© Е. В. Шипицына [1],
А. М. Савичева [1], А. С. Бенькович [2],
Е. В. Соколовский [3]

[1] НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;
[2] ГУЗ «Ленинградский областной кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург;
[3] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

MYCOPLASMA GENITALIUM КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

■ **В данном обзоре рассматриваются вопросы биологии и патогенеза *Mycoplasma genitalium*, а также приводится анализ исследований, доказывающих роль данного микроорганизма в этиологии воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Кроме того, в обзоре обсуждаются аспекты диагностики и лечения инфекций, вызываемых *M. genitalium*.**

■ **Ключевые слова:** *M. genitalium*; уретрит; цервицит; диагностика; лечение

Введение

Впервые *Mycoplasma genitalium* была описана относительно недавно, в 1981 году, когда данный микроорганизм был выделен от двух мужчин с негонококковым уретритом [70]. *M. genitalium* — труднокультивируемые бактерии, поэтому данные об этиологической роли этого микроорганизма в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта стали накапливаться только после разработки первых тестов на основе полимеразной цепной реакции **(ПЦР)** [5, 51]. 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 инфекций, передаваемых половым путем **(ИППП)**, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, и включает уретрит, цервицит, эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза [39].

Целью данной работы был анализ исследований, изучающих вопросы биологии и патогенеза *M. genitalium* и роль данного микроорганизма в этиологии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а также проблемы диагностики и лечения инфекций, вызываемых *M. genitalium*.

Биология и патогенез

M. genitalium принадлежит к классу Mollicutes (буквально «мягкокожие»), в котором наибольший интерес с точки зрения клинической значимости представляет порядок *Mycoplasmatales* с единственным семейством *Mycoplasmataceae*, состоящим из 2 родов — *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Род *Mycoplasma* включает более 100 видов, 13 из которых могут заселять различные биотопы человека.

В течение многих лет молликуты относили к вирусам, так как они способны проходить через фильтры с диаметром пор 0,45 и даже 0,22 мкм. В 1930-х годах, когда концепция вирусов была более четко сформулирована, микоплазмы стали относить к бактериям. В 1950-х годах некоторые виды микоплазм относили к L-формам бактерий — бактерий без клеточной

стенки, и только в 1960-х годах микоплазмы заняли то место в таксономии, которое они занимают и сейчас. Проходимость через бактериологические фильтры и отсутствие клеточной стенки является одним из ключевых признаков, позволяющих определять принадлежность новых бактериальных видов к микоплазмам [34].

Микоплазмы — самые маленькие из прокариот. Полагают, что они произошли от грамположительных бактерий, ближе всех находящихся к клостридиям, путем дегенеративной эволюции, которая привела к редукции генома [74]. Микоплазмы имеют высокую частоту мутаций, что может говорить об их постоянной эволюции [17]. *M. genitalium* — это самая маленькая из известных на сегодняшний день бактерий; ее геном составляет 580 kbp [69]. Определение полной нуклеотидной последовательности *M. genitalium* [69] и *M. pneumoniae* [16] и последующий сравнительный анализ 16S рРНК различных видов микоплазм показал, что *M. genitalium* входит в кластер *M. pneumoniae*, и ее ближайшими родственниками являются *M. pneumoniae*, *M. alvi*, *M. gallisepticum*, *M. imitans*, *M. pirum*, *M. testudinis* [74], а также недавно описанный вид *M. amphoriforme* [10].

M. genitalium принадлежит к подвижным видам микоплазм, и, подобно большинству подвижных бактерий, имеет колбообразную форму и использует удлиненную терминальную структуру для прикрепления к поверхности клеток и обеспечения скользящего движения. Скорость ее передвижения составляет примерно 0,1 мкм/с. За прикрепление к поверхностям окружающих клеток отвечают белки-адгезины, главным из которых у *M. genitalium* является белок MgPa [40].

Микоплазмы часто рассматривают как оптимальных паразитов, так как вызываемые ими инфекции редко приводят к летальному исходу. Патогенез *M. pneumoniae* изучался более активно, чем патогенез *M. genitalium*, однако, так как *M. pneumoniae* и *M. genitalium* являются ближайшими родственниками, некоторые черты патогенеза могут быть обобщены.

Микоплазмы в основном считаются поверхностными паразитами клеток слизистых оболочек. *M. genitalium*, как полагают, преимущественно инфицирует эпителий урогенитального тракта. Повреждение тканей, индуцируемое *M. genitalium*, только частично может быть отнесено на счет микоплазменных токсинов и вредных метаболитов, таких как перекись водорода и супероксиды, которые, как известно, секретируются *M. genitalium* [60]. Полагают, что при инфекции, вызываемой *M. pneumoniae*, ткани повреждаются в ходе иммунного ответа хозяина [31], и, предположительно, то же самое происходит в случае с *M. genitalium*.

