

ГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМЫ И МИКОПЛАЗМЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

М.А. Башмакова, А.М. Савичева

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Большой интерес к генитальным микоплазмам, по-видимому, отражает потребность в объяснении многих болезненных состояний каким-либо вполне конкретным патологическим процессом, причиной которому служит попадание в организм, в частности в половые пути, микоплазм. Между тем все еще получено мало исчерпывающих доказательств причастности генитальных микоплазм к тем или иным патологическим процессам у взрослых и у детей. Лабораторные данные о выделении генитальных микоплазм зачастую служат единственным основанием для того, чтобы считать микоплазмы виновниками заболевания урогениталий и предпринимать лечение антибиотиками.

Микоплазмы составляют особый обширный класс микроорганизмов, отличительными чертами которых являются:

- малые размеры жизнеспособных частиц, близкие к размерам вирусов;
 - отсутствие ригидной клеточной стенки;
 - содержание в клетках ДНК и РНК в отличие от вирусов, имеющих одну из кислот;
 - способность расти на бесклеточных питательных средах;
 - размножение путем бинарного деления, как и у бактерий;
 - полиморфизм клеток, кроме обычных овоидных клеток имеются нитевидные, звездчатые, почкующиеся формы;
 - на плотных средах колонии микоплазм имеют вросший в среду центр и ажурную периферию, в организме прикрепляются к мембране клетки (мембранные паразиты); - рост микоплазм подавляют тетрациклины, макролиды; не действуют антибиотики, подавляющие синтез клеточной стенки (пенициллины, рифампицины), к которым микоплазмы устойчивы.
- Перечисленные свойства микоплазм, отличающие их от бактерий, являются основанием для выделения их в особый класс *Mollicutes*. По месту обитания микоплазмы, живущие в организме человека, делят на орофарингеальные и генитальные виды (табл. 1)

Таблица 1

Основные виды микоплазм человека

Виды микоплазм	Первое сообщение о выделении	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	–	+	?

Наиболее часто из гениталий выделяют *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, которые хорошо растут на специальных питательных средах. *Mycoplasma genitalium* относится к трудно культивируемым видам, для обнаружения этого вида требуется применение полимеразной цепной реакции или других ДНК-технологий. *M. hominis* и *U. urealyticum* присутствуют в уретре, влагалище, прямой кишке у 20–75 % здоровых людей. Многочисленные клинико-микробиологические исследования не смогли дать ответ на роль микоплазм в акушерско-гинекологической и неонатальной инфекционной патологии, во всяком случае, однозначного ответа до настоящего времени нет.

Известно, что генитальные микоплазмы передаются при половом контакте, при прохождении плода через половые пути матери, содержащие микоплазмы. Особенности распространения микоплазм аналогичны особенностям передачи других агентов, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз и пр.). Имеют значение возраст начала половой жизни, ее активность, число половых партнеров и т. п. *Mycoplasma hominis* Этот вид микоплазм известен с 1937 г., когда микроорганизм был выделен из гноя бартолиниевой железы. Обычно содержится в вагинальном отделяемом как здоровых женщин, так и страдающих некоторыми заболеваниями, например бактериальным вагинозом. При некоторых осложнениях послеродового периода этот микроорганизм был выделен из эндометрия и из крови, а также из маточных труб при сальпингоофорите.

На начальном периоде изучения роли *M. hominis* была установлена частая ассоциация присутствия этого вида микоплазм и неблагоприятного течения беременности при преждевременных родах, самопроизвольных выкидышах, некоторых заболеваниях новорожденных детей. Часто выделяли микоплазмы из родовых путей, тканей изгнанного плода, от заболевших новорожденных детей. В настоящее время осложнения беременности и инфекцию у детей больше связывают с другим видом генитальных микоплазм – *Ureaplasma urealyticum*.

