

# 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 клинико-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 «оппортунистических» 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 проститутки, 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 получали 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 показате-

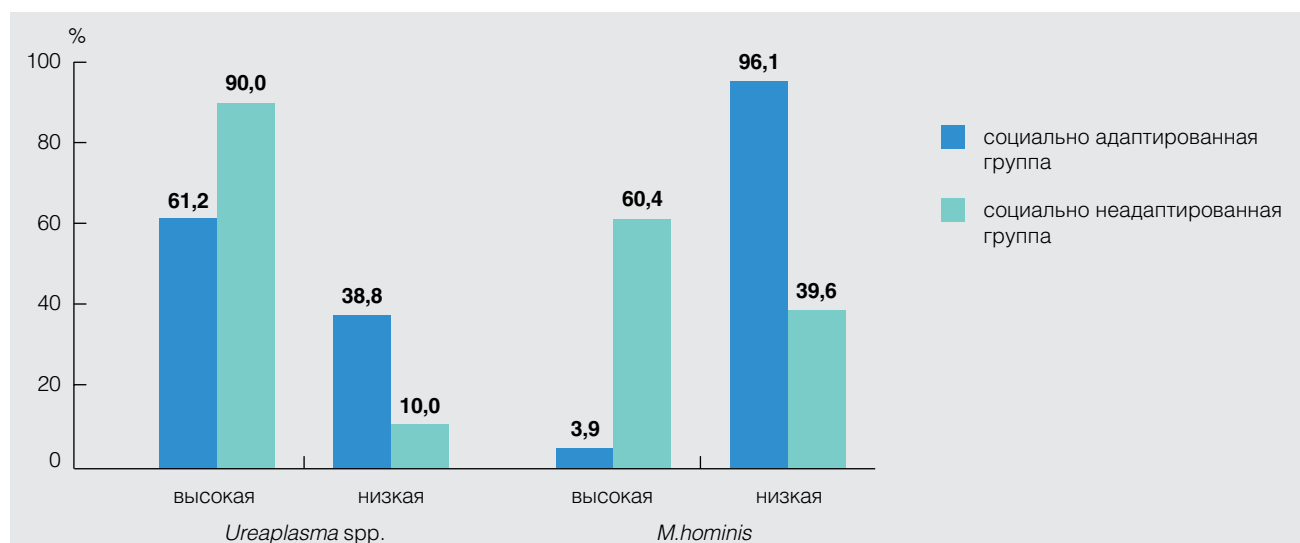


Рис. 1. Уровень обсемененности *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* у женщин различных социальных групп

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).



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.

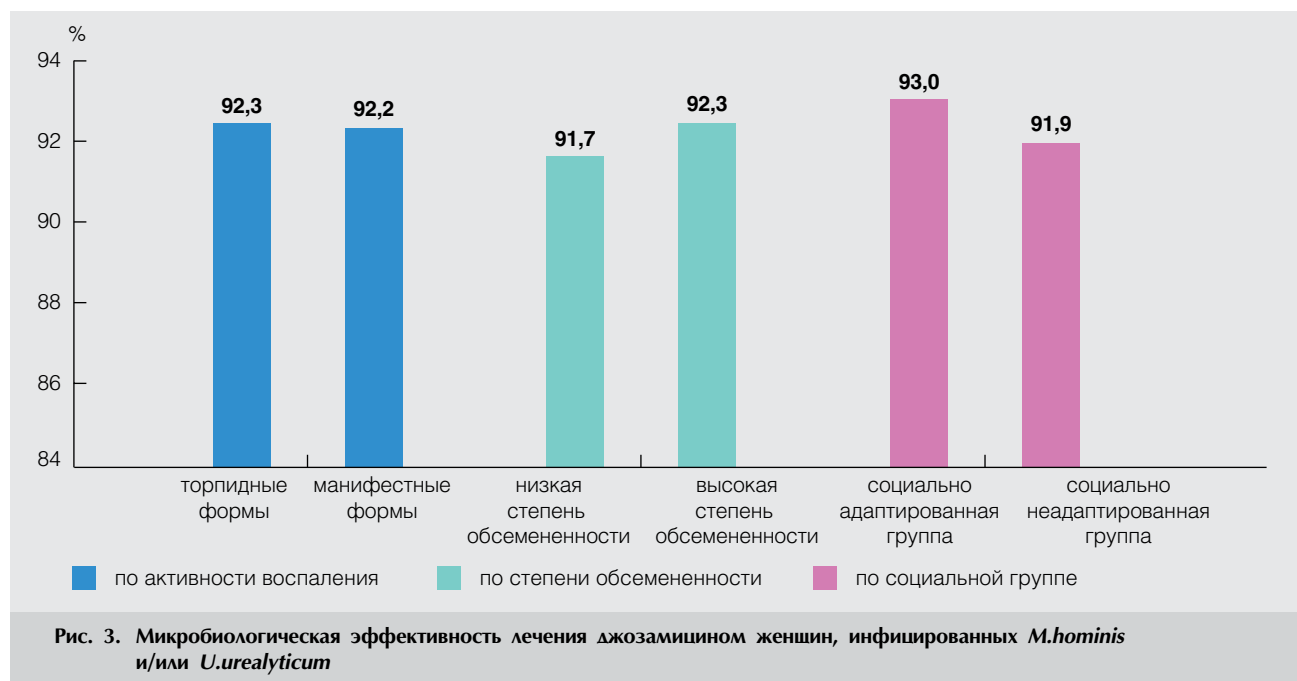


Рис. 3. Микробиологическая эффективность лечения джозамицином женщин, инфицированных *M.hominis* и/или *U.urealyticum*

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.Н., 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 B.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.