Микоплазмы взаимодействуют с многими компонентами иммунной системы, индуцируя активацию макрофагов и продукцию цитокинов. Некоторые компоненты микоплазменной клетки могут действовать как суперантигены, и в литературе описано несколько случаев аутоиммунных реакций [59]. Открытие микоплазменных адгезинов, ответственных за прикрепление к клеткам хозяина, значительно способствовало пониманию механизмов патогенеза. В последние годы интенсивно изучаются механизмы ухода различных видов микоплазм от иммунного ответа хозяина, обусловленные антигенными вариациями поверхностных компонентов. Показано, что микоплазмы способны проникать в клетки хозяина и вызывать слияние клеток, апоптоз и даже онкогенные эффекты [59].

Дискуссии о преимущественной локализации микоплазм — на поверхности клеток или внутриклеточно — ведутся до сих пор. В 1970-х и 1980-х годах большая часть доказательств была на стороне поверхностной локализации. Однако уже в 1989 году с помощью электронной микроскопии был выявлен внутриклеточный вирусоподобный инфекционный агент [3], который впоследствии оказался штаммом *M. fermentans* [73]. Позднее та же группа исследователей обнаружила еще один новый вид микоплазм, который оказался способным проникать в эукариотические клетки посредством специализированных удлиненных структур, что позволило назвать данный вид микоплазм *M. penetrans* [52]. Кроме того, это явление позднее было описано и в урогенитальных клетках от инфицированного пациента, что позволило предположить его существование *in vivo* [4].

Получение убедительных доказательств внутриклеточной персистенции микоплазм могло бы в какой-то мере объяснить трудности их эрадикации антибиотиками. Как в клеточных культурах, так и *in vivo*, микоплазмы достаточно часто выделяются после воздействия на них антибиотиками, к которым данный штамм чувствителен *in vitro* [13].

С использованием электронной микроскопии Jensen J. et al. [37] описали морфологию штамма M2300 *M. genitalium*, выделенного в Дании, при размножении его в культуре клеток Vero. Подобно *M. penetrans*, *M. genitalium*, по-видимому, проникали в клетки посредством специализированных структур. Внутри клеток микроорганизмы находились в вакуолях, ограниченных мембранами, часто рядом с ядром.

Mernaugh G. R. et al. [47] использовали штамм G37 *M. genitalium* и фибробласты легких человека

для изучения кинетики и молекулярных механизмов инвазии клеток микоплазмами. Прикрепление микоплазм к клеткам происходило практически мгновенно. Через час наблюдалась инвагинация клеточной мембраны микоплазмами, а через 12 часов значительная часть микоплазм находилась в вакуолях. Спустя 96 часов лизис инфицированных клеток был практически полным.

В работе Dallo S. F. et al. [18] была продемонстрирована способность *M. genitalium* и *M. pneumoniae* длительно — до 6 месяцев — персистировать внутри клеток Hep-2 в присутствии высокой концентрации гентамицина. Так как оба этих вида чувствительны к гентамицину, и так как гентамицин не способен проникать через мембрану клеток Hep-2, выжить могут только те микоплазмы, которые персистируют внутри клеток. Авторы отметили, что *M. genitalium*, в отличие от *M. pneumoniae*, в состоянии внутриклеточного персистирования не поддавались культивированию, хотя персистенция ДНК *M. genitalium* регистрировалась на протяжении всех этих 6 месяцев с помощью метода ПЦР.

Таким образом, *M. genitalium*, по-видимому, может поддерживать свою жизнеспособность *in vitro* как вне клеток, так и внутри клеток. Однозначного ответа на вопрос, как обстоит дело *in vivo*, на сегодняшний день не получено. Однако, из клинического опыта с пациентами, получавшими множественные курсы высокоактивных в отношении микоплазм антибиотиков, когда после временного улучшения наблюдались рецидивы инфекции, представляется логичным предполагать, что подобное явление может иметь место *in vivo*, по меньшей мере, у части пациентов.

Клинические проявления

M. genitalium — труднокультивируемый микроорганизм, и поэтому проведение эпидемиологических исследований, доказывающих этиологическую роль в развитии урогенитальных воспалительных заболеваний, стало возможным только с разработкой ПЦР-тестов. В первом клиническом исследовании с применением ПЦР были проанализированы урогенитальные и ректальные пробы, а также мазки из зева от 99 мужчин — посетителей одной из ИППП-клиник в Дании [51]. ДНК *M. genitalium* была обнаружена в 17 (17 %) урогенитальных пробах и ни в одном ректальном мазке или мазке из зева, что свидетельствовало в пользу предположения о преимущественно урогенитальной локализации инфекции. Далее, ДНК *M. genitalium* значительно чаще выявлялась у мужчин с уретритом (13 из 48, или 27 %), чем у мужчин без уретрита (4 из 47, или 9 %). Кроме того, *M. genitalium* выявлялась чаще у мужчин с нехламидийным негонококковым уретритом (12 из 34, или 35 %), чем у мужчин с хламидийным негонококковым уретритом (1 из 14, или 7 %). Это говорило в пользу предположения, что каждый из этих двух микроорганизмов — *C. trachomatis* и *M. genitalium* — играет самостоятельную роль в развитии уретрита. Практически одновременно с этой работой было опубликовано другое исследование, авторы которого пришли к таким же заключениям [5].

