

Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии

А.С.Бенькович¹, Е.В.Шипицына², А.М.Савичева², Е.В.Соколовский³

¹ГУЗ Ленинградский областной кожно-венерологический диспансер,

²ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН; ³ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

Резюме

В обзоре рассматриваются патологические состояния организма человека, обусловленные *Mycoplasma genitalium*. В обзоре освещены биологические свойства данного возбудителя, вопросы патогенеза, классификации, клинических проявлений. Приводится анализ методов обнаружения и лечения состояний, вызванных *M. genitalium*.

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

Введение

Наряду с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), таких как сифилис, гонорея, трихомоноз, хламидиоз, в половых путях мужчин и женщин часто обнаруживаются генитальные микоплазмы. Среди них особый интерес вызывает *Mycoplasma genitalium*. Данный возбудитель был впервые обнаружен и описан в 1981 г. [77]. На сегодняшний день *M. genitalium* является одним из наименее изученных возбудителей, вопросы диагностики, лечения и этиологического значения которого до сих пор остаются открытыми. Известно, что *M. genitalium* вызывает поражение урогенитального тракта как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, в последнее время стали появляться данные о возможной связи данного микроорганизма с экстрагенитальными поражениями [17, 36, 43, 73].

Биология *M. genitalium*

Согласно современной таксономии микоплазмы относятся к отделу *Tenericutes* царства *Procarvotae*. Отдел *Tenericutes* представлен одним классом *Mollicutes*, в состав которого входят: порядок *Mycoplasmatales*, включающий семейства *Mycoplasmataceae* (род *Mycoplasma* и род *Ureaplasma*) и *Spiroplasmataceae* (род *Spiroplasma*), порядок *Acholeplasmatales*, включающий семейства *Acholeplasmataceae* (род *Acholeplasma*), и порядок *Anaeroplasmatales*, включающий семейства *Anaeroplasmataceae* (род *Anaeroplasma*, род *Astaeroplasma*, род *Termoplasmata*) [10]. Молликуты – свободноживущие прокариоты без клеточной стен-

ки, которую они не способны образовывать из-за отсутствия собственных ферментов, участвующих в синтезе ее компонентов [5]. Функцию клеточной стенки выполняет трехслойная цитоплазматическая мембрана, поэтому микроорганизмы осмотически неустойчивы и проявляют пластичность и разнообразие форм. Молликуты имеют минимальное количество оргanelл. Благодаря отсутствию ригидной клеточной стенки микроорганизмы способны проходить через поры с диаметром до 0,22 мкм, а также резистентны к различным агентам (антибиотикам, в том числе пенициллину и его производным), подавляющим синтез клеточной стенки. Отсутствие клеточной стенки и ее предшественников сближает молликуты с L-формами [14].

По размерам (0,1–0,45 мкм) молликуты приближаются к крупным вирусам, но так же, как и бактерии, содержат обе нуклеиновые кислоты – ДНК и РНК, и поэтому некоторые авторы рассматривают их как переходную ступень от примитивных микроорганизмов, вирусов, к одноклеточным [64]. Сторонники другой теории придерживаются мнения, что молликуты представляют собой регрессивную ветвь эволюции определенных грамположительных бактерий [67]. Молликуты имеют наименьший для прокариот размер генома – 0,45–1,0 Мbp, что обуславливает высокие требования к условиям культивирования [9].

На плотной питательной среде они образуют мелкие колонии с центром, который плотно врастает в агар. Поверхностную часть обычно составляют крупные клетки, а центральную – мелкие клетки [11, 12]. Жизненный цикл и метаболизм напрямую зависят от клетки-хозяина, с которой данные возбудители тесно связаны. Деление молликутов напоминает аналогичный процесс у бактерий, однако из-за отсутствия клеточной стенки процесс деления цитоплазмы значительно отстает от процесса репликации генома и приводит к появлению многоядерных форм, способных образовывать псевдомицелий. Цикл развития занимает около 6 сут [14].

