

Уреаплазменная инфекция, современные методы диагностики и лечения

Т.Г. Захарова¹, И.П. Искра²

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Центральная научно-исследовательская лаборатория

В статье определена взаимосвязь между частотой выявления биоваров уреаплазм (Parvo и T-960) и формированием патологических процессов в мочеполовой системе женщин, а так же проведено исследование чувствительности уреаплазм к антибиотикам, наиболее часто используемым при лечении вагинитов и цервицитов, оценена эффективность назначаемых препаратов у пациенток. На основании этого даны рекомендации по терапии декомпенсированных бактериальных вагинозов.

Ключевые слова: уреаплазменная инфекция, антибиотикорезистентность, терапия, бактериальный вагиноз

Общепризнана этиологическая роль 3 видов микоплазм в патогенезе инфекций мочеполовых путей человека. К ним относятся *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *M. hominis*, причём два последних микроорганизма могут являться причиной заболеваний репродуктивного тракта у женщин и инфекций у новорождённых [9, 13]. Статистически выявлена значительная связь между уровнем колонизации *U. urealyticum* и *M. hominis* мочеполовых путей женщин и преждевременными родами, а также родовым излитием околоплодных вод [4, 5]. В литературе всё больше встречается сообщений о внутриутробной микоплазменной инфекции, которая чаще всего проявляется в виде пневмоний, но может носить и генерализованный характер [2, 5]. Вопросы антибиотикотерапии урогенитальной уреаплазменной инфекции также активно обсуждаются [7, 8].

Различают два биовара *U. urealyticum* – *U. parvum* и *U. urealyticum*, которые в настоящее время выделены в самостоятельный вид. В последние годы активно исследуется роль различных биоваров в возникновении воспалительных процессов. По данным Deguchi T., et al, *U. urealyticum* достоверно чаще встречается при урогенитальных инфекциях с клиническими проявлениями, чем *U. parvum* [10]. В то же время, по данным других исследователей, выявлена связь между формированием хронического сальпингоофорита, эндометрита, специфического вульвовагинита, пиелонефрита, дистрофических изменений плаценты, а также рождения детей с массой менее 3000 г у женщин и обнаружением у них, в половых путях, биовара *U. parvum* [1, 4–6]. Таким образом, остаётся спорным вопрос необходимости

идентификации вида *U. urealyticum* с клинической точки зрения.

Представители *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* могут обнаруживаться в нижних отделах урогенитального тракта у 30–40 % здоровых сексуально активных молодых людей [12]. При этом, учитывая высокую распространённость микоплазм, в особенности у беременных женщин, их клиническое значение, вероятно, обуславливается степенью колонизации урогенитального тракта [10, 11, 14].

Целью настоящего исследования явилось определение взаимосвязи между частотой выявления биоваров уреаплазм (Parvo и T-960) и формированием патологических процессов в мочеполовой системе женщин, а так же определение чувствительности уреаплазм к антибиотикам, наиболее часто используемым при лечении вагинитов, вызванных её присутствием во влагалищном отделяемом.

Материал и методы

В период с января 2010 г. по март 2011 г. проведено обследование 786 пациентов, 541 женщины и 245 мужчин. У женщин проведено микроскопическое исследование мазков из влагалища, уретры и эндоцервикса, у мужчин – соскобы из уретры и секрет предстательной железы. Кроме *U. urealyticum* с определением биоваров Parvo и T-960, определялась инфицированность *M. hominis*, вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), *Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*, трихомониазом, гонореей и кандидой. Диагностика проводилась стандартным методом ПЦР с использованием праймеров НПФ «Литех» (Москва).

¹Захарова Татьяна Григорьевна (акушер-гинеколог) – доктор медицинских наук. e-mail: tania.zah2012@yandex.ru.

²Искра Ирина Петровна (акушер-гинеколог) – кандидат медицинских наук. e-mail: voliira@mail.ru.