После этих первых исследований был опубликован целый ряд работ по изучению роли *M. genitalium* в развитии уретрита, суммарный анализ которых был проведен Jensen J. [40]. Всего в 23 исследования было включено 5455 пациентов. Распространенность *M. genitalium* составила 20,8% (470 из 2261) среди пациентов с негонококковым уретритом и 5,9 % (124 из 2107) — среди пациентов контрольных групп. Анализ тех исследований, в которых приводились также данные по хламидийной инфекции, показал, что среди пациентов с негонококковым уретритом распространенность *M. genitalium* составила 19,3 % (345 из 1786), а распространенность *C. trachomatis* — 27,7 % (496 из 1786). К тому же *M. genitalium* выявлялась чаще у пациентов без хламидий, чем у пациентов, инфицированных хламидиями. Таким образом, было подтверждено предположение, сделанное после первых работ, что *M. genitalium* может самостоятельно индуцировать уретрит у мужчин.

Значительно меньше исследований было посвящено изучению этиологической роли *M. genitalium* в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин. Уже в первых работах было показано, что данный микроорганизм выявляется как в уретральных мазках от мужчин, так и в цервикальных мазках от женщин [54, 55], однако работы по изучению корреляции между выявлением *M. genitalium* и диагнозом цервицита были проведены спустя несколько лет [45, 71]. В недавнем исследовании, проведенном в США [45], было показано, что *M. genitalium* значительно чаще выявлялась у женщин с цервицитом (11 %), чем у женщин без цервицита (5 %). Далее, когда из группы пациенток с цервицитом были исключены пациентки, инфицированные *C. trachomatis* и/или *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* оставалась строго ассоциированной с цервицитом, что еще раз свидетельствовало в пользу предположения, что *M. genitalium* может играть независимую роль в развитии цервицита.

Несколько исследований было проведено с целью установления роли *M. genitalium* в индук-

ции воспалительных заболеваний органов малого таза **(ВЗОМТ)** [11, 12, 44, 62]. Как известно, ВЗОМТ — это синдром, вызываемый распространением микроорганизмов из нижних в верхние отделы урогенитального тракта. Главная проблема всех исследований по этиологии ВЗОМТ — это установление диагноза ВЗОМТ. Лапароскопия является «золотым стандартом» диагностики ВЗОМТ, однако она не всегда осуществима в повседневной клинической практике, и различия в методологии установления диагноза могут быть источником получения противоречивых данных.

В исследовании Cohen C. R. et al. [11] *M. genitalium* была обнаружена у 16 % женщин с эндометритом, что значительно превышало частоту выявления у женщин без эндометрита (2 %). Simms I. et al. [62], обследуя 45 женщин с ВЗОМТ, обнаружили *M. genitalium* у 9 женщин (16 %). Ни у одной пациентки контрольной группы микроорганизм не был выявлен. В отношении возможной роли *M. genitalium* в развитии бесплодия накоплены только косвенные доказательства. Так, в работе Clausen H. F. et al. [61] исследовали сыворотку крови от женщин с бесплодием на антитела к *M. genitalium*. Среди женщин с трубным бесплодием 22 % (29 из 132) были серопозитивны, тогда как среди женщин контрольной группы показатель серопозитивности составил только 7 % (11 из 176). Ряд исследований был посвящен изучению возможной роли *M. genitalium* в индукции неблагоприятных исходов беременности [48, 57], однако доказательств вовлечения *M. genitalium* в эти процессы получено не было. Также не было выявлено корреляции между обнаружением *M. genitalium* и диагнозом бактериального вагиноза [45, 68].

Несмотря на то, что *M. genitalium* — это патоген урогенитального тракта, описаны случаи выявления данного возбудителя в экстрагенитальных клинических материалах. Так, в 1988 году Baseman J. B. et al. [7] выделили 4 изолята *M. genitalium* из 16 культур *M. pneumoniae*, полученных из зева при проведении клинического испытания вакцины против *M. pneumoniae*. Однако Jensen J. S. et al. [36] при анализе ряда проб из респираторного тракта методом ПЦР не выявили ни одного случая инфицирования *M. genitalium*.

Luki N. et al. [15] при обследовании на генитальные микоплазмы 8 новорожденных детей с нарушениями дыхания выявили *M. genitalium* у одного ребенка. Клиническая значимость этого факта, однако, осталась не выясненной, так как исследование не включало контрольных пациентов, а также отсутствовали четкие критерии отбора новорожденных.