Что касается *M. genitalium*, то культивирование этого микроорганизма чрезвычайно затруднено из-за требовательности к питательным средам и очень медленного роста. Поэтому изучение жизненного цикла, антибиотикорезистентности этих микоплазм представляет большие трудности.

Микоплазмы могут колонизировать разные участки тела человека. В табл. 1 представлены основные виды микоплазм человека и первичная область колонизации. Как видно из приведенных данных, органы урогенитального тракта колонизируют 6 видов микоплазм, патогенные потенциалы которых еще окончательно не доказаны. Лишь *M. genitalium* сегодня может быть отнесена к патогенным микроорганизмам.

Патогенез

Источником заражения является человек, болеющий острой или хронической формой заболевания с манифестным или бессимптомным течением.

Распространение в организме происходит:

- каналикулярно,
- трансплацентарно,
- лимфогенно,
- гематогенно,
- 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, некоторые авторы считают, что у лиц с острыми воспалительными заболеваниями инкубационный период более короткий, чем у лиц с подострым течением [9].

Для детей основными путями заражения являются:

- антенатальный,
- интранатальный.

В ранние сроки беременности возможно инфицирование плодного яйца, что нередко приводит к прерыванию беременности. 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

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

плодные оболочки, и лишь при развитии децидуита происходит гематогенное заражение плода. Отсутствие нормальной микрофлоры делает плод не защищенным от инфекции. Заражение новорожденного происходит в основном в родах, риск инфицирования возрастает при затяжных родах, с преждевременным и ранним излитием околоплодных вод [9].

Отсутствие клеточной стенки и сходство строения клеточной мембраны с мембранами клеток организмов-хозяина обеспечивают внедрение микоплазм в мембрану клеток-организма и делают их более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. К ведущим факторам патогенности относят адгезины, протеазу и фосфолипазы [43].

В развитии начальной стадии инфекционного процесса важнейшую роль играют адгезины – поверхностные компоненты клеток, которые обеспечивают связывание клеток микроорганизма с клетками-мишенями макроорганизма.

Первоначально происходит специфическое взаимодействие клеток-хозяина и инфекционного агента, затем лиганд-рецепторное взаимодействие, при котором функцию лиганда выполняет адгезин, а функцию рецептора – соответствующие структуры клетки-мишени гликопротеиновой природы. Адгезины занимают почти 5% крохотного генома молликут, что позволяет за счет рекомбинаций между копиями адгезина постоянно менять антигенную структуру для успешного преодоления иммунного ответа хозяина. Адгезины и протеазы могут обладать антигенными свойствами и быть видо- и сероспецифичными. Фосфолипазы гидролизуют фосфолипиды мембраны клеток, что приводит к увеличению свободной арахидоновой кислоты и вследствие этого к активации синтеза простагландинов [9, 43].

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 [7, 13].

Клиническая картина

С 2000 г. (Приказ МЗ РФ №315 от 07.08.2000 г.) в связи с введением в России Международной классификации болезней 10-го пересмотра, инфекции, вызванные микоплазмами, были исключены из списка заболеваний, которые регистрировались как передаваемые половым путем [8]. Таким образом, в настоящий момент правильно формулировка диагноза с уче-

том двух рубрик: первая соответствует локализации воспалительного процесса, а вторая – B96.8 (Другие уточненные бактериальные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках). В качестве примера можно привести следующую формулировку диагноза: N34+B96.8. Уретрит, вызванный *M. genitalium* [9].

Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет патогномичных симптомов. У мужчин *M. genitalium* вызывает поражение мочеиспускательного канала [3, 6, 16, 18, 20, 33, 40, 43, 53, 61, 63].

