 (3,9%) пробах, во второй — в 409 (60,4%).

Как следует из рис. 1, во второй (социально неадаптированной) группе высокая степень обсемененности возбудителями преобладала, причем наибольшая колонизация наблюдалась при инфицировании *Ureaplasma spp.*

С помощью ПЦР-диагностики на *M. hominis* обследованы 6280 женщин, возбудитель обнаружен у 1145 (18,2%). *U. urealyticum* определялась в 363 пробах и обнаружена в 42 (13%) образцах. По социальным группам данные показатели распределились следующим образом: в социально адаптированной группе *U. urealyticum* выделена у 22 (6,5%) женщин, *M. hominis* — у 605 (10,8%), во второй группе частота выявления микроорганизмов составила соответственно 20 (76,9%) и 540 (76,8%).

Кроме *U. urealyticum* и *M. hominis* методом ПЦР определяли частоту обнаружения у женщин различных социальных групп *M. genitalium* и *U. parvum*. На *M. genitalium* обследованы 2124 женщины, возбудитель обнаружен у 107 (5%). На *U. parvum* обследована 521 женщина, микроорганизм выявлен у 96 (18,42%). По социальным группам данные показа-

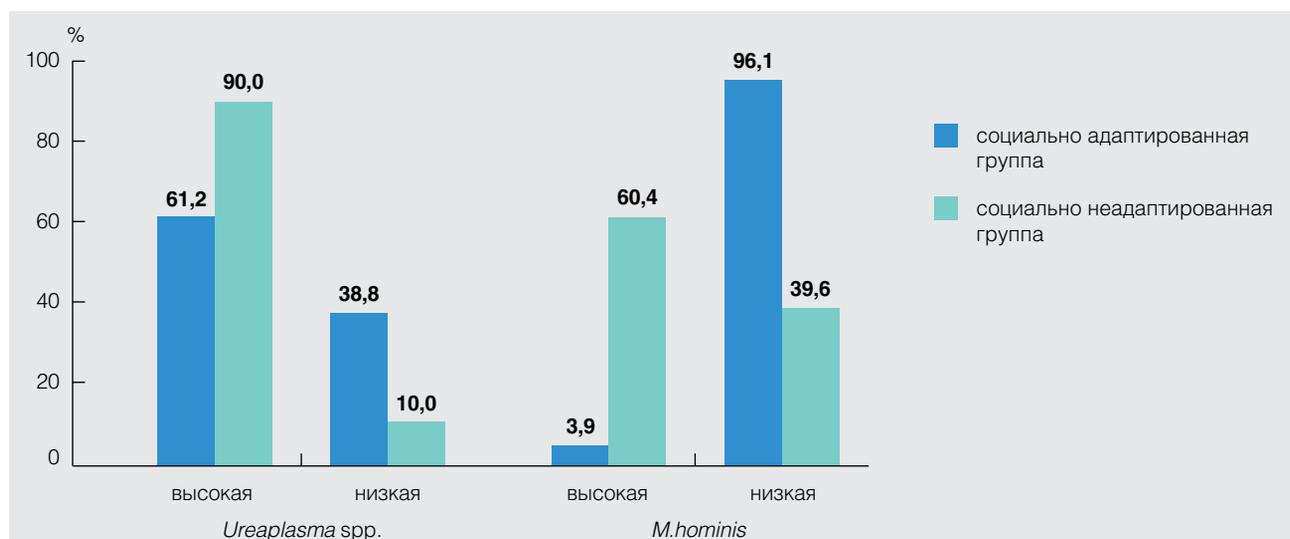


Рис. 1. Уровень обсемененности *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* у женщин различных социальных групп

тели распределились следующим образом: в социально адаптированной группе *M.genitalium* выделена у 43 (2,4%) женщин из 1808 обследованных, *U.parvum* — у 44 (11,9%); во второй группе — у 64 (20,3%) и 52 (34,2%) соответственно.

Количество пациенток с инфекционным процессом, ассоциированным с генитальными микоплазмами, выявленными различными методами обследования, представлено на рис. 2. Как видно, у социально неадаптированных пациенток чаще обнаруживались генитальные микоплазмы, идентифицированные различными методами, по сравнению с женщинами первой группы. Так, частота выявления уреаплазм и *M.hominis* методом ПЦР и с помощью тест-системы MYCOPLASMA DUO во второй группе была примерно одинаковой и составила более 70%. В первой группе чаще выявлялись уреаплазмы.