Полагают, что *M. genitalium*, подобно *C. trachomatis*, может быть задействована в развитии приобретенных половым путем реактивных артритов (**SARA** — **s**exually **a**cquired **r**eactive **a**rthritis). Taylor-Robinson D. et al. [28] предоставили непрямые доказательства участия *M. genitalium* в индукции этого заболевания: они обнаружили антитела к *M. genitalium* у 5 из 10 пациентов с реактивным артритом, при этом ни у одного пациента контрольной группы антитела к *M. genitalium* выявлены не были. Позднее эта же группа исследователей описала выявление *M. genitalium* методом ПЦР в синовиальной жидкости у двух (из 13) пациентов [65]. У одного из этих пациентов был нехламидийный уретрит, у другого — полиартрит. Дальнейшие свидетельства возможного участия *M. genitalium* в развитии реактивного артрита были получены Tully J. G. et al. [53]. Они выделили *M. genitalium* в смеси с *M. pneumoniae* из синовиальной жидкости. Кроме того, недавно был описан случай выявления *M. genitalium* в моче и мазке из конъюнктивы от пациента с конъюнктивитом и негонококковым нехламидийным уретритом [8]. В течение нескольких предшествующих месяцев этот пациент отмечал периодически появляющиеся дизурию и симптомы конъюнктивита, которые не проходили после местного лечения противоаллергическими глазными каплями. Определение нуклеотидных последовательностей *M. genitalium*, полученных из обоих сайтов инфекции, показало их идентичность. Вопрос о том, может ли инфицирование *M. genitalium* репродуктивного тракта матери явиться причиной конъюнктивита у ребенка, в настоящее время не изучен.

Лабораторная диагностика

Впервые *M. genitalium* была выделена в культуре в 1980 году, при этом доказательства роста — изменение цвета среды — появились только через 50 дней [70]. Впоследствии предпринимались неоднократные попытки выделить и размножить другие изоляты из урогенитального тракта, однако до сих пор количество полученных штаммов исчисляется лишь единицами [38, 64]. *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 [38], выделение и размножение этого микроорганизма до сих пор занимает от нескольких недель до нескольких месяцев [27, 38].

M. genitalium и ее ближайший родственник *M. pneumoniae* имеют целый ряд общих структурных особенностей, и значительное антигенное сходство между этими двумя видами микоплазм служит серьезным препятствием для диагностической серологии [60]. Уже в 1982 году, 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 непрямой гемагглютинации [43]. 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 [27, 50, 61], 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 культуральная и серологическая, 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 ПЦР [54, 55]. Первые исследования с использованием ПЦР для выявления *M. genitalium* у мужчин с негонококковым уретритом были опубликованы в 1993 году [5, 51]. 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 [39]. С тех пор, как были разработаны первые ПЦР-тесты для выявления ДНК *M. genitalium* [54, 55], в литературе было описано еще около 10 ПЦР-диагностикумов [2, 9, 19, 20, 22, 24–26, 35, 46, 51]. 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 свойственных гену 16S рРНК вторичных структур крайне затрудняют поиск эффективной и специфичной комбинации праймеров.

В 2002 году было опубликовано первое исследование, в котором для анализа ДНК *M. genitalium* был применен метод ПЦР в реальном времени [58]. 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 [21]. Важные с клинической точки зрения данные с использованием количественной ПЦР в реальном времени были также получены Jensen J. S. et al. [14, 72]: 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 диагностической чувствительности тесты на *M. genitalium* должны обладать очень высокой аналитической чувствительностью. 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, вызываемых *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, CA) [23]. Мишенью в этом тесте является рибосомная РНК-молекула, присутствующая в количестве нескольких тысяч копий на одну клетку, что обеспечивает высокую чувствительность метода. К тому же, автоматизация большинства этапов технологии TMA позволяет одновременно проводить анализ большого числа проб.

Как правило, для диагностики 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 [63]. К тому же неинвазивный способ получения материала предпочитается пациентами, что значительно облегчает проведение скрининговых исследований [32, 56]. Jensen J. S. et al. [14] 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.

Таким образом, в настоящее время методы амплификации нуклеиновых кислот являются единственным инструментом диагностики инфекций, вызываемых *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-диагностикумов 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

Несмотря на то, что этиологическая роль *M. genitalium* в развитии ряда воспалительных заболеваний урогенитального тракта доказана с применением действующих в настоящее время критериев [66, 67], до сих пор не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по оптимальному режиму лечения инфекций, вызываемых *M.genitalium*. Значимость *in vitro* чувствительности *M. genitalium* к антибиотикам не может считаться бесспорной, так как количество выделенных и доступных для тестирования штаммов слишком мало, и, более того, многие из циркулирующих штаммов имеют клональное происхождение [42]. Наконец, определение *in vitro* чувствительности *M. genitalium* к антибиотикам лабораторными методами сопряжено с серьезными трудностями стандартизации процедуры тестирования и интерпретации его результатов [33].

В работе Hannan P. C. et al. [33], которая на сегодняшний день считается наиболее информативным исследованием in vitro чувствительности *M. genitalium* к антибактериальным препаратам, было показано, что самыми эффективными препаратами в отношении *M. genitalium* были макролиды (минимальные ингибирующие концентрации эритромицина — 0,1 мг/л, азитромицина — 0,005 мг/л). Единственной, кроме макролидов, группой антибиотиков, способных подавить рост всех исследуемых изолятов *M. genitalium*, было новое поколение фторхинолонов, представленное спарфлоксацином (минимальная ингибирующая концентрация 1 мг/л). Важное с клинической точки зрения заключение состояло также в том, что тетрациклины были малоэффективны в отношении *M. genitalium* — рост наименее чувствительного штамма подавлялся концентрацией 10 мг/л.