Уретрит, вызванный *M. genitalium*, может с самого начала протекать с острыми, подострыми или вялыми симптомами воспаления. Частота выявления выше у пациентов с ярко выраженной клинической картиной, не отличающейся от клинической картины острого гонорейного уретрита (гиперемия и отечность губок наружного отверстия уретры, обильное гнойное отделяемое, мутная моча в первой порции при переднем уретрите и в обеих порциях при тотальном). Так, среди пациентов, предъявлявших активные жалобы на вышеперечисленные симптомы и с количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов, равным 4 в поле зрения или более в мазке из уретры, частота обнаружения *M. genitalium* составила от 13 до 35,3% [33, 39, 40, 43]. Тогда как у пациентов с подострой торпидной формой уретрита, характеризующейся менее выраженными признаками воспаления, с незначительным количеством слизистого или слизисто-гнойного отделяемого из уретры, частота выявления *M. genitalium* составляет от 8 до 10% [39, 40]. При хроническом течении уретрита клиническая картина выражена весьма слабо. Субъективные ощущения, как правило, сводятся к незначительному зуду, щекотанию, жжению в уретре. Воспалительные явления в области губок уретры отсутствуют, но иногда губки слипаются. Скудные выделения в виде слизистой капли обнаруживаются лишь при выдавливании, иногда только по утрам; отмечается наличие слизистых нитей в моче [6, 33, 40, 61].

Уретрит, вызванный *M. genitalium*, может сопровождаться баланитом или баланопоститом, которые возникают либо от раздражения отделяемым из мочеиспускательного канала, либо возникают первично, в результате воздействия *M. genitalium* непосредственно на кожу головки полового члена. Больные предъявляют жалобы на зуд, выделения из препуциального мешка. После оттягивания отечной крайней плоти в венечной бороздке обнаруживаются интенсивное воспаление и мацерацию эпидермиса. Поверхность головки, а также внутреннего листка крайней плоти при этом выглядит набухшей, разрыхленной, гиперемиро-

ванной. Воспалительный процесс при дальнейшем развитии может вызвать отторжение пораженного рогового слоя головки полового члена и как следствие образование поверхностных эрозий, ссадин, а в редких случаях – изъязвлений. Длительно существующий баланит может оказаться причиной фимоза, а баланопостит – парафимоза [39, 58].

В последнее время обсуждается вопрос о причастности *M. genitalium* к развитию эпидидимита и простатита, но четких данных на данный момент не получено [43].

В табл. 2 представлены микроорганизмы, которые были выделены из уретры мужчин с негонококковым уретритом. При негонококковом уретрите одинаково часто были обнаружены как хламидии, так и генитальные микоплазмы. Следует отметить, что у мужчин без клинических проявлений уретрита и хламидии, и микоплазмы выявлялись с частотой 9%, в то время как уреоплазмы – в 47% случаев. Это еще раз подчеркивает возможность уреоплазм колонизировать уретру здоровых мужчин.

В связи с тем что микоплазмы часто обнаруживаются у здоровых женщин, большинство исследователей рассматривают их как комменсалы нормального вагинального микробиоценоза, способные при определенных условиях к реализации патогенных свойств. Вместе с тем за последние годы накоплено немало данных, позволяющих относить *M. genitalium* к микроорганизмам, которые обуславливают различные патологические состояния [4, 43].

По топографии поражений, вызванных *M. genitalium* у женщин, можно выделить заболевания нижних отделов урогенитального тракта (эндоцервицит) и воспалительные заболевания органов малого таза, которые являются результатом восходящей инфекции из шейки матки и проявляются в виде эндометрита, сальпингита, оофорита, tuboовариального абсцесса и пельвиоперитонита. По мнению ряда авторов, нет достоверных различий в клинической картине у пациенток с поражениями, вызванными *M. genitalium* и *C. trachomatis* [31, 43].