Ureaplasma urealyticum

По антигенному строению и генотипу этот вид генитальных микоплазм разделен на несколько сероваров и биоваров. В настоящее время различают биовары Parvum и T-960, при этом биовар Parvum сейчас склонны выделить в отдельный вид *Ureaplasma parvum* [22, 28, 32, 41]. Такое разделение видов уреаплазм основано на анализе генов и, возможно, внесет ясность в разделение патогенных и непатогенных уреаплазм. Так, инвазивные штаммы в 79,4 % случаев относятся к *Ureaplasma parvum*, они чаще выделяются из околоплодных вод женщин с неблагоприятным исходом беременности [5, 16]. Вид *U. parvum* содержит три подвида, но связь отдельных подвидов с патогенными свойствами и инвазивностью не доказана. Следует помнить, что у одного пациента или пациентки могут быть выявлены несколько подвидов и серотипов уреаплазм. Биовар *U. urealyticum* T-960 выделяют при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Уреаплазмы признают возбудителями уретрита у мужчин (так называемый негонококковый уретрит). Роль *U. urealyticum* при этом заболевании считается доказанной, поскольку воспроизведено заболевание у добровольцев с возникновением воспалительного процесса в уретре и появлением М-антител к *U. urealyticum* у подопытных лиц.

Признается возможной роль уреоплазм в сниженной фертильности мужчин, поскольку в присутствии уреоплазм изменяется морфология сперматозоидов и теряется подвижность у значительной их части. Применение активных антибиотиков приводит к удалению уреоплазм, нормализации морфологии и подвижности спермиев, и иногда – к восстановлению фертильности.

Много внимания уделено изучению роли *U. urealyticum* в происхождении спонтанных абортов, мертворождения и рождения детей с низкой массой тела. Многочисленные опубликованные в печати данные не дали безупречных доказательств причастности этих микроорганизмов к перечисленным патологическим состояниям.

Mycoplasma genitalium

Этот вид микоплазм открыт позднее, чем остальные генитальные микоплазмы, – в 1981 г. [20], изучен хуже, чем другие генитальные микоплазмы из-за трудности выращивания на питательных средах. Медленный рост и скудный урожай не позволяют детально изучить биологические свойства микроорганизма.

Известно, что по целому ряду признаков *Mycoplasma genitalium* сходны с другим патогенным для человека видом микоплазм – *Mycoplasma pneumoniae*. Среди этих свойств, кроме требовательности к питательным средам и медленного роста, исследователи отмечают способность обоих видов микоплазм прикрепляться к стеклу, погруженному в питательную среду [30]. Для диагностических целей культуральные методы выделения этого вида микоплазм непригодны, поэтому используют генодиагностику, наиболее часто ПЦР. Имеются сведения о некоторых заболеваниях уrogenитального тракта, обусловленных этим видом микоплазм. К ним относятся уретрит у мужчин и цервицит у женщин [29, 33, 40, 50].

Микробиологическая диагностика

Во всем мире чаще всего с диагностической целью используют культуральный метод, т. е. посев на питательные среды, поскольку он дает возможность оценить количество микоплазм, которые содержатся в исследуемом материале. Многие исследователи используют количественные критерии в диагностике, полагая, что концентрация уреоплазм более 10^4 микробных тел в одном мл или грамме отделяемого имеет диагностическое значение, в то время как более низкие концентрации не должны учитываться, поскольку в таких количествах уреоплазмы могут находиться у здоровых людей [1]. Посев исследуемого материала обычно производят на плотную и в жидкую питательные среды, желательно использовать два образца сред для каждого клинического материала. В качестве исследуемого материала служат мазки из влагалища, из цервикального канала шейки матки, из уретры, моча, сперма, секционные материалы, а также околоплодные воды, плацента, слизь из носоглотки. Одновременно производится посев на среды с разведениями антибиотиков для определения чувствительности к ним. Следует подчеркнуть, что до сих пор нет отечественных стандартизированных питательных сред для определения чувствительности микоплазм к антибиотикам. Зарубежные тест-системы, выпускаемые в виде планшет, позволяют выявить

микоплазмы/уреаплазмы, определить их количество (больше или меньше 10^4) и определить чувствительность микоплазм к антибиотикам в двух концентрациях. Новые молекулярно-биологические методы, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР), упрощают лабораторную диагностику, однако при высокой чувствительности ПЦР и других генных методик, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, они не могут дать ответ о количестве уреаплазм в клиническом образце, а регистрируют лишь факт присутствия генетического материала уреаплазм. Лишь ПЦР в реальном времени с помощью специальной аппаратуры обеспечивает количественное определение копий ДНК микоплазм или уреаплазм в материале.