Во всех клинических исследованиях, оценивающих эффективность антибактериальной терапии инфекций, вызванных *M. genitalium*, персистенция ДНК микроорганизма почти всегда была ассоциирована с неудачами терапии, проявляющимися в персистенции симптомов заболевания. Так, Horner P. J. et al. [5] показали, что 7 из 14 (50 %) мужчин, у которых после лечения доксициклином (200 мг однократно, затем по 100 мг 13 дней) была выявлена ДНК *M. genitalium*, имели симптомы уретрита через 10–21 день после лечения. Johannisson G. et al. [41] также выявляли у 8 из 13 (62 %) мужчин через 10 дней после лечения тетрациклином (500 мг 2 раза в день, 10 дней), при этом у 6 из них наблюдалась персистенция симптомов уретрита. В работах Falk L. et al. [29, 30] 16 пациентов с уретритом и положительным тестом на *M. genitalium* получали тетрациклины (доксициклин 200 мг однократно, затем по 100 мг 8 дней, или лимециклин 300 мг 2 раза в день, 10 дней) и 6 пациентов получали азитромицин (500 мг однократно, затем по 250 мг 4 дня подряд). У всех пациентов, получавших азитромицин, тест на *M. genitalium* был отрицательным при контроле излеченности, тогда как у 10 из 16 пациентов (63 %), лечившихся тетрациклинами, были обнаружены *M. genitalium*.

Противоположные данные были получены Gambini D. et al. [49], которые лечили 35 пациентов с *M. genitalium* доксициклином (по 200 мг 7 дней) и 17 пациентов — азитромицином (1 г однократно). При проведении контроля излеченности через 2 недели *M. genitalium* были выявлены у 2 пациентов (6 %), получавших доксициклин, и у 3 пациентов (18 %), получавших азитромицин. Более высокий показатель эффективности доксициклина, возможно, был результатом повышения дозы препарата.

Эффект фторхинолонов на эрадикацию *M. genitalium* исследовали Maeda S. I. et al. [6]: у 8 из 12 пациентов (66 %), получавших левофлоксацин, наблюдалась персистенция возбудителя через 2 недели после лечения, однако только у одного из этих пациентов персистировали симптомы уретрита.

Исследований, специфически направленных на изучение эффективности терапии у женщин, на сегодняшний день не опубликовано. Однако в исследовании Falk L. et al. [29] по изучению распространенности *M. genitalium* среди пациентов ИППП клиник в Швеции, *M. genitalium* были выявлены у 26 женщин. У 10 из 14 женщин (71 %), получавших тетрациклин, были обнаружены *M. genitalium*, тогда как у всех 10 женщин (из 12), которые лечились азитромицином и которые пришли на контроль излеченности, результаты теста на *M. genitalium* были отрицательными.

В Российской Федерации показанием к назначению специфической терапии является: 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 [1]. 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 1,0 г однократно в первый день, затем по 250 мг в сутки в течение 3 дней подряд [1].

Необходимость разработки оптимальных схем лечения инфекций, вызываемых *M. genitalium*, не вызывает сомнения. Несмотря на однозначность мнения о том, что макролиды эффективнее тетрациклинов, проведение рандомизированных контролируемых исследований, с достаточно длительным периодом наблюдения после лечения, представляется вопросом первостепенной важности.

Заключение

За два десятилетия изучения *M. genitalium* накопилось немало доказательств того, что инфекции, вызываемые *M. genitalium*, отвечают за значительную (до 25 %) часть случаев негонококкового уретрита и слизисто-гнойного цервицита и могут быть причастны к развитию воспалительных заболеваний верхних отделов урогенитального тракта. Однако на целый ряд вопросов, касающихся патогенеза, клинической значимости в развитии той или иной патологии, диагностики и лечения, ответы еще предстоит получить. В этом смысле *M. genitalium* до сих пор остается новым микроорганизмом.