Клинические проявления цервицита появляются примерно через 3–4 нед после заражения: наблюдаются дизурические расстройства, часть женщин жалуются на зуд и жжение в области промежности, бели, боли внизу живота. Цервицит протекает с обильными слизисто-гнойными выделениями. Вид инфицированной шейки может варьировать от клинически нормального до тяжело эрозированного с утолщенной отечной слизистой оболочкой и большим количеством слизисто-гнойных выделений. Согласно международным стандартам диагноз цервицита, в том числе вызванного *M. genitalium*, устанавливает-

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

Таблица 1. Основные виды микоплазм человека

Виды микоплазм	Первое сообщение о выделении, год	Первичная область колонизации		Патогенность
		ротоглотка	урогенитальный тракт	
<i>Mycoplasma hominis</i>	1937	+	+	+/-
<i>Mycoplasma fermentans</i>	1952	+	+	?
<i>Mycoplasma salivarium</i>	1953	+	-	-
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1954	+	+	+/-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1962	+	-	+
<i>Mycoplasma orale</i>	1964	+	-	-
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1981	?	+	+
<i>Mycoplasma spermatophilum</i>	1991	-	+	-
<i>Mycoplasma penetrans</i>	1991	-	+	?

Таблица 2. Микроорганизмы, обнаруженные в отделяемом уретры у мужчин с негонококковым уретритом (S.Jorgen и соавт., 1993)

Микроорганизм	Негонококковый уретрит (n=48)		Хламидийный уретрит (n=14)		Негонококковый и нехламидийный уретрит (n=34)		Контроль (без уретрита) (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	14	29	14	100	0		4	9
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16	33	4	14	12		22	47
<i>Mycoplasma genitalium</i>	13	27	1	7	12		4	9

Таблица 3. Клинические материалы для диагностики инфекции, вызванной *M. genitalium*

Исследуемые клинические материалы и их комбинации	<i>M. genitalium</i> (n=51)		<i>C. trachomatis</i> (n=73)	
	абс.	%	абс.	%
Материал из уретры	29	57	57	78
Материал из цервикального канала	36	71	63	86
Первая порция мочи	45	88	66	90
Уретра + цервикальный канал	44	86	69	95
Уретра + первая порция мочи	48	94	67	92
Цервикальный канал + первая порция мочи	49	96	72	99

Таблица 4. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков в отношении генитальных микоплазм (в мкг/мл)

Антибиотик	<i>M. genitalium</i>	<i>M. hominis</i>	МПК, мкг/мл			
			<i>M. fermentans</i>	<i>M. penetrans</i>	чувствительные к доксициклину	резистентные к доксициклину
Гентамицин	>64	1-10	1-10	1-10	<1	<1
Клиндамицин	0,2-1	0,008-0,063	<1	<1	>64	>64
Линкомицин	1-8	<1	<1	<1	>64	>64
Эритромицин	0,015	>64	>64	2	0,12-1	0,12-1
Рокситромицин (Рулид®)	0,015	>64	32-64	0,5	0,06-0,5	0,06-0,5
Кларитромицин (Клацид®)	0,015-0,06	>64	>64	0,12	0,015-0,03	0,015-0,06
Азитромицин (Сумамед®)	0,015-0,03	32->64	2-8	0,12-0,5	0,06-0,25	0,12-0,5
Джозамицин (Вильпрафен®)	0,015-0,03	0,06-0,25	0,12-0,5	0,12-0,5	0,03-0,12	0,03-0,12
Спирамицин (Ровамицин®)	0,12-1	32->64	2-4	16	4-32	8-32
Ломефлоксацин (Максаквин®)	2-4	1-4	2-4	Нет данных	0,5-4	0,5-4
Левифлоксацин (Таваник®)	0,5-1	0,12-0,5	0,06	0,06	0,5-1	0,5-1
Моксифлоксацин (Авелокс®)	0,05-0,8	0,015-0,06	Нет данных	0,25	0,25	0,25-1,0
Спарфлоксацин (Спарфло®)	0,03	0,03-0,12	0,015-0,03	0,03-0,12	0,12-0,25	0,06-0,25
Офлоксацин	1-2	0,25-1	0,12	0,12	1-2	1-2
Доксициклин	0,06-0,12	0,03-16	0,06	0,12-0,25	0,06-0,5	>64

ся при наличии слизисто-гноя выделений из цервикального канала шейки матки, а также при наличии 10 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения и более при проведении микроскопического исследования отделяемого из цервикального канала с использованием светового микроскопа и увеличения $\times 1000$ (при просмотре более 5 полей зрения) [43].

