

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*Н. М. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, Ю. Н. Кузнецова,*

*ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Екатеринбург*

Анализ статистических материалов заболеваемости населения Российской Федерации свидетельствует о том, что регистрируемая заболеваемость ИППП в стране в 2006 г. превышала 483 случая на 100000 населения. При этом в общей структуре заболеваемости доля урогенитального трихомониаза составила 41,2%, хламидийной инфекции — 20,1%, сифилиса — 13,5%, гонококковой инфекции — 3,2%, генитального герпеса — 5%, папилломавирусной инфекции — 7%. Многолетняя динамика заболеваемости (2002—2006 гг.) практически отсутствует, т. к. показатели остаются почти на одном и том же уровне ежегодно. Между тем, по данным статистики МЗСР, из года в год на протяжении последних лет растет гинекологическая заболеваемость, особенно воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), а также привычное невынашивание беременности. Общеизвестно, что одной из главных причин развития ВЗОМТ являются инфекции, передаваемые половым путем. Особо важную роль, как триггерному фактору воспаления, отводят гонококкам и хламидиям. Предметом дискуссий является роль микоплазм и других условно-патогенных микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ. Однако бесспорным признается, что своевременная и точная диагностика, а следом и адекватное лечение, безусловно, способны предотвратить развитие осложнений и таких серьезных последствий, как бесплодие и невынашивание беременности.

Что касается диагностики инфекций, передаваемых половым путем, то она пока регламентирована только протоколами ведения больных [9] и клиническими рекомендациями [4,5]. К сожалению, не всегда эти рекомендации доступны практикующим врачам, поэтому диагностические процедуры на практике довольно часто не соответствуют требованиям протоколов. Так, диагноз гонореи до сих пор зачастую подтверждается только рутинным мазком, а у женщин информативность такого исследования составляет в лучшем случае не более 30%. Хламидийная инфекция почти повсеместно подтверждается одним методом, тогда как для верификации диагноза требуется исследование не менее чем двумя методами. Проведенные в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии исследования диагностических возможностей различных методов лабораторной диагностики гонококковой [6] и хламидийной [7] инфекции показали совершенно неравнозначную ценность каждого из методов в зависимости от клинической ситуации. Так, было доказано, что при включении метода ПЦР в комплекс исследований на гонорею в несколько раз повышается выявляемость инфекции среди лиц декретированных контингентов, проходящих обязательные периодические медицинские осмотры. А при использовании метода для диагностики хронической гонореи результативность ПЦР не уступала культуральным исследованиям. При диагностике урогенитальной хламидийной

инфекции было доказано, что выбор диагностического метода во многом зависит не только от правильности забора материала, его хранения и доставки в лабораторию, но и от объективных клинических данных, возраста пациентки, определенного анамнеза, наличия или отсутствия жалоб, и это должен быть именно выбор врача-клинициста, который не должен ограничиваться только предложением лаборатории. Исследование вновь акцентировало внимание, что для подтверждения диагноза хламидийной инфекции необходимы, как минимум, два метода.

Вопрос о клинической значимости генитальных микоплазм до сих пор обсуждается в научно-медицинской литературе. Результаты ранних исследований их этиологической роли при различных патологических состояниях как женской, так и мужской уrogenитальных систем противоречивы. Более свежие исследования также различаются по полученным результатам. Так, при сравнении исходов беременности у 172 беременных, колонизированных *Ureaplasma urealyticum*, и 123 беременных без колонизации было выявлено, что высокий уровень колонизации является фактором риска развития хориоамнионита и преждевременных родов. В то же время низкий уровень колонизации не вызывал описанных осложнений [11]. В Бельгии после обследования 228 беременных в первом триместре на наличие бактериального вагиноза, *Mycoplasma hominis* и *U. urealyticum*, была установлена их связь с повышенным риском прерывания беременности в сроке до 20 недель [14]. По результатам рандомизированного исследования проведенного у 166 беременных в Италии была выявлена роль колонизации *U. urealyticum* в развитии преждевременного разрыва плодных оболочек [12]. При обследовании 303 беременных в Индии было выявлено, что *U. urealyticum* является распространённым обитателем нижних отделов половых органов у женщин на момент родов (примерно у половины обследованных). Несмотря на это, микроорганизм не являлся фактором риска преждевременных родов или низкого веса новорожденных [16]. В Дании при обследовании 484 беременных было установлено, что ни бактериальный вагиноз, ни колонизация *U. urealyticum* не были связаны с развитием преждевременных родов [17]. Неоднозначно оценивается роль *M. hominis* как причинного фактора в формировании цервицитов и ВЗОМТ [2, 15].

В связи с указанным, целью исследования явилось выявление генетических различий штаммов микоплазм, выделенных от больных с разной степенью тяжести воспалительного процесса репродуктивных органов.

