

## О РОЛИ ГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

М.Р. РАХМАТУЛИНА, И.С. КАСАТКИНА

### The role of Genital Mycoplasmas for the development of urogenital pathology in children

M.R. RAKHMATULINA, I.S. KASATKINA

Об авторах:

М.Р. Рахматулина — и.о. заведующего отделом инфекций, передаваемых половым путем ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

И.С. Касаткина — младший научный сотрудник ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

Представлены современные данные об эпидемиологических аспектах, особенностях клинической картины воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, вызванных генитальными микоплазмами, у детей. Отражены современные методы лабораторной диагностики и лечения воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, вызванных генитальными микоплазмами.

*Ключевые слова:* дети, генитальные микоплазмы, антибиотикорезистентность.

Modern data of the epidemiological aspects and clinical peculiarities of inflammatory urogenital diseases caused by genital mycoplasmas in children are represented. Contemporary methods of laboratory diagnostics and therapy for inflammatory urogenital diseases caused by genital mycoplasmas are described.

*Key words:* genital mycoplasmas, antibiotic resistance.

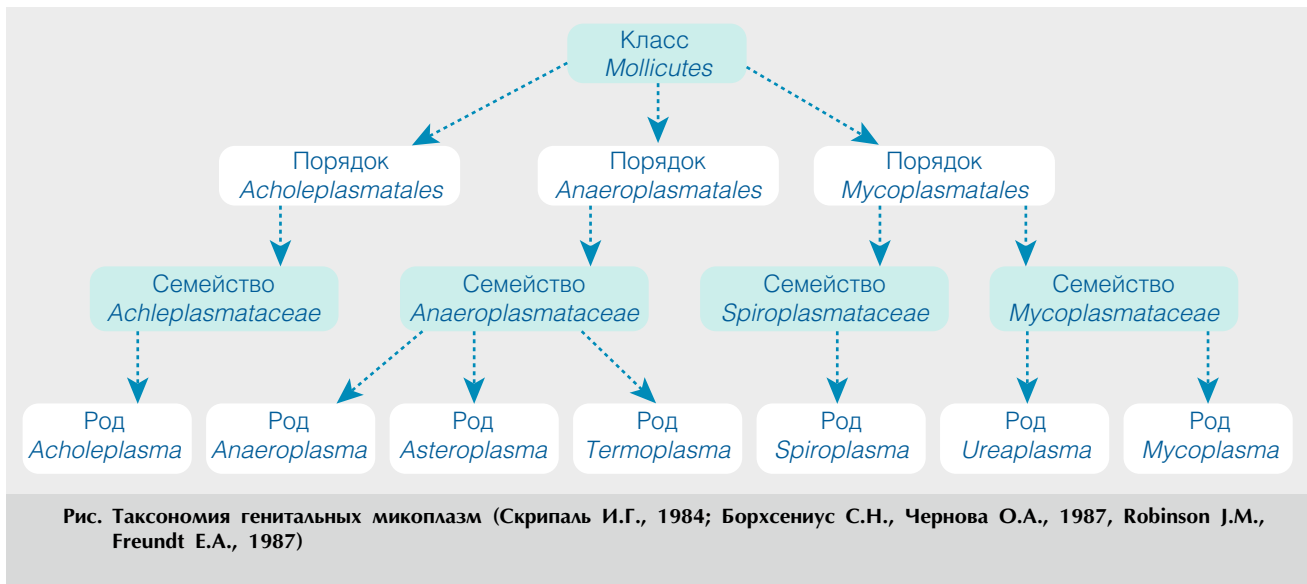
В последнее десятилетие значительно возрос интерес исследователей к изучению роли микроорганизмов класса *Mollicutes* (микоплазмы) в развитии патологических процессов мочеполовой системы. Вопрос о патогенности генитальных микоплазм до сих пор остается дискуссионным в связи с их широким распространением в популяции и вариабельностью клинической картины. Ряд авторов относит генитальные микоплазмы к абсолютным патогенам, вызывающим воспалительные процессы уrogenитального тракта и оказывающим неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию [1—3]. Другие исследователи считают, что *Ureaplasma* и *Mycoplasma hominis* являются комменсалами микробиоценоза мочеполовой системы и реализация их патогенных свойств возможна только при определенных условиях (ассоциация с другими патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами, массивность диссеминации и др.) [4—10].

Микоплазмы объединяют в род *Mycoplasma* семейства *Mycoplasmataceae* (см. рис.). В этот род входят около 100 видов. Название микроорганиз-

мов произошло от греческих слов: *muse* — гриб и *plasma* — плазма. Уреаплазмы выделяют в отдельный род *Ureaplasma* семейства *Mycoplasmataceae*. После того как уреаплазмы были впервые идентифицированы и охарактеризованы, стало очевидным, что эти микроорганизмы можно классифицировать на различные подгруппы в зависимости от серотипа. Число серотипов было в конечном счете увеличено до 14 [11].