Бактериологическое исследование выполнено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Оценка чувствительности *Ureaplasma* spp и *M. hominis* к антибактериальным препаратам выполнялась с использованием коммерческих тест-систем «MYCOPLASMA DUO» (BIO-RAD, Франция), позволяющих оценить пороговые концентрации возбудителя в клиническом материале. Обнаружение возбудителя более чем в 10^4 КОЕ/мл свидетельствовало о наличии выраженной контаминации, а 10^3 КОЕ/мл и менее – о носительстве.

Результаты исследования и их обсуждение

У 293 пациентов уреоплазма обнаружена в клинически значимом титре от 10^4 – 10^5 КОЕ и выше, что составило 37,4 % от общего числа исследований: 243 женщины (45 %), 51 мужчина (20,7 %); в титре до 10^3 КОЕ – 51 человек (6,4 %), что составило 7,7 % у женщин и 3,6 % у мужчин. Вид *U. Parvum* выявлен в 92,5 % *U. Urealythicum* (биовар T-960) – в 7,4 % случаев. *M. hominis* в 98,7 % обнаружена в ассоциации с уреоплазмой, в клинически значимом титре в 77,2 %, в титре 10^3 КОЕ в 13,6 %, что составило 9,1 % от общего количества исследований (у женщин 12,2 %, у мужчин – 2,4 %).

У пациенток, предъявляющих жалобы и имеющих клиническую картину вагинита или цервицита уреоплазма обнаружена в 61,1 % случаев, в ассоциации с другими инфекциями, передающимися половым путем: с вирусом папилломы человека в 14,4 % случаев, с генитальной микоплазмой в 11,1 %, с хламидиозом в 9,2 %, с трихомониазом в 2,3 %.

Из 293 женщин была выделена группа пациенток в количестве 57 человек с уреоплазменной моноинфекцией. Возраст пациенток варьировал от 18 до 48 лет. Исследование на наличие уреоплазм выявило высокий титр возбудителя – более 10^4 КОЕ/мл – у 100 % обследованных. У 62 % обследованных (35 пациенток) встречались в анамнезе и были подтверждены при обследовании хронические воспалительные заболевания малого таза, 83 % обследованных предъявляли характерные жалобы. Оценка симптоматики заболеваний показала, что часто встречаемыми жалобами у больных являлись боли внизу живота (тазовые боли), выделения из половых путей различной интенсивности, жжение и зуд в области влагалища и вульвы, рези и боли при мочеиспускании периодического характера. При исследовании в зеркалах у подавляющего большинства больных определялась гиперемия и отёчность слизистой влагалища. Преобладали: эрозия шейки матки (76,6 %), вагинит (63,3 %), дизурические расстройства (33,3 %), хронический сальпингоофорит (21,5 %), хронический эндометрит (16,7 %); 6,7 % женщин страдали вторичным бесплодием.

Все больные исследуемой группы получали специфическую антибиотикотерапию. При этом установ-

Антибиотик	S, N (%)	I, N (%)	R, N (%)	I + R
Офлоксацин (1 и 4 мг/л)	0 (70,17)	13 (22,81)	4 (7,02)	17 (29,83)
Клиндамицин (2 мг/л)	15 (26,31)	–	42 (73,68)	42 (73,68)
Пристинамицин (2 мг/л)	43 (75,44)	–	14 (24,56)	14 (24,56)
Эритромицин (1 и 4 мг/л)	38 (66,67)	12 (21,05)	9 (15,79)	21 (36,84)
Джозамицин (2 и 8 мг/л)	53 (93,00)	–	3 (5,26)	4 (5,26)
Азитромицин (2 и 4 мг/л)	46 (80,70)	8 (14,03)	4 (7,02)	11 (21,05)
Тетрациклин (4 и 8 мг/л)	54 (94,74)	–	3 (5,26)	3 (5,26)
Доксициклин (4 и 8 мг/л)	53 (93,00)	–	3 (5,83)	3 (5,83)

лено, что наиболее высокая чувствительность *U. Urealythicum* отмечена к тетрациклину (94,7 %), доксициклину (93,0 %), джозамицину (93,0 %). Максимальное число резистентных штаммов было выявлено к клиндамицину (73,1 %) и более чем в два раза меньше к пристинамицину (24,5 %) (таблица).