В связи с тем что подробный анализ клинических проявлений, возникающих у женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, в настоящей работе не проводился, мы условно разделили все развившиеся при инфицировании изменения на две группы: сопровождавшиеся клиническими проявлениями (манифестные) и не сопровождавшиеся клиническими проявлениями (торпидные) и оценили их у 863 женщин, осмотренных в социальном центре или обратившихся на венерологический прием по поводу воспалительных заболеваний мочеполовых органов или с профилактической целью. Среди предъявляемых жалоб наиболее часто упоминались выделения белого цвета с запахом и без него. Причем среди женщин первой группы (социально адаптированных) подобный симптом отмечен у 113 (15,1%) пациенток,

среди женщин второй группы (социально неадаптированных) — у 6 (5,2%). При этом у женщин обеих групп количество и характер выделений мало зависели от степени обсемененности слизистых оболочек.

При осмотре клинические изменения в различных формах выявлены у 661 (76,7%) обследованных пациенток: в первой группе — у 554 (74,2%), во второй группе — у 10 (93,1%), и их частота непосредственно зависела от количества выделяемого возбудителя (см. таблицу).

Так, основными клиническими проявлениями у пациенток обеих групп при низкой степени обсемененности были кольпит — у 26 (20,9%) и сальпингит — у 21 (16,94%), признаки воспаления отсутствовали у 46 (37,1%) пациенток. При высокой степени обсемененности чаще наблюдали цервицит — у 156 (21,11%) женщин, кольпит — у 119 (16,1%) и сальпингит — у 118 (15,97%), признаки воспаления отсутствовали у 155 (20,97%). При количестве исследуемых микроорганизмов $> 10^4$ КОЕ/мл достоверно чаще отмечались вульвовагинит и цервицит ($p = 0,021$ и $0,006$ соответственно) и значительно реже признаки воспаления отсутствовали ($p = 0,003$).

Из 167 женщин, получивших лечение препаратом джозамицин (Вильпрафен®), высокую степень обсемененности (КОЭ $> 10^4$ /мл) имели 143 (85,6%), низкую (КОЭ $< 10^4$ /мл) — 24 (14,4%), манифестные формы воспалительного процесса были у 128 (76,6%) больных, торпидные формы — у 39 (23,4%). Результаты лечения оценивали с учетом социальной группы женщин, степени обсемененности слизистых оболочек *Ureaplasma* spp. и *M.hominis* и клинической картины заболевания (рис. 3).