**Материалы и методы.** Исследовано 68 образцов культур микоплазм, полученных от больных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов: 24 клинических изолята *M. hominis* с плотной питательной среды; 44 клинических изолята *U. urealyticum*, культивированных на жидкой питательной среде. Выделение бактериальной ДНК проводили методом

сорбции на силикагеле с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-А» (ЦНИИЭ, Москва). Для амплификации начальной части гена 16S рРНК (около 800 п.о.) использовали универсальные праймеры:

Vak11W — 5' AGA GTT TGA TC A TGG CTC AG 3'

Vak2 — 5' GGA CTA CCA GGG TAT CTA AT 3'

Определение прямой и обратной нуклеотидной последовательности проводили на автоматическом генетическом анализаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США) с использованием реакционной смеси ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Выравнивание последовательностей, филогенетический анализ и статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MEGA версия 3.1. Полученные в результате секвенирования нуклеотидные последовательности были сопоставлены с представленными в банке генетических последовательностей (GenBank NCBI) генами 16S рРНК 103-х видов микоплазм.

**Результаты исследования.** Из 68 представленных образцов удалось идентифицировать 36, в том числе: *M. hominis* — 24; *U. urealyticum* — 6; *U. parvum* — 2; *Lactobacillus sp* — 4. Остальные 32 образца представляли смесь культур. Филогенетический анализ идентифицированных штаммов показал, что кластеры последовательностей *U. urealyticum* и *U. parvum* не отличались от прототипных штаммов, представленных в GenBank NCBI. 14 из 24 образцов *M. hominis* были полностью идентичны по нуклеотидному составу, опубликованному в GenBank NCBI. Однако у остальных 10 штаммов *M. hominis* обнаружена точечная мутация Т в С в позиции 179 консервативного участка рибосомальной РНК, не описанная в литературе.

Анализируя полученные результаты необходимо отметить, что из 44 клинических изолятов *U. urealyticum*, полученных на жидкой питательной среде, только 8 относились к роду уреаплазм, 4 — к роду лактобацилл, а 32 образца остались не-идентифицированными, так как представляли смесь культур.

При сопоставлении клинических данных с результатами лабораторных исследований было установлено, что все мутантные штаммы *M. hominis* были получены от больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, причем штаммы *M. hominis* с мутациями выявлены от больных с высокими диагностическими титрами ( $10^5$ — $10^7$  КОЕ/мл). В 80,0% *M. hominis* являлись единственным выявленным этиологическим агентом при обследовании пациентов на весь спектр ИППП. При отсутствии мутаций моноинфицирование *M. hominis* отмечено лишь в 28,6 случаев. Необходимо подчеркнуть также, что не было отмечено зависимости чувствительности/устойчивости микоплазм к антибиотикам от наличия или отсутствия мутаций *M. hominis* в области гена 16S рРНК. Указанные особенности позволили предположить, что данная мутация, вероятно, обуславливает вирулентность этих штаммов и является фактором их патогенности.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что при использовании для культивирования только жидких сред неизбежна гипердиагностика «уреаплазмоза» и неоправданное назначение лечения. Другая крайность — применение метода ПЦР для диагностики микоплазм, поскольку он очень чувствителен и с его помощью можно идентифицировать микроорганизмы даже по частице генома. Однако важно понимать, что выявление в клинических образцах микроорганизмов (особенно условно-патогенных) еще не является свидетельством наличия инфекционного процесса в организме человека. Диагноз должен основываться на оценке клинических проявлений, анамнестических данных и результатов обследования полового партнера + лабораторных результатах с количественными характеристиками ( $> 10^4$  ГЭК/мл при использовании ПЦР в реальном времени или  $> 10^4$  КОЕ/мл при культивировании на плотных средах).

При классификации диагноза в соответствии с МКБ 10 рекомендуется пользоваться следующими рубриками:

- A49.3 — Инфекция, вызванная микоплазмой, не уточненная (уретрит, ассоциированный с генитальными микоплазмами; цервицит, ассоциированный с генитальными микоплазмами)
- N34+B96.8 — Уретрит, вызванный уточненными бактериальными агентами
- N72+B96.8 — Цервицит, вызванный уточненными бактериальными агентами
- N76+B96.8 — Вагинит, вызванный уточненными бактериальными агентами.