В дальнейшем, учитывая тесную связь цервикального канала и полости матки, воспалительные поражения шейки часто сопровождаются возникновением процессов, захватывающих эндометрий. Эндометриты могут протекать в острой и хронической форме. Проявления эндометрита, так же как и

при процессах другой этиологии, часто характеризуются кровянистыми межменструальными выделениями, болями в животе, а также диареей, тошнотой, рвотой. Достаточно часто пациенток беспокоят длительные, периодически усиливающиеся, жидкие или слизисто-гнояные бели, при вагиноскопии обнаруживаются слизисто-гнояные выделения из цервикального канала [6, 13, 22, 31, 66].

Изолированный субхронический или хронический эндометрит в чистом виде встречается редко, чаще он сопровождается хроническим сальпингитом или сальпингоофоритом. Хотя этиологическая роль микоплазменной инфекции при патологии ре-

продуктивной системы у женщин доказана, роль *M. genitalium* в развитии сальпингитов остается до конца неясной. По результатам проведенных исследований, в ходе которых изучали частоту инфицирования *M. genitalium* различных отделов репродуктивной системы (фаллопиевы трубы, эндометрий и шейка матки), у женщин, страдающих сальпингитом, *M. genitalium* находили у 9 из 123 пациенток в образцах из шейки матки и/или эндометрия и у 1 из 123 пациенток в образце из фаллопиевой трубы. Какая-либо зависимость между инфицированием *M. genitalium* и степенью тяжести инфекции отсутствовала [23].

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

Для сальпингита, вызванного *M. genitalium*, характерно длительное стертое течение, которое в дальнейшем может привести к развитию непроходимости маточных труб, внематочной беременности, спаячному процессу в малом тазе, невынашиванию беременности и трубно-перитонеальному бесплодию [6, 9, 55, 62, 79, 80]. Характерны периодические неинтенсивные боли внизу живота в середине или в конце менструации, в середине цикла (в период овуляции), усиливающиеся при переохлаждении. Могут беспокоить мажущие кровянистые выделения. При ректоабдоминальном исследовании выявляют болезненность, увеличение и пастозность придатков, при ультрасонографическом исследовании – увеличение придатков в размерах при остром течении или обострении хронического воспалительного процесса [35, 54, 71]. При хроническом течении заболевания при эхографии могут определяться гиперэхогенные включения, нарушение архитектоники внутренних половых органов (придатки, как правило, "припаяны" к матке). Пациентки могут предъявлять жалобы на боли в животе, крестцово-поясничной области. Обострение связано с простудными заболеваниями, стрессами, гормональной перестройкой организма [6, 22, 23, 25, 35, 43, 62, 69, 71].

Несмотря на то что приведенные выше данные свидетельствуют о поражении *M. genitalium* преимущественно урогенитального тракта, имеются данные о наличии экстрагенитальных поражений [43].

В последнее время обсуждается вопрос об участии *M. genitalium* в развитии реактивных артритов [17, 36, 43]. Заболевание обычно протекает с ремиссиями и повторными атаками. В Европе и США установлено, что триггером реактивного артрита является приобретенная половым путем генитальная инфекция. Отсюда и произошла аббревиатура SARA – sexually acquired reactive arthritis. Часть пациентов отмечали острую урогенитальную инфекцию незадолго до возникновения артрита. Так, были описаны случаи обнаружения *M. genitalium* у пациентов с артритом, особенно важно то, что *M. genitalium* выделены из суставов и синовиальной жидкости. Кроме того, был описан случай конъюнктивита у пациента с поражением суставов и уретритом, предшествующим данному состоянию [17, 36, 43].