Сравнение результатов ПЦР и культурального метода показало, что положительный результат ПЦР не всегда совпадает с ростом микоплазм на питательных средах при посеве того же клинического образца. ПЦР значительно чувствительнее и может выявить 10 молекул ДНК уреаплазм. Вместе с тем, рост уреаплазм в питательной среде не всегда сопровождается положительной ПЦР [30].

Во всех случаях лабораторная диагностика – весьма ответственный момент и зависит от правильности взятия материала, его доставки, хранения до начала исследования. Имеет значение инструмент для взятия материала, оптимально использование пластиковых щеточек, а не ватных тампонов, которые оказывают токсическое действие на микроорганизмы.

Эпидемиология

M. hominis присутствует на слизистых оболочках и в выделениях у 20 % здоровых людей. Новорожденные дети приобретают генитальные микоплазмы, проходя при родах через родовую канал матери. У новорожденных детей *M. hominis* и *U. urealyticum* могут быть выделены из полости рта, носа, глотки, гениталий, мочи, причем у девочек чаще, чем у мальчиков. Колонизация мочеполовых путей у детей транзиторна и исчезает довольно быстро, но у 5–20 % она сохраняется и в пубертатном возрасте [40]. Передача генитальных микоплазм происходит при половом контакте. Поэтому она зависит от характера половых связей, числа половых партнеров, присутствия других патогенных агентов, передаваемых половым путем. Колонизация влагалища генитальными микоплазмами встречается в два-три раза чаще у женщин, нежели колонизация уретры у мужчин. Уреаплазмы находят у 40–80 % здоровых людей, наиболее часто при негонекокковом уретрите, пиелонефрите, бесплодии, бактериальном вагинозе [22].

Заболевания у женщин

Первым заболеванием, вызванным *M. hominis*, был описан гнойный бартолинит, при котором из гноя был выделен этот вид микоплазм. Позднее возникли сомнения, так как гнойное отделяемое могло быть контаминировано выделениями из влагалища. В настоящее время считают, что *M. hominis* не является частым возбудителем бартолинита. Самым распространенным заболеванием, при котором почти всегда присутствуют генитальные микоплазмы, является бактериальный вагиноз. При этом заболевании, кроме генитальных микоплазм, в выделениях из влагалища присутствуют многие другие микроорганизмы, в частности анаэробные бактерии – гарднереллы, превотеллы, анаэробные вибрионы, являющиеся симбионтами микоплазм. При гонорее, трихомонозе,

хламидиозе часто также находят оба вида генитальных микоплазм [26].

Воспалительные заболевания органов малого таза нередко связаны с *M. hominis*, что подтверждается не только выделением этого вида микоплазм из пораженного органа в виде единственного микроорганизма, но также динамикой нарастания антител к нему в крови и повышением уровня С-реактивного белка [39]. *U. urealyticum* также находят в составе смешанной микрофлоры при воспалительных процессах, обусловленных другими микроорганизмами. При гонорее, трихомонозе, хламидиозе оба вида генитальных микоплазм находят в ассоциации с анаэробами [16]. *M. hominis* способна вызвать самоограничивающийся воспалительный процесс в маточных трубах, периметрии. В послеродовом периоде может возникать эндометрит, сопровождающийся подъемом специфических антител к этому виду микоплазм [39]. Такое осложнение бывает и после операции кесарева сечения [38]. В отношении участия *U. urealyticum* в воспалительных осложнениях в послеродовом периоде нет данных, хотя в составе смешанной микрофлоры и этот вид микоплазм может присутствовать. Однако еще раз следует подчеркнуть, что микоплазмы и уреаплазмы могут присутствовать в отделяемом влагалища здоровых женщин.

Генитальные микоплазмы при беременности и родах

Генитальные микоплазмы способны вызвать послеабортные и послеродовые осложнения, иногда довольно тяжелые [38, 49], с повышением температуры тела до 37,8°. Они характеризуются повышением титра специфических антител и С-реактивного белка. Восходящая инфекция характерна для преждевременных родов, при этом генитальные микоплазмы проникают в околоплодные воды и при целом околоплодном пузыре. В этих случаях возникают воспалительные очаги в плодных оболочках и эндометрии, обусловленные *U. urealyticum*. Эти данные лежат в основе современного представления о большой роли *U. urealyticum* в происхождении самопроизвольных абортов и преждевременных родов [3, 5, 6, 11, 14, 15].