Показаниями к антибактериальной терапии в соответствии с консенсусом, достигнутым в последние годы между дерматовенерологами, акушерами-гинекологами и лабораторными специалистами, являются: подтвержденная (клинически и/или лабораторно) инфекция *M. genitalium* любой локализации; при обнаружении *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* лечение в отсутствие облигатных патогенов показано только при наличии клинических проявлений воспалительных заболеваний мочеполовых путей и/или осложненного течения беременности и выявлении этих микроорганизмов в количестве  $> 10^4$  ГЭК/мл (ПЦР в реальном времени) или  $10^4$  КОЕ (ЦИЕ)/мл (культуральным методом). Привычные потери беременности, осложненное течение настоящей беременности, предгравидарная подготовка у определенных лиц, а также выявление микоплазм у полового партнера при наличии тех же факторов являются показаниями к назначению лечения.

Основу лечения инфекций урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами и уреаплазмами составляет системная антибактериальная терапия. Критериями выбора антимикробных препаратов являются: наличие высокой природной активности в отношении данных патогенов, низкий уровень вторичной резистентности, подтвержденная в исследованиях клиническая и микробиологическая

эффективность при инфекциях, ассоциированных с данными возбудителями.

Лечение пациентов, инфицированных микоплазмами, направлено на эрадикацию возбудителя и предупреждение передачи инфекции половым партнерам, плоду и новорожденному. Однако воспалительные процессы органов репродукции, ассоциированные с микоплазмами, отличаются повторными эпизодами, в связи с чем, требуется обдуманная тактика назначения терапии с учетом факторов, способствующих рецидивам. К препаратам выбора при микоплазменных инфекциях относятся доксицилин, отличающийся от тетрацилина лучшими фармако-кинетическими свойствами и большей безопасностью. Среди солей доксицилина предпочтение отдают моногидрату, который, в отличие от гидрохлорида, не вызывает развития эзофагита и оказывает минимальное воздействие на микрофлору кишечника [3]. Наиболее удобной в применении является лекарственная форма Юнидокс Солютаб, которая позволяет применять препарат, как в виде таблеток, так и раствора, приготовляемого перед употреблением из таблеток. Кроме того, лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильное всасывание доксицилина и равномерное нарастание его концентрации в крови. При негонококковом уретрите, вызванном *S. trachomatis*, *U. urealyticum* или *M. genitalium*, доксицилин применяют в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 7—14 дней [1, 18].

Другие группы антибиотиков, применяемые для лечения микоплазмозов, включают макролиды, фторхинолоны, а также клиндамицин, активный в отношении *M. hominis*. Клиндамицин можно применять при воспалительных заболеваниях органов малого таза и послеродовой и послеабортной лихорадке [19]. Следует отметить, что при послеродовой и послеабортной лихорадке назначение антибиотиков рекомендуют только в случае персистирующих симптомов [19]. При уреаплазменной инфекции более активны макролиды и фторхинолоны. Среди фторхинолонов предпочтение при лечении микоплазменных инфекций рекомендуют отдавать моксифлоксацину или спарфлоксацину, поскольку старые фторхинолоны менее активны в отношении микоплазм. Больших сравнительных исследований макролидов между собой не проводилось, поэтому при их выборе обычно ориентируются на МПК и фармакокинетические свойства. Для макролидов в целом характерны более низкие МПК, чем для фторхинолонов. По мнению ряда исследователей, при уреаплазменной инфекции макролиды должны использоваться в качестве препаратов первого ряда [8, 10]. В группе макролидов самые низкие МПК для микоплазм имеет джозамицин. Благодаря высокой активности и хорошей переносимости он является одним из самых широко применяемых в мире антибиотиков для лечения урогенитальных инфекций [13]. Джозамицин обладает широким спектром антибактериального действия, включающим как все клинически значимые микоплазмы

(*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), так и другие основные этиологические агенты при урогенитальных заболеваниях—хламидии и *Neisseria gonorrhoeae*. Значение джозамицина в лечении микоплазменных и хламидийных инфекций подтверждается тем фактом, что в клинических исследованиях его используют в качестве препарата сравнения при изучении новых антибиотиков [13]. Е. А. Ушкалова [10] считает, что с учетом фармакодинамических и фармакокинетических свойств, высокой безопасности и хорошей переносимости джозамицин представляется одним из самых перспективных антибиотиков для лечения урогенитальной инфекции, вызванной хламидиями, микоплазмами и уреоплазмами у разных категорий пациентов, включая беременных женщин и детей.

У взрослых препарат рекомендуют применять в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 7—14 дней.

В заключение необходимо отметить, что урогенитальные инфекции действительно являются междисциплинарной проблемой, и формирование единых подходов к диагностике и лечению пациентов позволит избежать диагностических ошибок и неоправданного назначения антибактериальных препаратов. Вместе с тем правильная постановка диагноза и своевременно начатое адекватное лечение позволят не только вернуть здоровье, предотвратить формирование осложнений со стороны органов репродукции, но и будут способствовать благополучному вынашиванию беременностей и рождению здорового потомства