В последние годы дополнительное изучение *Ureaplasma* с использованием данных, полученных в результате секвенирования 16S рибосомальных РНК, привело к разделению серотипов на два биовара или кластера. Установлено, что биовар 1 (Parvo) включает серотипы 1, 3, 6 и 14, а биовар 2 (T960) — серотипы 2, 4, 5, 7—13. Существенные различия, обнаруженные в генах уреазы, многополосного мембранного антигена, 16S рРНК и 16S—23S рРНК спейсерной области двух биоваров *Ureaplasma*, позволили дифференцировать биовары как отличные друг от друга разновидности: биовар 1 — *U. parvum*, биовар 2 — *U. urealyticum* [12—17].

Анализ показателей распространенности генитальных микоплазм затруднен из-за отсутствия достаточно надежных и достоверных эпидемиологических исследований. Однако многочисленные работы свидетельствуют о значительном удельном



весе воспалительных заболеваний, обусловленных уреа- и микоплазмами, в структуре патологии урогенитального тракта. Согласно результатам исследований И. Ю. Фофановой (2008), частота обнаружения генитальных микоплазм в цервикальном канале у клинически здоровых женщин составляет 13—18%, а при патологии урогенитального тракта возрастает до 25—86% [2]. Так, по данным различных исследователей, генитальные микоплазмы выявляются в отделяемом урогенитального тракта у 25—37% женщин с патологией шейки матки, у 35—48% женщин с вагинитами, у 45—64% женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, у 47—65% обследованных пар, страдающих бесплодием, у 40—75% пациентов с циститами [18—21].

По результатам ряда исследований, инфицирование генитальными микоплазмами беременной женщины оказывает влияние на течение беременности и развитие патологии у плода. Согласно данным ряда авторов [22, 23, 27 и др.], урогенитальные микоплазмы выявляются у 13—15% женщин с несложненным течением беременности, в то время как при осложненном течении гестационного периода частота их обнаружения возрастает в 2—3 раза. При неразвивающейся беременности *Ureaplasma* и/или *M. hominis* были идентифицированы у 35—56% обследованных, привычном невынашивании — у 35—68%, угрожающем выкидыше — у 46—60%, плацентарной недостаточности — у 66—78%, угрожающих преждевременных родах — у 33—39%, гестозах — у 24—49%, преждевременном излитии околоплодных вод — у 24—48%, гестационном пиелонефрите — у 19—28%, послеродовом эндометрите — у 22—27%, внутриутробном инфицировании плода — у 17—32%, мертворождении — у 45—58%, врожденных пороках развития плода — у 42—67%,

врожденной пневмонии — у 30—35% обследованных [22—28].

Частота колонизации генитальными микоплазмами нижних отделов мочеполовой системы у детей, по данным различных исследований, варьирует от 2,9 до 22% для *M. hominis* и от 8,3 до 30,4% для *U. urealyticum* [10, 29—31]. *U. urealyticum* обнаружена в вагинальном содержимом у 41% новорожденных девочек, а *M. hominis* — у 4,4% девочек [32]. В проведенном в 1990 г. исследовании P. Sanchez установил, что частота инфицирования *U. urealyticum* детей, родившихся в срок, составляет от 18 до 55%, у недоношенных этот процент был несколько выше — 29—65% [33]. В более позднем исследовании тот же автор выявил *U. urealyticum* у 58% преждевременно родившихся детей обоего пола: у 8% обследованных *U. urealyticum* была изолирована из конъюнктивального отделяемого, у 37% — из ротоглотки, у 54% — из влагалища, у 18% — из прямой кишки. K. Chua, Y. Ngeow выделили *U. urealyticum* из назофарингеального отделяемого у 50,8% обследованных детей, а *M. hominis* — у 6,6% обследованных, при этом общая частота передачи микроорганизмов от матери новорожденному составляла 88,4% для *U. urealyticum* и 42,1% для *M. hominis* [34]. Те же авторы в 2000 г. уточнили частоту вертикального пути передачи генитальных микоплазм: у 88,2% обследованных новорожденных была выявлена *U. urealyticum*, у 30% обследованных — *M. hominis*. По данным D. Kafetzis, C. Skevaki (2004), *U. urealyticum* была идентифицирована у 17% детей, родившихся в нормальные сроки, и у 33% — при преждевременных родах [35].

Таким образом, рядом авторов была выявлена взаимосвязь инфицирования генитальными микоплазмами и патологии беременности и раннего неонатального периода. Однако, согласно резуль-

татам исследования А. Fullana Montoro (1992), в том случае, если инфицирование генитальными микоплазмами не сопровождается развитием воспалительного процесса, наблюдается самопроизвольная эрадикация микроорганизмов в течение первых 3 мес. жизни [36]. Корреляционную связь частоты выявления генитальных микоплазм с возрастом детей также установили А. Robinson и соавт., которые обследовали девочек, подвергшихся сексуальному принуждению. Авторы идентифицировали генитальные микоплазмы у 21% обследованных детей, однако у девочек в возрасте до 3 лет микоплазмы обнаружены не были, у девочек в возрасте от 3 до 10 лет они выявлены у 6% обследованных, а у девочек в возрасте старше 10 лет выявлены в 15% образцов, взятых из влагалища, ротоглотки и прямой кишки [37]. По данным Т. Iwasaka и соавт., D. Taylor-Robinson и соавт., В. Robertson, уреоплазмы и микоплазмы у мальчиков исчезают из всех анатомических областей в течение 1—3 мес. после рождения [32, 38, 39].