Частота амниотической инфекции тем выше, чем меньше срок беременности при преждевременных родах [23]. Однако бессимптомная бактериурия и бактериальный вагиноз значительно чаще, чем присутствие уреаплазм в половом тракте, констатируются при преждевременных родах и расцениваются как их причина [15]. Восходящее инфицирование околоплодных вод и возникающий воспалительный процесс ассоциируются с продукцией интерлейкинов и началом преждевременных родов [7, 9, 47].

Остается неясным вопрос, почему у одних беременных при наличии уреаплазм наступает восходящая инфекция, а у других нет. Возможно, играет роль высокая или низкая степень колонизации влагалища уреаплазмами [6].

Исследование околоплодных вод, полученных при проведении амниоцентеза, показало наличие в них уреаплазм в 1,8 % случаев [10]. Прерывание беременности во втором триместре наступило у 11,4 % леченных эритромицином женщин и у 44,4 % нелеченых, а преждевременные роды – у одинакового количества женщин как леченых, так и нелеченых. Передача уреаплазм от матери ребенку наблюдалась у 38 % доношенных детей и у 95 % недоношенных с низкой массой тела при рождении.

Микоплазменная колонизация и инфекция у новорожденных детей

Передача генитальных микоплазм от матери ребенку происходит как антенатально, так и в родах. Колонизация кожных покровов, слизистых оболочек полости рта, глотки, мочеполовых органов обычно не сопровождается выраженными клиническими проявлениями. Лишь у недоношенных детей *U. parvum* может вызвать тяжелые заболевания легких, головного мозга, иногда со смертельным исходом. Уреаплазмы у таких детей обнаруживают в ликворе, жидкости из мозговых желудочков, трахеальном аспирате [13–15, 22, 43]. Один и тот же биовар уреаплазм обнаруживается при исследовании материалов, взятых из разных мест [5]. Чем выше количественное содержание уреаплазм в половых путях матери, тем чаще наблюдается колонизация новорожденных. К тому же степень колонизации строго коррелирует с неблагоприятным действием на мать, плод, новорожденного ребенка: наблюдается низкая масса тела ребенка, ниже гестационный возраст, чаще констатируется хориоамнионит. При низком уровне колонизации влагалища генитальными микоплазмами не наблюдается влияния на исход беременности [6]. Тяжелые летальные микоплазменные поражения у недоношенных новорожденных детей описаны преимущественно в 1990–1993 гг. [12, 45, 46]. По-видимому, они не являются частыми и описаны как казуистические.

Микоплазменная колонизация и инфекция у мужчин

Основным заболеванием у мужчин, вызванным *U. urealyticum*, является уретрит, описаны также уреаплазменные простатиты. В этиологии этих заболеваний определенную роль играет также *M. genitalium* [39]. Современные методы выявления уреаплазм в моче, сперме у бесплодных мужчин в сопоставлении с морфологией спермиев показали, что при большой концентрации уреаплазм деформируется сперматозоид, уреаплазмы прикрепляются к головке сперматозоида в средней его части, что может снижать их подвижность и фертильность [34, 35].

Лечение микоплазменных инфекций

В связи с тем, что генитальные микоплазмы представляют собой условно патогенную микрофлору влагалища, решение о необходимости терапии принимает врач в зависимости от клинической ситуации. При наличии клинических проявлений заболевания, при доказанной этиологической значимости микоплазм назначаются антибактериальные препараты. При этом важно учитывать состояние микробиоценоза влагалища.

Поэтому, несмотря на то что патогенная роль микоплазм окончательно не установлена, серьезный характер возникающей патологии побуждает назначать этиотропную терапию. Нарушения фертильности, репродуктивные потери, заболевания у недоношенных новорожденных детей служат основанием для лечения активными в отношении генитальных микоплазм антибиотиками: тетрациклинами, макролидами, азидами, фторхинолонами [1, 3, 5].

При изучении обзора публикаций в журнале *Antimicrob. Agents Chemother.* за 1992–2003 гг. установлена разная минимальная ингибирующая концентрация разных антибиотиков. В табл. 2 приведены данные о чувствительности микоплазм к антибиотикам различных групп.