Лабораторная диагностика

M. genitalium – это самая мелкая из известных на сегодняшний день бактерий, ее геном составляет 580 kbp [32]. Впервые *M. genitalium* была выделена в культуре в 1981 г., при этом доказательством роста – изменение цвета среды – появились только через 50 дней [77]. Впоследствии предпринимались неоднократные попытки выде-

лить и размножить другие изоляты из урогенитального тракта, однако до сих пор количество полученных штаммов исчисляется лишь единицами [46, 72]. *M. genitalium* – исключительно требовательный к условиям культивирования микроорганизм, и поэтому культуральный метод является очень трудоемким и длительным. Несмотря на то что техника культивирования *M. genitalium* значительно улучшилась за последние годы, в том числе за счет использования клеточных культур [46], выделение и размножение этого микроорганизма до сих пор занимает от нескольких недель до нескольких месяцев – в среднем 50 сут [15, 46].

M. genitalium и ее ближайший родственник *M. pneumoniae* имеют целый ряд общих структурных особенностей. Значительное антигенное сходство между этими двумя видами микоплазм служит серьезным препятствием для диагностической серологии [57]. Уже в 1982 г., на самых ранних этапах изучения *M. genitalium*, была продемонстрирована значительная перекрестная реактивность между *M. genitalium* и *M. pneumoniae* в реакциях связывания комплемента, ингибирования метаболизма и непрямого геммаглоутинации [56]. При этом перекрестные реакции наблюдались как с антисыворотками от кроликов, иммунизированных *M. genitalium* и *M. pneumoniae*, так и с сыворотками от пациентов, инфицированных *M. pneumoniae*. Позднее методология выявления специфических анти-*M. genitalium* антител постоянно совершенствовалась, и несколько методов показали свою информативность в эпидемиологических исследованиях [15, 21, 38, 79]. Однако ни один из предложенных тестов к настоящему времени не валидирован для использования с целью диагностики.

Таким образом, из-за неспособности традиционных бактериологических методов диагностики, таких как культуральный и серологический, обеспечить адекватную идентификацию *M. genitalium*, предположения об этиологической роли этого микроорганизма в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта оставались недоказуемыми до разработки первых тестов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [47, 65]. Первые исследования с использованием ПЦР для выявления *M. genitalium* у мужчин с негонококковым уретритом были опубликованы в 1993 г. [41, 49]. В дальнейшем применение метода ПЦР позволило получить доказательства того, что *M. genitalium* – это возбудитель, передаваемый половым путем, способный индуцировать ряд заболеваний репродуктивного тракта как у мужчин, так и у женщин. Спектр этих заболеваний аналогичен спектру заболеваний, вызываемых двумя другими возбудителями ИППП – *Chlamy-*

dia trachomatis и *Neisseria gonorrhoeae*, и включает уретрит, цервицит, эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза [16, 22, 23, 50, 59, 61, 75].

С тех пор как были разработаны первые ПЦР-тесты для выявления ДНК *M. genitalium* [47, 65], в литературе было описано еще около 10 ПЦР-диагностик [19, 26, 27, 29, 30, 49, 50, 52, 61, 68, 70]. В большинстве этих ПЦР-систем в качестве мишеней используются консервативные регионы гена адгезии MgPa. Фрагменты гена 16S рРНК также применяются как мишени, однако высокая степень гомологии этих генов у *M. genitalium* и *M. pneumoniae*, а также обилие собственных генов 16S рРНК вторичных структур крайне затрудняют поиск эффективной и специфичной комбинации праймеров.