В подростковом возрасте частота обнаружения генитальных микоплазм коррелирует с наличием половых контактов. Так, среди девственниц генитальные микоплазмы выявлялись у 8—10%, а среди девочек с половыми контактами в анамнезе — у 23—55% [30]. При этом титр выявляемых генитальных микоплазм у девственниц, как правило, составлял менее  $10^4$  КОЕ/мл. Для *M. hominis* частота колонизации органов мочеполовой системы составила 10% у девочек без сексуальных контактов в анамнезе и 27% — у девочек, живущих половой жизнью [40—42]. Однако А. Robinson и соавт. (1998) при обследовании 30 мальчиков, подвергшихся сексуальному насилию, не обнаружили генитальные микоплазмы в уретре ни у одного из них [37].

В последние годы особое внимание уделяется изучению роли *U. urealyticum* и *U. parvum* в развитии патологических процессов мочеполовой системы. До разделения двух биоваров на отдельные разновидности многочисленные исследователи пытались установить дифференциальную патогенность уреоплазм на уровне серотипов. Результаты исследований были разными из-за неэффективных и неточных методов, применяемых для дифференциации серотипа, из-за возникновения перекрестных реакций, а также из-за колонизации мочеполовой системы несколькими серотипами уреоплазм [43].

Так, ряд исследований не продемонстрировал преимущественного доминирования какого-либо из серотипов уреоплазм, выделенных из отделяемого уретры мужчин с негонорейным уретритом. Также не было выявлено отличий от серотипов, обнаруженных в контрольных образцах, полученных от клинически здоровых мужчин. В то же время другие исследователи обнаружили, что серотип 4 чаще выявляется у мужчин с уретритами [44, 45]. Согласно данным R. Perzigian и соавт. (1998), серотип 6 был

преобладающим типом, обнаруженным в образцах мочи у мужчин с негонорейным уретритом [46]. А серотип 4 значительно чаще выделялся из шейки матки женщин с повторным выкидышем (20,8%), чем у контрольной группы пациентов (5,1%) [47].

Развитие новых методов типологии с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и смещение внимания от уровня серотипа к биовару позволили получить больше информации относительно дифференциальной патогенности среди штаммов уреоплазмы. Рядом исследователей были описаны различные схемы для обнаружения микроорганизмов и определения биоваров *Ureaplasma* на основе ПЦР-тестов [15, 48, 49]. Некоторые из этих методов были применены непосредственно при рассмотрении вопроса отличительной патогенности. Т. Deguchi и соавт. (2004) исследовали *U. parvum* и *U. urealyticum* у пациентов с негонорейным уретритом и обнаружили значительную распространенность *U. urealyticum* по сравнению с *U. parvum* [50]. По данным В. Мешкова (2004), у женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей чаще выявлялась *U. parvum* (у 75%) по сравнению с *U. urealyticum* (у 10% обследованных) [51]. В исследовании, проведенном М. Abele-Horn и соавт. (1997), было показано, что *U. urealyticum* преобладает по частоте выявления над *U. parvum* у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, а также у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности и, вероятно, оказывает более неблагоприятное действие на исход беременности [52].

М. D. Francesco и соавт. (2009) выявили корреляционную зависимость частоты выделения *U. parvum* и *U. urealyticum* от возраста пациенток. Согласно проведенному исследованию, *Ureaplasma* была выделена из цервикального канала, влагалища и мочеиспускательного тракта у 158 пациенток, при этом *U. parvum* была обнаружена у 136 (86%) пациенток, а *U. urealyticum* — у 22 (14%). При серотипировании *U. parvum* установлено, что серовар 3/14 наиболее часто встречался у женщин в возрасте 21—25 лет, а *U. urealyticum* — у женщин в возрасте 26—30 лет и старше 40 лет. Серовар 3/14 *U. parvum* и *U. urealyticum* были ассоциированы с клиническими проявлениями заболевания и со снижением количества лактобацилл влагалища. Серовар 6 *U. parvum* был обнаружен у женщин без клинической картины воспаления урогенитального тракта и с нормальной лактофлорой влагалища [53].

Изучению роли *U. urealyticum* и *U. parvum* у детей и подростков в настоящее время посвящены лишь единичные исследования. Так, при обследовании подростков без клинической картины воспаления урогенитального тракта К. Takeyama и соавт. (2006) обнаружили *U. parvum* у 23% обследованных, *U. urealyticum* — у 12%, *M. hominis* — у 4%, а *M. genitalium* — у 1% обследованных [54].

*M. genitalium* в настоящее время рассматривается как патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза и патологию беременности. Для *M. genitalium* установлено наличие такого специализированного механизма паразитирования, как органелла, способствующая колонизации и инвазии в клетку. Описана избирательная адгезия *M. genitalium* к муцину цервикального канала и влагалища, которая может приводить к длительной персистенции и репликации *in vivo* в течение длительного времени [55—57]. В обзоре литературы, опубликованном S. Ishihara и соавт. (2004), приведены данные о частоте выявления *M. genitalium* у мужчин в разных странах мира. *M. genitalium* была обнаружена у 13—42% мужчин с негонококковым уретритом и у 18—46% мужчин с уретритом негонококковой и хламидийной этиологии. При этом у мужчин без симптомов уретрита *M. genitalium* выявлялась значительно реже (0—9%) [58].