Литература

1. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии / Прилепская В., Кисина В., Соколовский Е. [и др.] // Гинекология. — 2007. — № 9. — С. 31–38.
2. A novel polymerase chain reaction assay to detect *Mycoplasma genitalium* / Eastick K., Leeming J. P., Caul E. O. [et al.] // Mol. Pathol. — 2003. — Vol. 56. — P. 25–28.
3. A novel virus-like infectious agents in patients with AIDS / Lo S. C., Shih J. W., Yang N. Y. [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1989. — Vol. 40. — P. 213–226.
4. Adhesion onto and invasion into mammalian cells by *Mycoplasma penetrans*: a newly isolated *Mycoplasma* from patients with AIDS / Lo S. C., Hayes M. M., Kotani H. [et al.] // Mod. Pathol. — 1993. — Vol. 6. — P. 276–280.
5. Association of *Mycoplasma genitalium* with acute nongonococcal urethritis / Horner P. J., Gilroy C. B., Thomas B. J. [et al.] // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 582–585.
6. Assotiation of *Mycoplasma genitalium* persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis / Maeda S. I., Tamaki M., Kojima K. [et al.] // Sex. Transm. Dis. — 2001. — Vol. 28. — P. 472–476.
7. *Baseman J. B.* Isolation and characterization of *Mycoplasma genitalium* strains from the human respiratory tract / Baseman J. B., Dallo S. F., Tully J. G., Rose D. L. // J. Clin. Microbiol. — 1988. — Vol. 26. — P. 2266–2269.
8. *Bjornelius E.* Conjuctivitis associated with *Mycoplasma genitalium* infection / Bjornelius E., Lidbrink P., Jensen J. S. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 2. — P. 134–136.
9. *Cadieux N.* Use of a triplex polymerase chain reaction for the detection and differentiation of *Mycoplasma* pneumoniae and *Mycoplasma genitalium* in the presence of human DNA / Cadieux N., Lebel P., Brousseau R. // J. Gen. Microbiol. — 1993. — Vol. 139. — P. 2431–2437.
10. Chronic bronchitis in immunocompromised patients: association with a novel *Mycoplasma* species / Webster D., Windsor H., Ling C. [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 22. — P. 530–534.
11. *Cohen C. R.* Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis / Cohen C. R., Manhart L. E., Bukusi A. S. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 765–766.
12. *Cohen C. R.* Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis / Cohen C. R., Mugo N. M., Astete S. G. // Sex. Transm. Infect. — 2005. — Vol. 81. — P. 463–466.
13. Comparison of antibiotics in the treatment of Mycoplasmal pneumonia / Shames J. M., George R. B., Holliday W. B. [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1970. — Vol. 125. — P. 680–684.
14. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* and Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic / Jensen J. S., Bjornelius E., Dohn B. [et al.] // Sex. Transm. Dis. — 2004. — Vol. 31. — P. 499–507.
15. Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital *Mycoplasma*s in perinatal infections /