В 2002 г. было опубликовано первое исследование, в котором для анализа ДНК *M. genitalium* был применен метод ПЦР в реальном времени [82]. Данная технология позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации непосредственно в процессе реакции, в режиме реального времени, что существенно сокращает время анализа и снижает риск контаминации. Кроме того, методология ПЦР в реальном времени позволяет проводить количественную оценку исследуемой мишени в пробе. Возможности применения количественного подхода в диагностике инфекции, вызванной *M. genitalium*, были продемонстрированы при оценке эффективности терапии [28]. Важные с клинической точки зрения данные с использованием количественной ПЦР в реальном времени были также получены J. Jensen и соавт. [45]: анализ проб мочи и соскобов из уретры от мужчин показал, что 28% уретральных проб содержали ДНК *M. genitalium* в количестве, не превышающем 10 копий генома на реакцию. Таким образом, так как количество возбудителя в урогенитальном тракте может быть очень низким, для обеспечения адекватной чувствительности тесты на *M. genitalium* должны обладать очень низким пределом детекции. Сочетание высокой чувствительности метода ПЦР в реальном времени с высокой специфичностью, обеспечиваемой использованием зонда, позволяет предполагать, что в будущем, вероятно, он станет основным методом диагностики инфекций, вызванных *M. genitalium*.

В качестве альтернативы ПЦР для выявления *M. genitalium* недавно был предложен тест на основе метода транскрипционно-опосредованной амплификации (transcription-mediated amplification, TMA; Gen-Probe, San Diego, США) [81]. Мишенью в этом тесте является рибосомная РНК – молекула, присутствующая в количестве нескольких тысяч копий на одну клетку, что обеспечивает высокую чувстви-

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

тельность метода. К тому же автоматизация большинства этапов технологии ТМА позволяет одновременно проводить анализ большого числа проб.

Как правило, для выявления различных патогенов урогенитального тракта, таких как *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, используются соскобы из цервикального канала и уретры. Показано, что диагностика ИППП с использованием образцов, полученных неинвазивным путем (моча и вагинальные пробы), является по меньшей мере такой же чувствительной, как и с использованием цервикальных и уретральных проб [24]. К тому же неинвазивный способ получения материала предпочитается пациентами, что значительно облегчает проведение скрининговых исследований [34, 37]. J.Jensen и соавт. [45] показали, что с использованием проб мочи от мужчин было выявлено больше случаев инфицирования *M. genitalium* (так же как и *C. trachomatis*), чем с использованием соскобов из уретры, что, впрочем, могло быть обусловлено различиями в объеме данных типов материала. У женщин процент выявления инфекции повышался при одновременном анализе мочи и соскобов из цервикального канала. Выбор клинического материала для диагностики *M. genitalium* также может зависеть от метода пробоподготовки, используемого в лаборатории.

В табл. 3 представлены клинические материалы и их комбинации, которые могут быть использованы для выявления генитальных микоплазм. В скобках приведены данные по чувствительности метода ПЦР при использовании разных клинических материалов. Показано, что чувствительность метода самая высокая при одновременном использовании материалов, полученных из уретры мужчин и цервикального канала женщин, в сочетании с исследованием первой порции свободно выпущенной мочи.

Таким образом, в настоящее время методы амплификации нуклеиновых кислот являются единственным инструментом обнаружения *M. genitalium*. На сегодняшний день не предложено ни одного коммерческого теста для детекции возбудителя, однако обнадеживающие результаты были получены с использованием тестов, разработанных для исследовательских целей, и весьма вероятно, что в обозримом будущем один или несколько из них будут реализованы в коммерческих тестах для выявления *M. genitalium*. Однако уже сейчас необходимо, чтобы перед внедрением так называемых in-house («домашних») ПЦР-диагностик в рутинную лабораторную практику проводилась их полноценная

валидация, которая включает оценку аналитической чувствительности и специфичности, а также анализ диагностических характеристик на достаточно большом количестве клинических образцов. Кроме того, лаборатории, предоставляющие услуги по выявлению *M. genitalium*, должны активно участвовать в программах внешнего контроля качества.