В последнее время накоплены данные о роли *M. genitalium* в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин [59—63]. Исследования продемонстрировали ассоциацию микоплазм с острым эндометритом и аднекситом при отсутствии гонококковой и хламидийной инфекций. Более того, проспективное исследование выявило 13-кратный риск возникновения эндометрита у инфицированных *M. genitalium* женщин [64].

В настоящее время существуют единичные исследования, посвященные эпидемиологическим аспектам и роли *M. genitalium* в развитии патологических процессов мочеполовой системы у детей. Так, в исследовании Т. Г. Храмовой (2007) *M. genitalium* в виде моноинфекции была выявлена у 43 (3%) обследованных девочек и в ассоциации с *C. trachomatis* у 51 (3,5%) обследованной девочки. Надо отметить, что все пациентки, включенные в исследование, не менструировали и не имели половых контактов. Клиническая картина при инфицировании *M. genitalium* включала в себя вульвиты, вульвовагиниты, пиелонефриты; воспалительных заболеваний органов малого таза выявлено не было [31].

Выраженность клинических проявлений воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами, варьирует от острой до стертой клинической картины, иногда вплоть до полного отсутствия клинических проявлений.

При воспалительных заболеваниях, вызванных *U. urealyticum*, чаще всего наблюдается поражение мочевыделительной системы. Уретрит, вызванный генитальными микоплазмами, не имеет специфических проявлений. Субъективно пациенты отмечают зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, дискомфорт в области уретры, учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы на мочеиспускание, болезненность при половых

контактах. При физикальном обследовании наблюдаются гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры [65]. Рядом исследователей описаны случаи острого геморрагического цистита. В своих исследованиях М. В. Байцур и соавт. описывают выделение *U. urealyticum* из мочевого камня при мочекаменной болезни у 20% обследованных больных [66]. Это подтверждается путем экспериментального моделирования на лабораторных животных. Введение *U. parvum* в мочевой пузырь крыс приводило к развитию воспалительной реакции в инфицированной ткани и образованию струвитных камней у животных [67]. Также описаны случаи восходящей инфекции с развитием пиелонефрита [68—71].

Клиническая картина вульвовагинитов, вызванных генитальными микоплазмами, также не имеет патогномичных симптомов. Многие авторы отмечают возрастную параллель клинической картины. Так, у девочек в возрасте с 3—4 нед. и до 7—8 лет клиническая картина вульвовагинитов выражена достаточно остро: наблюдаются инфильтрация, гиперемия и отечность с распространением на кожу промежности и бедер. Зуд, боль, дискомфорт в области наружных половых органов, повышенная раздражимость, плаксивость ребенка — наиболее частые субъективные симптомы для данной возрастной категории. Такую реакцию организма многие исследователи связывают с периодом «гормонального покоя» в организме девочки, что способствует адгезии и колонизации инфекционных агентов на слизистой оболочке вульвы и влагалища [29, 65, 72—74].

Для девочек в возрасте от 8 до 12 лет характерно малосимптомное течение. Наблюдаются незначительная отечность половых органов, гиперемия, чаще застойного характера. Субъективные симптомы практически отсутствуют. Такое «стертое» клиническое течение вульвовагинитов обусловлено гормональной перестройкой и активацией механизмов местного иммунитета (образованием секреторных иммуноглобулинов, лизоцима, фагоцитозом), которые обеспечивают полноценную колонизационную резистентность влагалища [29, 31, 65, 72—74].

В зависимости от вида выявленных инфекционных агентов и ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными возбудителями характер вагинальных выделений при вульвовагинитах, вызванных генитальными микоплазмами, может быть различным (от слизистого до слизисто-гнойного). При длительном течении заболевания клинические симптомы становятся менее выраженными [29—31, 72, 74, 75].

В связи с отсутствием специфической клинической картины, характерной для заболеваний, обусловленных генитальными микоплазмами, большое

значение в диагностике придается лабораторным методам. В настоящее время используют ряд тестов для идентификации генитальных микоплазм.

К методам лабораторной диагностики генитальных микоплазм относятся культуральный, молекулярно-генетический (метод генетических зондов, ПЦР, ПЦР в реальном времени), иммунологические методы выявления антигенов микоплазм и антител к ним.

Современным высокоинформативным, но достаточно дорогостоящим методом диагностики генитальных микоплазм является культуральный метод, т. е. посев отделяемого из урогенитального тракта на диагностические среды и выделение возбудителя на культуре клеток. Из-за высокой специфичности и чувствительности (условная — около 100%, реальная — порядка 80%) метод называют «золотым стандартом», который позволяет провести не только качественную, но и количественную оценку содержания генитальных микоплазм в исследуемом материале.

Достоинством культурального метода являются его 100% специфичность и возможность получения чистой культуры для дальнейшего исследования выделенных штаммов, в частности проведения антибиотикочувствительности. Недостатком культурального метода является длительность культивирования некоторых штаммов микоплазм [17].