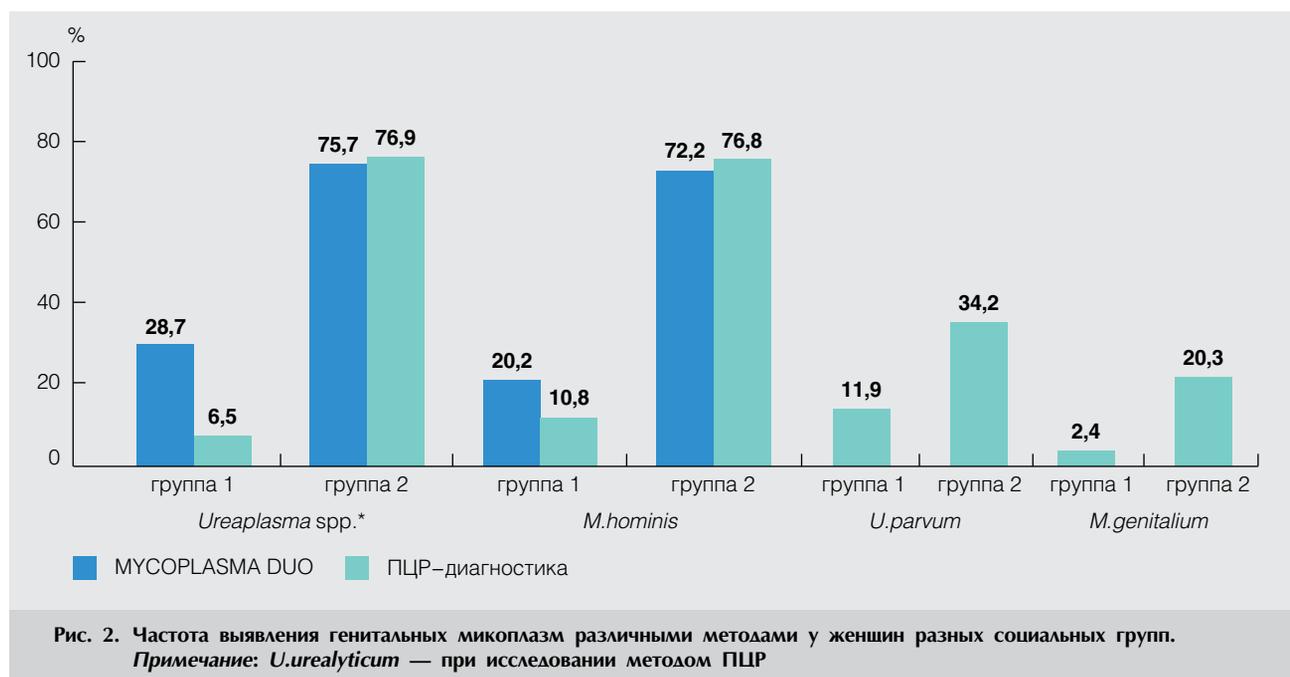


Рис. 2. Частота выявления генитальных микоплазм различными методами у женщин разных социальных групп.
Примечание: *U.urealyticum* — при исследовании методом ПЦР

Таблица

Клинические проявления генитальной микоплазменной инфекции в зависимости от степени обсемененности *M.hominis* и *U.urealyticum*

Клиническая картина	Количество лейкоцитов в мазке	Всего обслед.	Низкая обсемененность		Высокая обсемененность		P
			n = 124	%	n = 739	%	
Кольпит	45—100	145	26	20,97	119	16,10	0,204
Вульвовагинит	45—100	98	5	4,03	93	12,58	0,021
Цервицит	30—50	166	10	8,06	156	21,11	0,006
Уретрит	15—30	114	16	12,90	98	13,26	0,513
Сальпингит*	25—60	139	21	16,94	118	15,97	0,491
Нет признаков воспаления	5—15	201	46	37,10	155	20,97	0,003

* Диагноз подтвержден с помощью УЗИ.

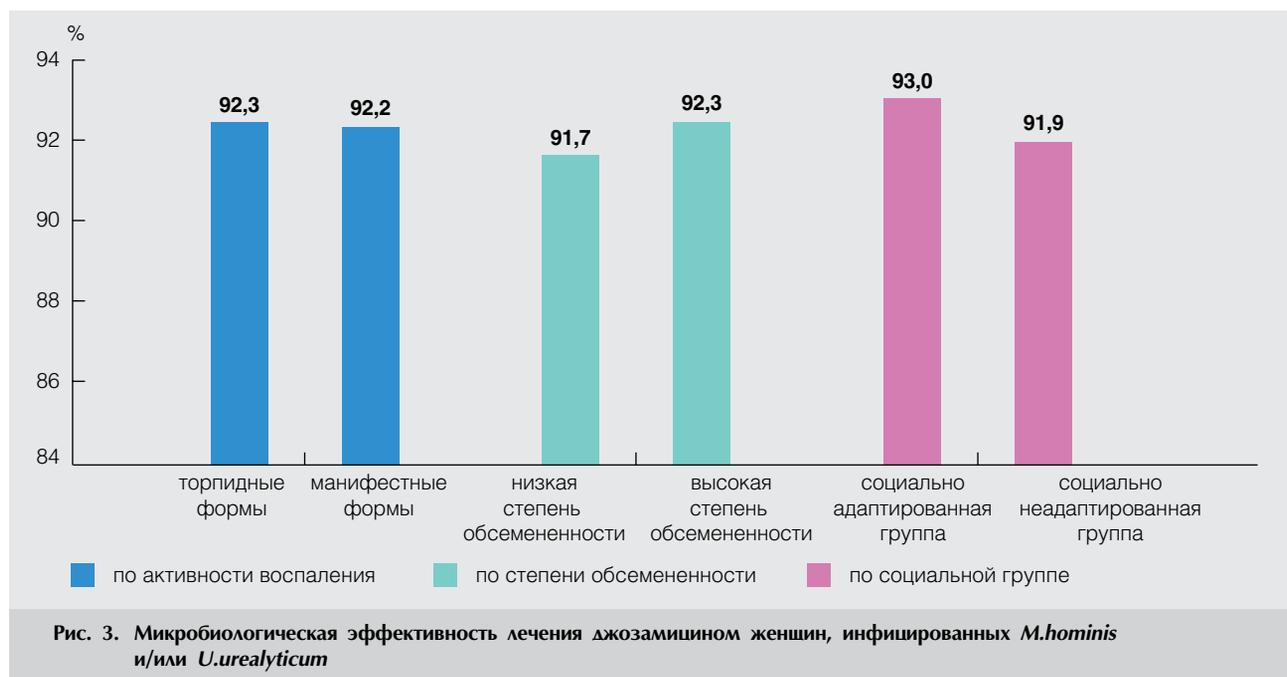


Рис. 3. Микробиологическая эффективность лечения джозамицином женщин, инфицированных *M.hominis* и/или *U.urealyticum*

В результате оценки микробиологической эффективности установлено, что процент излеченности больных антибиотиком группы макролидов джозамицином (Вильпрафен®) составил 92%. Ни у одной из пациенток, получавших Вильпрафен, не отмечено нежелательных явлений.