Luki N., Lebel P., Boucher M. [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 17. — P. 255–263.
16. Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma* pneumoniae / Himmelreich R., Hilbert H., Plagens H. [et al.] // Nucleic Acids Res. — 1996. — Vol. 24. — P. 4420–4449.
17. Construction of the *Mycoplasma* evolutionary tree from 55S rRNA sequence data / Rogers M. J., Simmons J., Walker R. T. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P. 1160–1164.
18. *Dallo S. F.* Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic *Mycoplasma*s / Dallo S. F., Baseman J. B. // Microbiol. Pathol. — 2000. —Vol. 29. — P. 301–309.
19. *Deguchi T.* Comparison of two PCR-based assays for detecting *Mycoplasma genitalium* in clinical specimens / Deguchi T., Gilroy C. B., Taylor-Robinson D. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 14. — P. 629–631.
20. Detection and discrimination of *Mycoplasma* pneumoniae and *Mycoplasma genitalium* by the in vitro DNA amplification / Sasaki Y., Shintani M., Shimada T. [et al.] // Microbiol. Immunol. — 1992. — Vol. 36. — P. 21–27.
21. Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis / Dupin N., Bijaoui G., Schwarzinger M. [et. al.] // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — P. 602–605.
22. Detection of *Mycoplasma genitalium* in urogenital specimens by real-time PCR and by conventional PCR assay / Jurstrand M., Jensen J. S., Fredlund H. [et al.] // J. Med. Microbiol. — 2005. — Vol. 54. — P. 23–29.
23. Detection of *Mycoplasma genitalium* in vaginal, cervical and urine specimens by TMA and PCR / Wroblewski J. K., Manhart L. E., Dickey K. A. [et al.] // 16th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmittted Diseases Research. — Amsterdam, 2005.
24. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium* in clinical samples by polymerase chain reaction / De Barbeyrac B., Bernet-Poggi C., Fébrer F. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 83–89.
25. Development and performance of a microwell-plate-based polymerase chain reaction assay for *Mycoplasma genitalium* / Dutro S. M., Hebb J. K., Garin C. A. [et al.] // Sex. Transm. Dis. — 2003. — Vol. 30. — P. 756–763.
26. Development of a quantitative real-time PCR assay for detection of *Mycoplasma genitalium* / Svenstrup H. F., Jensen J. S., Bjornelius E. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 43. — P. 3121–3128.
27. Diagnostic assessment of *Mycoplasma genitalium* in culture-positive women / Baseman J. B., Cagle M., Korte J. E. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 203–211.
28. Evidence that Chlamydia trachomatis causes seronegative arthritis in women / Taylor-Robinson D., Thomas B. J., Dixey J. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 1988. — Vol. 47. — P. 295–299.
29. *Falk L. Mycoplasma genitalium* prevalence, symptoms, signs and treatment efficacy among attendees at a Swedish STD outpatient clinic / Falk L., Jensen J. S. // Int. J. STD AIDS. — 2001. — Vol. 12. — P. 107.
30. *Falk L.* Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium* / Falk L., Fredlund H., Jensen J. S. // Sex. Transm. Infect. — 2003. — Vol. 79. — P. 318–319.
31. *Fernald G. W.* Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children / Fernald G. W., Collier A. M., Clyde W. A. J. // Pediatrics. — 1975. — Vol. 55. — P. 327–335.
32. *Gaydos C. A.* Urine nucleic acid amplification tests for the diagnosis of sexually transmitted infections in clinical practice / Gaydos C. A., Quinn T. A. // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 18. — P. 55–66.
33. *Hannan P. C.* Comparative susceptibilities of various AIDS-associated and human urogenital tract *Mycoplasma*s and strains of *Mycoplasma pneumoniae* to 10 classes of antimicrobial agents in vitro / Hannan P. C. // J. Med. Microbiol. — 1998. — Vol. 47. — P. 1115–1122.
34. International Committee on Systematic Bacteriology — Subcommittee on the Taxonomy of Mollicutes. Revised minimum standards for description of new species of the class Mollicutes (division Tenericutes) // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1995. — Vol. 45. — P. 605–612.
35. *Jensen J. S.* Detection of *Mycoplasma genitalium* by PCR amplification of the 16S rRNA gene / Jensen J. S., Borre B. M., Dohn B. // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 261–266.
36. *Jensen J. S.* Failure to detect *Mycoplasma pneumoniae* in urogenital tract specimens and *Mycoplasma genitalium* in respiratory tract specimens / Jensen J. S., Dohn B., Bjornelius E., Lidbrink P. // Proceedings of the 12th International Congress of the International Organization for Mycoplasmology. — Sydney, 1998. — P. 107.
37. *Jensen J. S.* Intracellular location of *Mycoplasma genitalium* in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy / Jensen J. S., Blom J., Lind K. // Int. J. Exp. Pathol. — 1994. — Vol. 75. — P. 91–98.
38. *Jensen J. S.* Isolation of *Mycoplasma genitalium* strains from the male urethra / Jensen J. S., Hansen H. T., Lind K. // J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34. — P. 286–291.
39. *Jensen J. S. Mycoplasma genitalium* — the aetiologic agent of urethritis and other sexually transmitted diseases / Jensen J. S. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2004. — Vol. 18. — P. 1–11.
40. *Jensen J. S. Mycoplasma genitalium* infections. Diagnosis, clinical aspects, and pathogenesis / Jensen J. S. — Copenhagen, 2005.
41. *Johannisson G.* Occurrence and treatment of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting STD clinics in Sweden / Johannisson G., Enstrom Y., Lowhagen G. // Int. J. STD AIDS. — 2000. — Vol. 11. — P. 324–326.
42. *Kokotovic B.* Amplified-fragment length polymorphism fingerprinting of *Mycoplasma* species / Kokotovic B., Friis N. F., Jensen J. S., Ahrens P. // J. Clin. Microbiol. — 1993. — Vol. 37. — P. 3300–3307.
43. *Lind K.* Serological cross-reactions between *Mycoplasma genitalium* and *M. pneumoniae* / Lind K. // Lancet. — 1982. — Vol. 2(8308). — P. 1158–1159.