Культивирование некоторых видов микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. genitalium*) продолжается несколько недель, в связи с чем для идентификации этих видов успешно используются молекулярно-биологические методы: ПЦР, метод транскрипционного анализа. Принцип метода ПЦР (Polymerase chain reaction (PCR)) был разработан Кэри Мюллисом (Cetus, США) в 1983 г. В основе метода ПЦР лежит природный процесс — комплементарное достраивание ДНК-матрицы, осуществляемое с помощью фермента ДНК-полимеразы. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, практически приближающейся к культуральному, и позволяет обнаружить единичные возбудители в исследуемом материале. В последнее время внимание исследователей привлекла модификация метода ПЦР — ПЦР в реальном времени. Сущность метода определяется исследованием продуктов амплификации в процессе их накопления с помощью специального прибора без последующей стадии электрофореза. Основным отличием этого метода от классической ПЦР является возможность полуквантитативного определения ДНК/РНК возбудителя в исследуемом материале [76, 77].

M. Abele-Horn (2006), G. L. Petrikkos и соавт. (2007) провели сравнительное исследование культурального метода и метода ПЦР у пациентов с *Ureaplasma*, *M. genitalium* и *M. hominis*, в результате которого было установлено, что эта реакция является быстрой, чувствительной и простой для предварительной

постановки диагноза и отбора пациентов, которым впоследствии необходимо провести культуральное исследование [78, 79].

Иммунологические методы выявления антигенов микоплазм и антител к ним включают: реакцию агрегат-гемагглютинации (РАГА), иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), реакцию прямой иммунофлюоресценции (РПФ), ингибиции роста (РИР), ингибиции метаболизма (РИМ), микоплазмацидного теста, реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) и др. В связи с тем, что антитела к *M. hominis* и *Ureaplasma* могут присутствовать у клинически здоровых лиц, а инфицирование людей генитальными микоплазмами не всегда сопровождается повышением уровня специфических антител, методы серологического выявления специфических антител не обладают достаточной достоверностью для использования их в клинической практике [17].

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, лечение воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами, проводится при обнаружении их в диагностически значимых титрах (более  $10^4$  ЦОЕ/мл) и при наличии клинических симптомов заболевания. Показанием для назначения этиотропной терапии являются: планируемые оперативные вмешательства или инвазивные манипуляции; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.); осложненное течение настоящей беременности, предполагающее возможное инфицирование плода при выявлении генитальных микоплазм. При выявлении *M. genitalium*, вне зависимости от наличия клинических проявлений и их выраженности, проводится антибиотикотерапия [65].

Этиотропное лечение воспалительных заболеваний урогенитального тракта, вызванных генитальными микоплазмами, основывается на применении антибактериальных препаратов.

При лечении детей этот вопрос встает особенно актуально в связи с ограниченным выбором антибактериальных лекарственных средств, применение которых возможно у детей и подростков. В настоящее время для лечения воспалительных процессов, ассоциированных с генитальными микоплазмами, применяются препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, левомицетин, т. е. те препараты, которые воздействуют на синтез белка и ДНК, обладающие бактериостатическим свойством. Известно, что все микоплазмы резистентны к цефалоспорином, пенициллинам, рифампицину, налидиксовой кислоте из-за отсутствия клеточной стенки. Вместе с тем, по данным ряда исследователей, от 2 до 10% выделенных штаммов *U. urealyticum* обладают резистентностью

к препаратам из группы тетрациклинов и макролидов за счет наличия гена *tet M*, кодирующего белок, связывающийся с рибосомами и защищающий их от действия антибиотиков данной группы [4, 80, 81]. Среди *M. hominis* также обнаруживались штаммы, устойчивые к тетрациклинам [80].

Однако, согласно исследованиям О. Б. Лоран и соавт. (2004), С. Vebear и соавт. (1993) и др., было показано, что при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами, выделенные штаммы обладали хорошей антибиотикоустойчивостью к препаратам тетрациклинового ряда. Для штаммов *M. hominis* она составила: к доксициклину и пристиномицину 100%, к миноциклину — 90%, тетрациклину, джозамицину и офлоксацину — 80%, эритромицину — 15%. Для *U. urealyticum* хорошая чувствительность выявлена в 97—98% случаев к доксициклину, миноциклину, тетрациклину и пристициклину, в 80% — к джозамицину, в 53% — к офлоксацину, в 50% — к эритромицину, в 28% — к клиндамицину. Число резистентных штаммов не превышало 4% к джозамицину и пристиномицину, 6% — к офлоксацину, 17% — к эритромицину, 72% — к клиндамицину [82, 83].

Активность препаратов определяется по минимальной подавляющей концентрации (МПК) в исследованиях *in vitro*. Результаты *in vivo* и *in vitro* обычно совпадают, что позволяет добиться элиминации возбудителя в более короткие сроки и с лучшим клиническим результатом.

Согласно результатам исследований, опубликованным в журнале *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* за период с 1992 по 2003 г., МПК в отношении генитальных микоплазм составляла: у доксициклина 0,03—16 мкг/мл, джозамицина 0,03—0,12 мкг/мл, офлоксацина 0,25—2 мкг/мл, *U. urealyticum* показала лучшую чувствительность к азитромицину (МПК 0,06—0,25 мкг/мл) и эритромицину (МПК 0,12—1 мкг/мл). *M. hominis*, напротив, обладает естественной устойчивостью *in vitro* к эритромицину (МПК > 64 мкг/мл), кларитромицину (МПК 64 мкг/мл), азитромицину (МПК 32—64 мкг/мл). Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.) активны в отношении генитальных микоплазм *in vitro* [83]. Однако на практике процент неудач в терапии фторхинолонами заболеваний, вызываемых генитальными микоплазмами, достигает 60%.