Сравнивая полученные нами результаты с данными пятилетней давности, полученными в том же регионе, можно констатировать сохраняющуюся высокую микробиологическую активность джозамицина (94,8 % 5 лет назад и 93,0 % в настоящее время), несколько меньшую активность азитромицина (75,8 % в 2005 г. и 80,7 % в 2010 г.).

Количество умеренно-устойчивых и резистентных штаммов к эритромицину и клиндамицину также не изменилось (36,1 % и 72,2 % в 2005 г. и 36,8 % и 73,1 % в 2010 г.). Однако следует отметить возросшую чувствительность к препаратам тетрациклинового ряда, доксициклину (с 83,3 % в 2005 г. до 94,7 % в 2010 г.). Несмотря на то, что пристинамицин не применяется в РФ количество чувствительных к нему штаммов с 2005 г. уменьшилось с 94,4 % до 75,4 %. Количество штаммов, чувствительных к офлоксацину за 10 лет существенно изменилось. В 1997 г. не было выявлено штаммов, резистентных к офлоксацину. В 2005 г. умеренно-устойчивых штаммов к офлоксацину было – 16,7 %, а в 2011 уже 22,8 %, тогда как количество резистентных штаммов осталось на прежнем уровне (8,3 % в 2005 г. и 7,0 % в 2010 г.). Это может свидетельствовать о распространенном назначении при урологической, гинекологической и респираторной патологии.

Таким образом, стабильно высокая чувствительность уреоплазм по-прежнему сохраняется для доксициклина. Увеличение роли устойчивых и умеренно-устойчивых к макролидам штаммов указывает на формирование у микроорганизмов резистентности, хотя джозамицин по-прежнему является наиболее активным макролидом.

Антибиотиком выбора при лечении урогенитальной микоплазменной (за исключением *M. genitalium*) инфекции по-прежнему является доксициклин. При этом МИК (мкг/мл) доксициклина является оптимальной и составляет 0,06–0,5 мкг/мл, джозамицина – 0,03–0,12 мкг/мл. Необходимо учитывать, что наи-

большая биодоступность и, что самое главное, лучшая переносимость характерны для доксициклина моногидрата в виде диспергируемых таблеток, представленных в РФ в виде препарата Юнидокс Солютаб.

В нашем исследовании все пациенты при выявлении декомпенсированного бактериального вагиноза, ассоциированного с превышением титра уреоплазм больше 10^4 КОЕ получали дополнительное системное и местное лечение.

Пациентов произвольно разделили на две группы: пациентам 1 группы на основании данных антибиотикограммы был назначен антибактериальный препарат широкого спектра действия – джозамицин («Вильпрафен») 0,5 г внутрь 3 раза в сутки в течение 10 суток; пациентам 2 группы был назначен доксициклин (Юнидокс Солютаб) 0,1 г внутрь 2 раза в сутки – 10 суток. Через 14 дней после лечения положительный результат при контрольном посеве на среду получен в 74,2 % случаев в 1 группе, в 7,6 % случаев во 2 группе.

Безусловно, оптимальным следует считать как определение количества возбудителя, так и следующую за этим постановку антибиотикограммы. Однако в случае невозможности определения антибиотикочувствительности выделенного штамма, предпочтение следует отдать доксициклину. При назначении антибиотиков группы макролидов вероятность элиминации возбудителя *in vivo* значительно снижается.

Таким образом, нами установлено, в 83 % случаев клинически диагностированных вагинитов, ассоциированных с уреоплазмой, *U. parvum* выявлена в 92,5 %, а *M. hominis* в 98,7 % обнаружена в ассоциации с уреоплазмой, в клинически значимом титре в 77,2 %. Наибольшую активность в отношении *Ur. urealyticum* при исследовании *in vitro* в настоящее время проявляют доксициклин и джозамицин, однако при исследовании *in vivo* – только доксициклин.