44. *Lind K.* Significance of antibodies to *Mycoplasma genitalium* in salpingitis / Lind K., Kristensen C. K. // Eur. J. Clin. Microbiol. — 1987. — Vol. 6. — P. 205–207.
45. *Manhart L. E.* Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium* / Manhart L. E., Critchlow C. W., Holmes K. K. // The J. of Inf. Dis. — 2003. — Vol. 187. — P. 650–657.
46. *Mena L. Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans / Mena L., Wang X., Mroczkowski T. F., Martin D. M. // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35. — P. 1167–1173.
47. *Mernaugh G. R.* Properties of adhering and nonadhering populations of *Mycoplasma genitalium* / Mernaugh G. R., Dallo S. F., Holt S. C., Baseman J. B. // Clin. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 17. — P. 69–78.
48. Midtrimester vaginal *Mycoplasma genitalium* in women with subsequent spontaneous preterm birth / Lu G. C., Schwebke J. R., Duffy L. B. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P. 163–165.
49. *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication / Gambini D., Decleva I., Lupica L. [et al.] // Sex. Transm. Dis. — 2000. — Vol. 27. — P. 226–229.
50. *Mycoplasma genitalium* infection and host antibody immune response in patients infected by HIV, patients attending STD clinics and in healthy blood donors / Wang R. Y., Grandinetti T., Shih J. W. [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1997. — Vol. 19. — P. 237–245.
51. *Mycoplasma genitalium*: a cause of male urethritis? / Jensen J. S., Ørsum R., Dohn B. [et al.] // Genitourin. Med. — 1993. — Vol. 69. — P. 265–269.
52. *Mycoplasma* penetrans sp. nov., from the urogenital tract of patients with AIDS / Lo S. C., Hayes M. M., Tully J. G. [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1992. — Vol. 42. — P. 357–364.
53. *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium* mixture in synovial fluid isolate / Tully J. G., Rose D. L., Baseman J. B. [et al.] // J. Clin Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 1851–1855.
54. *Palmer H. M.* Development and evaluation of the polymerase chain reaction to detect *Mycoplasma genitalium* / Palmer H. M., Gilroy C. B., Furr P. M., Taylor-Robinson D. // FEMS Microbiol. Lett. — 1991. — Vol. 61. — P. 199–203.
55. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples / Jensen J. S., Uldum S. A., Søndergård-Andersen J. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1991. — Vol. 29. — P. 46–50.
56. Preference among female Army recruits for use of self-administrated vaginal swabs or urine to screen for Chlamydia trachomatis genital infections / Hsieh Y. H., Howell M. R., Gaydos J. C. [et al.] // Sex. Transm. Dis. — 2003. — Vol. 30. — P. 769–773.
57. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in early pregnancy and the relationship between its presence and pregnancy outcome / Oakeshott P., Hay P., Taylor-Robinson D. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2004. — Vol. 111. — P. 1464–1467.
58. Quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* from first-pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR / Yoshida T., Deguchi T., Ito M. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 1451–1455.
59. *Rottem S.* Interaction of *Mycoplasma*s with host cells / Rottem S. // Physiol. Rev. — 2003. — Vol. 2003. — P. 417–432.
60. Serological cross-reactions between *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae* / Lind K., Lindhardt B. Ø., Schütten B. H. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1984. — Vol. 20. — P. 1036–1043.
61. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women / Clausen H. F., Fedder J., Drasbek M. [et al.] // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16. — P. 1866–1874.
62. *Simms I.* Associations between *Mycoplasma genitalium*, Chlamydia trachomatis, and pelvic inflammatory disease / Simms I., Eastick K., Mallinson H. // Sex. Transm. Infect. — 2003. — Vol. 79. — P. 154–156.
63. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* / Cook R., Hutchison S., Østergaard L. [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 142. — P. 914–925.
64. *Taylor-Robinson D.* Microbiological and serological study of non-gonococcal urethritis with special reference to *Mycoplasma genitalium* / Taylor-Robinson D., Furr P. M., Hanna N. F. // Genitourin. Med. — 1985. — Vol. 61. — P. 319–324.
65. *Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium* in the joints of two patients with arthritis / Taylor-Robinson D., Gilroy C. B., Horowitz S., Horowitz J. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 13. — P. 1066–1069.
66. *Taylor-Robinson D.* The role of *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis / Taylor-Robinson D., Horner P. J. // Sex. Transm. Infect. — 2001. — Vol. 77. — P. 229–231.
67. *Taylor-Robinson D.* The role of *Mycoplasma*s in non-gonococcal urethritis: a review / Taylor-Robinson D. // Yale J. Biol. Med. — 1983. — Vol. 56. — P. 537–543.
68. The association of *Mycoplasma* hominis, *Ureaplasma* urealiticum and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners / Keane F. E., Thomas B. J., Gilroy C. B. [et al.] // Int. J. STD AIDS. — 2000. — Vol. 11. — P. 356–360.
69. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium* / Fraser C. M., Gocayne J. D., White O. [et al.] // Science. — 1995. — Vol. 270. — P. 397–403.
70. *Tully J. G.* A newly discovered *Mycoplasma* in the human urogenital tract / Tully J. G., Taylor-Robinson D., Cole R. M., Rose D. L. // Lancet. — 1981. — Vol. 1 (8233). — P. 1288–1291.
71. *Uno M. Mycoplasma genitalium* in the cervices of Japanese women / Uno M., Deguchi T., Komeda H. // Sex. Transm. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 284–286.
72. Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in males with

and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic / Jensen J. S., Bjornelius E., Dohn B. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 683–692.

73. Virus-like infectious agent (VLIA) is a novel pathogenic *Mycoplasma*: *Mycoplasma* incognitos / Lo S. C., Shih J. W., Newton P. B. [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1989. — Vol. 41. — P. 586–600.
74. *Woese C. R.* Phylogenetic analysis of the *Mycoplasmas* / Woese C. R., Maniloff J., Zablen L. B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — Vol. 77. — P. 494–498.

Статья представлена Э. К. Айламазяном

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

MYCOPLASMA GENITALIUM AS A CAUSE OF GENITOURINARY INFECTIONS: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Shipitsyna E. V., Savicheva A. M., Benkovich A. S., Sokolovsky E. V.

■ **Summary:** In the article, some relevant aspects of *Mycoplasma genitalium* biology and pathogenesis are reviewed, and investigations proving a role of the microorganism in the development of inflammatory diseases of the genitourinary tract are analysed. Furthermore, diagnosis and treatment of infections caused by *M. genitalium* are discussed.

■ **Key words:** *M. genitalium*; urethritis; cervicitis; diagnosis; treatment