Заключение

В результате проведенного нами исследования установлено, что частота выявления генитальных микоплазм (*M.hominis*, *M.genitalium*, *Ureaplasma* spp.) у жительниц Южного Урала составила 25,8%, закономерно чаще (65,9%) выявляемые микроорганизмы обнаруживались у социально неадаптированных пациенток по сравнению с социально адап-

тированными (17,2%). Высокая степень обсемененности *M.hominis* и *Ureaplasma* spp. также чаще встречалась в группе социально неадаптированных женщин, составляя соответственно 60,4 и 90,0%, и сопровождалась более выраженными клиническими проявлениями.

Использование джозамицина (Вильпрафен®) у женщин обеих социальных групп, инфицированных генитальными микоплазмами, обеспечивает высокую эффективность — 92%. Применение Вильпрафена не вызывало нежелательных реакций, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата и позволяет рекомендовать его для широкого клинического применения.

Литература

1. Герасимова Н.М., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Урогенитальные инфекции как междисциплинарная проблема. Современные подходы к диагностике и лечению//Вестник последипломного медицинского образования. 2009. № 1. С. 16—19.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий//Руководство для врачей. М. 2003. С. 332—358.
3. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы//Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 11. С. 36—53.
4. Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р., Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации/ Журнал «Вестник дерматологии и венерологии». 2009. № 3. С. 78—82.
5. Мавров И.И. Половые болезни: учебное пособие. М. 2002. 735 с.
6. Молочков В.А., Иванов О.Л., Чеботарев В.В. Урогенитальные заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами//Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение. М. 2006. С. 435—451.
7. Немченко О.И., Уварова Е.В. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы)//Consilium Medicum. Дерм. 2007. № 1. С. 45—51.
8. Прилепская В.И., Быковская О.В. Патология шейки матки и уреоплазмоз //Лечащий врач: Журнал для профессионалов в медицине. 2007. № 3. С. 40—44.
9. Прилепской В.И., Абуд И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз. Рус. мед. журн. 1998. № 6 (5). С. 295—300.
10. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология//РАМН. М. 1995. С. 288.
11. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней. М. 2006. Т 1. С. 734—750.
12. Савичева А.М., Башмакова М.А. Генитальные микоплазмы и вызываемая ими патология//Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. 2008. № 10. С. 11—16.
13. Cunha V.A. Antibiotic resistance/ Drugs Today (Barc). 1998. Vol. 34, № 8. P. 691—8.
14. De Silva N.S., Quinn P.A. Localization of endogenous activity of phospholipases A and C in *Ureaplasma urealyticum*/ J Clin Microbiol. 1991 Jul. Vol. 29, № 7. P. 1498—503.
15. Gupta A., Gupta S., Chandra P, Gill A.K. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility/Arch Gynecol Obstet. 2009. Vol. 280, № 6. P. 981—5.
16. Haggerty C.L. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease/ Curr Opin Infect Dis. 2008 Feb. Vol. 21, № 1. P. 65—9.
17. Jernberg E.J, Moi H. *Mycoplasma genitalium*-aetiological agent of sexually transmitted infection/ Tidsskr Nor Laegeforen. 2007. 6. Vol. 127, № 17. P. 2233—5.
18. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease/ Curr Opin Infect Dis. 2010 Feb. Vol. 23, № 1. P. 83—7.
19. Sielaff T.D., Everett J.E., Shumway S.J., Wahoff D.C., Bolman R.M. 3rd, Dunn DL *Mycoplasma hominis* infections occurring in cardiovascular surgical patients/ Ann Thorac Surg. 1996 Jan. Vol. 61, № 1. P. 99—103.
20. Spooner R.K., Russel W.C., Thirkell D. Characterization of the immunoglobulin A protease of *Ureaplasma urealyticum*/ Infect Immun. 1992 Jun. Vol. 60, № 6. P. 2544—6.
21. Stepan H., Faber R., Retzlaff C., Walther T. DNA analysis for phospholipase A2 coding sequences of *Mycoplasma hominis* isolated from women with a normal pregnancy and women with a pregnancy complicated by preterm labour. Dept of Obstetrics and Gynecology, Univ of Leipzig. Arch Gynecol Obstet 1998. Vol. 261, № 4. P. 189—191.
22. Yüce A, Yücesoy M, Yücesoy K, Canda T, Fadiloğlu M, Güre A, Yuluğ N *Ureaplasma urealyticum*-induced urinary tract stones in rats/ Urol Res. 1996;24(6):345—8.