По данным Н. Turan (2008), Е. Ozcimen и соавт. (2008), N. Kechagia и соавт. (2008), наиболее высокая чувствительность *in vivo* у *U. urealyticum* выявлялась к джозамицину (100%), доксициклину (98,8%), тетрациклину (96,3%), кларитромицину (87,5%), азитромицину (85%), эритромицину (85%). Для *M. hominis* показатели чувствительности были следующими: к джозамицину — 100% выделенных изолятов, к доксициклину — 100%, офлоксацину —

80%, тетрациклину — 80%, азитромицину — 20%, кларитромицину — 20%, эритромицину — 20% изолятов [84].

Ряд авторов изучали эффективность различных антибактериальных препаратов в отношении *M. genitalium*. Проведенные исследования были немногочисленны в связи с трудностью культивирования микроорганизма и охватывали небольшое количество пациентов. Так, в исследование, проведенное L. Falk и соавт. (2003), было включено 16 пациентов с уретритом, вызванным *M. genitalium*. Пациенты получали терапию доксициклином (200 мг в 1-й день, 100 мг 1 раз в сутки со 2-го по 9-й день), эрадикация возбудителя при этом наблюдалась у 37% пациентов. С. Bradshaw и соавт. (2006) в лечении 32 пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, вызванными *M. genitalium*, использовали азитромицин 1 г однократно или 1 г еженедельно (на курс 3 г), при этом эрадикация возбудителя наблюдалась у 72% обследованных [85, 86].

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что вопросы эпидемиологии, диагностики и терапии заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, до сих пор остаются изученными недостаточно. Изучение роли генитальных микоплазм в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у детей поможет разработать правильную тактику ведения и лечения данной патологии.

## Литература

1. Уварова Е. В., Султанова Ф. Ш. Влагалище как микрорекосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии. *Гинекология*. 2002; 4: 21—25.
2. Фофанова И. Ю. Роль генитальной условно-патогенной микрофлоры в акушерстве и гинекологии. *Гинекология*. 2008; 10: 2: 4.
3. Donders G. G., Van Bulek B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Amer J Obstet Gynecol* 2000; 183 (2): 431—437.
4. Борисенко К. К. и др. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, передаваемых половым путем. Ассоциация Санам. М.: 1998; 3—5: 105—7.
5. Прилепская В. Н., Быковская О. В. Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение. *Патология шейки матки. Генитальные инфекции*. 2006; 1: 46—52.
6. Хадсон М. М. Т. *Ureaplasma urealyticum*. М. М. Т. Хадсон. ЗППП. 1998; 1: 10—3.
7. Naessens A. Les infections a *Ureaplasma urealyticum*. *Microbiologic. Acta Urol Belg* 1993; 61 (1—2): 153—6.
8. Razin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62 (4): 1094—156.
9. Быковская О. В. Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение. *Патология шейки матки. Генитальные инфекции*. 2006; 1: 46—52.
10. Кисина В. И., Ширшова Е. В. Инфекции, передающиеся половым путем у женщин. Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? *Consilium medicum* 2005; 7: 7.
11. Robertson J. A., Stemke G. W. Expanded serotyping scheme for *Ureaplasma urealyticum* strains isolated from humans. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 873—878.
12. Robertson J. A., Vekris A., Vebeer C. et al. Polymerase chain reaction using 16S rRNA gene sequences distinguishes the two biovars of *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 824—830.