Основными тенденциями формирования антибиотикорезистентности *Ur. urealyticum* на данном этапе является развитие устойчивости к макролидам (Вильпрафен, азитромицин, кларитромицин, клиндамицин), что существенно ограничивает возможности их применения.

Следует учитывать, что производитель реактивов для исследования *in vitro* использует в среде факторы роста для микоплазм, а также агенты, ингибирующие рост контаминирующей микробной полиморфной флоры, тем самым, создавая оптимальные условия для роста микоплазм. Однако в макроорганизме мы имеем дело не с чистой культурой, а с микробной ассоциацией, где происходит резкое повышение выживаемости образующих его бактерий в присутствии антибиотика за счёт формирования дополнительных барьеров между бактериями и внешней средой, препятствующих поступлению антибиотиков [3]. Что и объясняет такие разные результаты, полученные *in vitro* и *in vivo*.

Литература

1. Безруков В.М., Назаренко Е.Г., Доронина Е.П., Екимов А.Н. и др. Клиническое значение определения биоваров *Ureaplasma urealyticum* с использованием ПЦР-диагностики // Материалы 2-й Всероссийской конференции «Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний». М. 1998. С. 31–34.
2. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции: Метод. рекомендации для врачей. Под ред. А.П. Помогаевой. Томск-Кольцово. 2003. С. 26–28.
3. Заславская Н.В., Артеменко Н.К., Чижевская М.М., Тец В.В. Особенности выживаемости бактерий в микробных сообществах // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. 2000. № 2 (1). С. 34–40.
4. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции // Клиническая и лаб. диагностика. 2005. № 3. С. 25–32.
5. Рар А. В., Максимова Т. Г., Трухина А. В. и др. Уровень колонизации уреоплазмами определенных биоваров в группах женщин с различными клиническими симптомами. // Журн. микробиол. 2004. № 4. С. 12–17.
6. Ришук С.В., Сельков С.А., Костючек Д.Ф. и др. К вопросу о клиническом значении биоваров *Ureaplasma urealyticum* // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. № 4. С. 17–20.
7. Синопальников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения. // Русский медицинский журнал. 2003. № 11 (2). С. 88–92.
8. Шапран М.В. Чувствительность *U. urealyticum* к антибиотикам // Гинекология. 2005. Т. 7. № 1. С. 28–35.
9. Aujard Y., Maury L., Doit C. et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature // Arch. Pediatr. 2005. 12 (Suppl. 1). P. 12–18.
10. Deguchi T., Yoshida T., Miyazawa T. et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis // Sex. Transm. Dis. 2004. № 1. P. 192–195.
11. Rudd P.T., Carrington D. A. Prospective study of chlamydial, mycoplasmal, and viral infections in a neonatal intensive care unit // Arch. Dis. Child. 1984. № 59. P. 120–125.
12. Shahmanesh M., Moi H., Lassau F., Janier M. IUSTI/WHO. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis // Int. J STD AIDS. 2009. № 20 (7). P. 458–464.
13. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update // Clin. Infect. Dis. 1996. № 23. P. 671.
14. Workowski K. A., Berman S. M. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. 2006. № 55 (RR-11). P. 1–94.

Ureaplasma infection, modern methods of diagnostics and treatment

T.G. Zaharova¹, I.P. Iskra²

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky. Central science laboratory

The interrelation between identification frequency of ureaplasma biovars (Parvo and T-960) and formation of pathologic processes of urogenital system was determined. Moreover the research of ureaplasma sensitivity to antibiotics was done. We found out the effectiveness of drugs *in vivo*. Thus guidelines for decompressed bacterial vaginosis were developed.

Key words: ureaplasma infection, antibiotic resistance, therapy, bacterial vaginosis.