Таблица 2

Спектр чувствительности генитальных микоплазм к антибиотикам

Антибиотик	МИК (мкг/мл)					
	<i>M. genitalium</i>	<i>M. hominis</i>	<i>M. fermentans</i>	<i>M. penetrans</i>	<i>U. urealyticum</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	0,015	> 64	32–64	0,5	0,06–0,5	0,06–0,5
Кларитромицин	0,015–0,06	> 64	> 64	0,12	0,015–0,03	0,015–0,06
Азитромицин	0,015–0,03	32–64	2–8	0,12–0,5	0,06–0,25	0,12–0,5
Джозамицин	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	0,12–1	32–64	2–4	16	4–32	8–32
Ломефлоксацин	2–4	1–4	2–4	Нет данных	0,5–4	0,5–4
Левифлоксацин	0,5–1	0,12–0,5	0,06	0,06	0,5–1	0,5–1
Моксифлоксацин	0,05–0,8	0,015–0,06	Нет данных	0,25	0,25	0,25–1,0
Спарфлоксацин	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

Все микоплазмы резистентны к цефалоспорином, пенициллинам, рифампицину, налидиксовой кислоте. Не все антибиотики одинаковы по активности, переносимости, фоточувствительности. Сведения по этим вопросам приведены в табл. 3.

Таблица 3

Преимущества и недостатки применения различных групп антибиотиков

Антибиотик	Преимущества	Недостатки
Тетрациклин	Высокая активность в отношении	- 4-кратный прием в сутки

	<i>M. hominis, U. urealyticum, C. trachomatis, N. gonorrhoeae</i>	- плохая переносимость - высокий процент побочных эффектов - противопоказан при беременности
Доксициклина моногидрат	- Высокая активность в отношении <i>M. hominis</i> и <i>U. urealyticum, C. trachomatis, N. gonorrhoeae</i> - Растворимая форма выпуска - Хорошая переносимость - 1–2-кратный прием в сутки	- Противопоказан при беременности, детям до 12 лет - Умеренная фоточувствительность
Джозамицин	- Высокая активность в отношении <i>M. hominis, m. genitalium, U. urealyticum, C. trachomatis</i> и все виды хламидий - Хорошая переносимость - Низкий процент побочных эффектов - Используется при лечении беременных и детей	Преимущественно 3-кратный прием в сутки, но возможно 2-кратное применение
Кларитромицин	- Высокая активность в отношении <i>U. urealyticum, C. trachomatis</i>	Отмечены побочные эффекты (16–29 %)
Азитромицин	- Высокая активность в отношении <i>M. Genitalium</i> - Однократный прием (1 г) - Хорошая переносимость	- Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i> - Снижение активности в отношении <i>U. Urealyticum</i> [50]
Спарфлоксацин	- Средняя активность в отношении <i>M. genitalium</i> - Однократный прием	- Противопоказан при беременности, детям и подросткам до 18 лет - Высокая фоточувствительность

Обязательному лечению подлежит урогенитальная микоплазменная инфекция, вызванная *Mycoplasma genitalium*. Другие виды микоплазм (*Mycoplasma hominis, Mycoplasma fermentans, Ureaplasma urealyticum*) относятся к условно патогенным микроорганизмам, поэтому лечение назначается только при следующих обстоятельствах:

- при клинических проявлениях инфекционно-воспалительных процессов в мочеполовых органах, при которых доказана этиологическая значимость этих видов микоплазм;
- степени риска предстоящих оперативных или инвазивных манипуляций;
- бесплодии, при котором доказана этиологическая роль микоплазм.

Заключение

Подводя итог вышеизложенному, следует еще раз подчеркнуть, что генитальные микоплазмы являются комменсалами урогенитального тракта. Они способны лишь в определенных условиях вызывать воспалительные процессы урогениталий, чаще всего в ассоциации с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. С нашей точки зрения, диагнозы «микоплазмоз» и «уреаплазмоз» в большинстве случаев не соответствуют существу патологических процессов и должны употребляться с большой осторожностью, поскольку, по существу, находка генитальных микоплазм не более чем установление колонизации урогениталий этими микроорганизмами. Наличие микоплазменной инфекции необходимо доказать специфической иммунной реакцией организма с динамикой антител либо наличием клинических проявлений заболевания, обусловленных именно микоплазмами, а не другими микроорганизмами.