Лечение

При лечении состояний, вызванных *M. genitalium*, следует помнить о том, что лечение должно предупреждать передачу инфекции половым партнерам, плоду и новорожденным, быть эффективным, обладать высокой комплаентностью.

В табл. 4 представлены данные о показателях минимальной ингибирующей концентрации антибиотиков в отношении генитальных микоплазм (мкг/мл), полученные на основании изучения обзора публикаций в журнале Antimicrob. Agents Chemother. за период с 1992 по 2003 г.

Показанием к назначению специфической терапии являются следующие положения: подтвержденная инфекция любой локализации, вызванная *M. genitalium*; выявление *M. genitalium* у полового партнера; отсутствие возможности провести тесты у больных с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний на *M. genitalium* нижних отделов мочеполового тракта [4]. На сегодняшний день для лечения состояний, вызванных *M. genitalium*, применяют препараты групп макролидов и тетрациклинов. Из макролидов наиболее широко распространение получили азитромицин и джозамицин, из тетрациклинов – доксициклин. Существует достаточно большое количество схем лечения, предложенных разными авторами [4, 8, 33, 42, 43]. Falk и соавт. (2003 г.) показали, что тетрациклин при лечении инфекции, вызванной *M. genitalium*, эффективен лишь у 33% пациентов. У этих больных они применяли азитромицин внутрь в дозе 500 мг в 1-й день, далее по 250 мг еще 4 дня. По данным открытого многоцентрового исследования, проведенного в странах Скандинавии, показано, что назначение доксициклина внутрь (200 мг в 1-й день, далее по 100 мг 8 дней) было эффективным только у 35% пациентов, азитромицина (1 г 1 раз) – у 85%, азитромицина (500 мг в 1-й день, далее по 250 мг со 2-го по 5-й день) – у 95%. Данные американских исследователей показали, что назначение доксициклина (200 мг 7 дней) при микоплазменной инфекции эффективно лишь у 36% пациентов, азитромицина (1 г 1 раз) – у 84%.

Наши еще не опубликованные данные о применении джозамицина внутрь у пациентов с инфекцией, вызванной *M. genitalium*, в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней показали хорошие результаты. Эффективность препарата на сегодняшний день оценивается в 100%.

В 2006 г. на совместном совещании акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, специалистов лабораторной диагностики Российской Федерации был достигнут консенсус относительно диагностики и терапии инфекций, ассоциированных с *M. genitalium*. Материалы этого совещания опубликованы в ряде российских журналов [4].

Согласно этим публикациям показаниями к назначению специфической терапии инфекции, ассоциированной с *M. genitalium*, являются: подтвержденная инфекция любой локализации, вызванная *M. genitalium*; выявление *M. genitalium* у полового партнера; отсутствие возможности провести тесты у больных с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний на *M. genitalium* нижних отделов мочеполового тракта. Предлагаются следующие схемы лечения: джозамицин по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней; доксициклин по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней; азитромицин 0,5 или 1 г однократно в 1-й день, затем по 250 мг в сутки в течение 3 дней подряд.

После курса лечения контроль излеченности проводится не ранее чем через 4 нед. При повторном обнаружении *M. genitalium* необходимо провести лечение альтернативными антибактериальными препаратами. Необходимо учитывать тот факт, что лечение хронических и рецидивирующих состояний, вызванных *M. genitalium*, следует проводить короткими курсами, что является более физиологичным, чем длительный непрерывный прием антибиотиков, заметно угнетающий иммунную реактивность организма, способствующий развитию дисбактериоза, кандидоза и других осложнений.

Заключение

Несмотря на сложности выявления, связанные с биологическими особенностями *M. genitalium*, на сегодняшний день уже имеются достоверные данные об участии данного возбудителя в развитии целого ряда патологических состояний как у мужчин, так и у женщин. Необходимо проведение дальнейших исследований и внедрение современных методов диагностики для дальнейшего изучения данного вопроса.

Список используемой литературы выложен на сайте издательства www.com-med.ru.