13. Robertson J. A., Stemke G. W., Davis J. W. et. al. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 587–597.
14. Robertson J. A., Howard L. A., Zinner C. L. et. al. Comparison of 16S rRNA genes within the T960 and parvo biovars of ureaplasmas isolated from humans. *Int J Syst Bacteriol* 1994; 44: 836–838.
15. Kong F., M. Z., James G. et. al. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1175–1179.
16. Narasawa R. Genetic relationships among mycoplasmas based on the 16S-23S rRNA spacer sequence. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 127–132.
17. Раковская И. В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 60–65.
18. Карамова А. Э., Поляков А. В., Комарова Н. В. и др. Цервицит и *Ureaplasma urealyticum*. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2005; 4: 69–71.
19. Короткий Н. Г., Воробьев С. В., Царев В. Н. Сравнительная клинико-лабораторная оценка эффективности антибиотиков при лечении больных с микоплазменной инфекцией. В помощь практическому врачу. 2003; 4: 58–61.
20. Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузьмичева Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2005; 592.
21. Лукач А. А., Ольховикова С. В. Состояние иммунитета у больных эндометриозом, инфицированных *Ureaplasma urealyticum*. *Мат. 7-го Российского форума «Мать и дитя».* М.: 2005; 434–435.
22. Концыба Л. Н., Гурьева В. А. Особенности течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плода. *Мат. 7-го Российского форума «Мать и дитя».* М.: 2005; 105–106.
23. Корнилова Т. Ю., Власова С. К., Чернова Н. Н. Роль инфекционного фактора в патогенезе невынашивания беременности. *Мат. 7-го Российского форума «Мать и дитя».* М.: 2005; 107–108.
24. Краснопольский В. И., Серова О. Ф., Туманова В. А. и соавт. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Рос. вестн. акуш.-гинеко.* 2004; 5.
25. Маркарян И. В., Сагамонова К. Ю., Бичуль О. К. Влияние микробиоценоза родовых путей беременных на внутриутробное инфицирование плода при задержке его развития. *Мат. 7-го Российского форума «Мать и дитя».* М.: 2005; 149.
26. Подзолкова Н. М., Истратов В. Г., Мукова Б. Б. и соавт. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности. *Мат. 3-го Российского форума «Мать и дитя».* Тез. докладов. М.: 2001; 151–152.
27. Протопопова Н. В., Маранян А. Ю., Дружинина Е. Б. Особенности течения беременности и исходы родов при уреоплазменной инфекции. *Мат. 7-го Российского форума «Мать и дитя».* М.: 2005; 210.
28. Геппе Н. А., Нестеренко О. С., Шаджил К. П. Пороки развития центральной нервной системы у новорожденных с внутриутробными инфекциями. *Педиатрия.* 1999; 5: 42–44.
29. Малова И. О. Клинические особенности уреоплазменной инфекции уrogenитального тракта у девочек. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1999; 6: 77–79.
30. Немченко О. И., Уварова Е. В. Уrogenитальный микоплазмоз (обзор литературы). *ИППП* 2007; 1: 26–32.
31. Малова И. О., Храмова Т. Г., Дашренчик Р. Клинические особенности уреамикоплазменной инфекции уrogenитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Вестник последилового медицинского образования.* 2009; 1: 31–32.
32. Iwasaka T., Wada T., Kidera Y. et. al. Hormonal status and *Mycoplasma* colonization in the female genital tract. *Obstet Gynecol* 1986; 68 (2): 263–6.
33. Sanchez P. J., Regan J. A. Vertical transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* Jun 1990; 9(6): 398–401.
34. Chua K. B., Ngeow Y. F., N. K. B. et. al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* isolation from cervical secretions of pregnant women and nasopharyngeal secretions of their babies at delivery *Singapore Med J* 1998.
35. Kafetzis D. A., Skevaki C. L., Gavrili S. et. al. Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 15; 39 (8): 1113–22.
36. Fullana Montoro A., Brines J. E. et. al. Solanes *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* — incidence and clinical significance of their isolation in the perinatal period. *An. Esp. Pediatr* 1992; 36: 4: 285–288.
37. Robinson A. J., Watkeys J., Ridgway G. L. Sexually transmitted organisms in sexually abused children. *Arch Dis Child* 1998 Oct; 79 (4): 356–8.
38. Taylor-Robinson D. The history and role of *Mycoplasma genitalium* in sexually transmitted diseases. *Genitourin Med* 1995; 71: 1–8.
39. Robertson B. D., Meyer T. F. Genetic variation in pathogenic bacteria. *Trends Genet* 1992; 8: 422–7.
40. Коколина В. Ф., Зубакова О. В. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций в гинекологии детского и подросткового возраста. *Методическое пособие.* 1998; М.: 32 с.
41. Рахматулина М. Р. Изучение частоты и значения выявляемости генитальных микоплазм у детей до 12 лет. Тез. докл. Всероссийской конференции дерматовенерологов. Н. Новгород, 2004; 79.
42. Уварова Е. В. Кандидный вульвовагинит в практике детского гинеколога. *ПМЖ* 2002; 10 (18): 798–803.
43. Zheng X., Teng L. J., Watson H. L. et. al. Small repeating units within the *Ureaplasma urealyticum* MB antigen gene encode serovar specificity and are associated with antigen size variation. *Infect Immun* 1995; 63: 891–898.
44. Cracea E., Constantinescu S., Lazar M. Serotypes of *Ureaplasma urealyticum* isolated from patients with nongonococcal urethritis and gonorrhea and from asymptomatic urethral carriers. *Sex Transm Dis* 1985; 12: 219–223.
45. Stemke G. W., Robertson J. A. Problems associated with serotyping strains of *Ureaplasma urealyticum*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985; 3: 311–320.
46. Perzigian R.-W., Adams J. T., Weiner G. M. et. al. *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease in very low birth weight infants during the exogenous surfactant era. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 620–625.
47. Naessens A. Les infections a *Ureaplasma urealyticum*. *Microbiologic. Acta Urol Belg* 1993; 61 (1–2): 153–6.
48. Knox C. L., Timms P. Comparison of PCR, nested PCR, and random amplified polymorphic DNA PCR for detection and typing of *Ureaplasma urealyticum* in specimens from pregnant women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3032–3039.
49. Pitcher D., Sillis M., Robertson J. A. Simple method for determining biovar and serovar types of *Ureaplasma urealyticum* clinical isolates using PCR-single-strand conformation polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1840–1844.
50. Deguchi T., Yoshida T., Miyazawa T. et. al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 192–195.
51. Мешков В. В. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в генезе воспалительных заболеваний мочеполовых путей у женщин. Сб. научных трудов НИИ урологии «Новые технологии в лечении урологических заболеваний». 1999; 128–130.
52. Abele-Horn M., Wolff C., Dressel P. et. al. Association of *Ureaplasma urealyticum* biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients, and gynecological patients with pelvic inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1199–1202.
53. De Francesco M. A., Negrini R., Pinsi G. et. al. Detection of *Ureaplasma* biovars and polymerase chain reaction-based subtyping of *Ureaplasma parvum* in women with or without symptoms of genital infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 Jun; 28 (6): 641–6.
54. Takeyama K., Miyamoto S., Ichihara K. et. al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 2006.
55. Решетников О. В., Хрянин А. А. Современные представления о *M. genitalium*. *Рус. мед. журн.* 2008; 16: 19: 1236–1239.
56. Jensen J. S., Uldum S. A., Søndergård-Andersen J. et. al. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 46–50.

57. Palmer H. M., Gilroy C. B., Claydon E. J. et. al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in the genitourinary tract of women by the polymerase chain reaction. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 261—63.
58. Ishihara S., Yasuda M., Ito S. et. al. *Mycoplasma genitalium* urethritis in men. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 23—27.
59. Anagnrius C., Lore B. Chlamydia-like symptoms can have another etiology. *Mycoplasma genitalium* — an important and common sexually transmitted disease. *Lakartidningen* 2002; 99: 4854—59.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006. *MMWR* 2006; 55.
61. Cohen C. R., Manhart L. E., Bukusi E. A. et. al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359: 765—766.
62. Manhart L. E., Critchlow C. W., Holmes K. K. et. al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003; 187: 650—657.
63. Uno M., Deguchi T., Komeda H. et. al. *Mycoplasma genitalium* in the cervixes of Japanese women. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 284—286.
64. Haggerty C. L. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 65—69.
65. Кубанова А. А., Рахматулина М. Р. et. al. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2009; 3: 78—82.
66. Байцур М. В., Екимов А. Н. Уреаплазменная инфекция. *Кремлев. мед. клин. вестн.* 2000; 3: 54.
67. Reyes L., Alvarez S., Allam A. Complicated urinary tract infection is associated with uroepithelial expression of S100A8. *Infect Immun.* 2009; 8: 25—27.
68. Povlsen K., Thorsen P., Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 65—67.
69. Fernández C., Alvarez K., Muy L. et. al. Detection using molecular biology techniques of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in urogenital samples. *Rev Argent Microbiol.* 1998 Apr-Jun; 30(2): 53—8.
70. Kuchle C., Abele-Horn M., Menninger M. et. al. *Mycoplasma hominis*. A rare causative agent of acute pyelonephritis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 Apr 25; 122(17): 542—4.
71. Rudenko A. V., Pasechnikov S. P., Mitchenko N. V. New data on the etiological factors in acute pyelonephritis. *Mikrobiol Z.* 1997 Sep-Oct; 59(5): 34—41.
72. Богданова Е. А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек. *Гинекология.* 1999; 1: 3: 4—8.
73. Beolchi S., Brambilla C., Roberti P. et. al. Vulvo-vaginitis in pediatric age. *Minerva Pediatr* 1993; 45: 11: 453—457.
74. Коколина В. Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций у детей и подростков. *Метод. реком., М.: 2001; 31.*
75. Stricker T., Navratil F., Sennhauser F. H. et. al. Vulvovaginitis in prepubertal girls. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88: 324—326.
76. Сергеев В. И., Карпунина Т. И., Пинаев К. И. Распространенность урогенитальных микоплазм среди лиц, обратившихся в венерологический кабинет, и особенности эпидемиологического процесса мочеполового уреамикоплазмоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2004; 5: 49—52.
77. Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфвич Ю. В. Медицинская микоплазмология. М: Медицина 1995; 52—59.
78. Abele-Horn M., Wolff C., Dressel P. et. al. Polymerase chain reaction versus culture for detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the urogenital tract of adults and the respiratory tract of newborns. *Eur J of clin microbiol infectious diseases.* 2006 Jul; 15(7): 595—8.
79. Petrikos G. L., Hadjisoteriou M., Daikos G. L. PCR versus culture in the detection of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *Int J gynaecol obstetrics* 2007 Jun; 97(3): 202—3.
80. Соловьева С. В., Цой Е. Г., Зигангирова Н. А. Выявление тетрациклин- и эритромицинрезистентных штаммов урогенитальных микоплазм методом ПЦР. *ЖМЭИ* 1998; 6: 3—7.
81. Horner P. J. European guideline for the management of urethritis. *Int J STD AIDS* 2001; 12: Suppl 3: 63—67.
82. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: проблема выбора рациональной антимикробной терапии. *Фарматека.* 2004; 11.
83. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Helsinki, Finland, 16—19 May 2009.
84. Kechagia N., Sotiris B., Chatzipanagiotou S. Incidence and antimicrobial susceptibilities of genital mycoplasmas in outpatient women with clinical vaginitis in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(1): 122—125.
85. Bradshaw C. S.?, Jensen J. S., Tabrizi S. N. et. al. Azitromycin Failure in *Mycoplasma genitalium* Urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(7): 1149—52.
86. Falk L., Fredlund H., Jensen J. S. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Inf* 2003; 79: 318—319.