

## MYCOPLASMA GENITALIUM – НОВЫЙ ПАТОГЕННЫЙ МИКРООРГАНИЗМ, ПЕРЕДАВАЕМЫЙ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ?

**А. Хрянин**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,  
**О. Решетников**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук  
<sup>1</sup>НГМУ, <sup>2</sup>РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», <sup>3</sup>НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск  
**E-mail:** khryanin@mail.ru

Приводятся данные о недавно выявленном патогене (*Mycoplasma genitalium*), способном вызывать заболевания репродуктивного тракта у женщин и мужчин. Диагностика этой инфекции основана на изучении амплификации нуклеиновых кислот. В лечении урогенитальной микоплазменной инфекции наиболее доказательным является применение препарата 1-й линии азитромицина, при его неэффективности – препарата 2-й линии моксифлоксацина.

**Ключевые слова:** *Mycoplasma genitalium*, патогенность, лечение, азитромицин, моксифлоксацин.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), вызываются большим количеством (более 30) разнообразных возбудителей (вирусных и бактериальных агентов, простейших, грибов и др.) и являются причиной значительной заболеваемости, серьезных нарушений репродуктивной функции человека; в некоторых случаях заканчиваются летально.

Наряду с классическими ИППП, вызывающими такие венерические заболевания, как сифилис и гонорея, во многих популяциях и социальных группах существенно выше распространенность уретритов и цервицитов, вызванных патогенными микроорганизмами «нового поколения» – *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*. Кроме того, половые пути и мужчин и женщин часто колонизируются микоплазмами (уреаплазмами). Большинство микоплазм не являются абсолютными патогенами. Передаваясь половым путем, они при определенных условиях вызывают инфекционно-воспалительные процессы в мочеполовых органах, чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. Как правило, именно эти бактериальные резиденты создают определенные трудности в интерпретации лабораторных результатов и зачастую, к сожалению, имеют широкую спекулятивную славу среди практикующих врачей.

В настоящее время вопрос о значении некоторых видов микоплазм (*M. hominis*, *U. urealyticum*) как моно-возбудителей патологических процессов окончательно не решен. Позиции отечественных и зарубежных исследователей по данной проблеме довольно противоречивы. Точные доказательства этиологической роли *M. hominis* и *U. urealyticum* для многих, предположительно связанных с ними воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), пока не установлены.

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами, *M. hominis* и *U. urealyticum*, не относятся к числу ИППП. Однако из всех микоплазм в последнее время наиболее патогенную роль отводят *Mycoplasma genitalium* [1–3].

Впервые этот новый вид микоплазм был выделен в одной из клиник Лондона в 1981 г. от 2 мужчин с негонококковым уретритом (НГУ) и позднее был назван *M. genitalium* – из-за излюбленной их локализации [4].

Новые возможности появились в 1991 г., когда для диагностики *M. genitalium* был применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который до сих пор остается наиболее доступным для исследователей и практикующих врачей-венерологов. Широкое распространение ПЦР – несомненно, позитивный признак внедрения современных технологий. Однако отметим, что наблюдается ряд отрицательных моментов, отражающихся как на качестве лабораторной диагностики, так и на репутации самого метода. Довольно часто на практике не соблюдаются правила получения и хранения материала, что отражается на результатах. Врачи, не зная об особенностях технического сопровождения ПЦР-методики, сохраняют полученные образцы длительное время (более 2 ч) при комнатной температуре (до конца приема или рабочего дня). В результате происходит деградация биологически активных веществ, и в дальнейшем трудно судить о наличии микроорганизма в данном образце, поскольку (весьма вероятно) уменьшаются или полностью элиминируются его маркеры. Возникает справедливый вопрос: что же мы выявили у пациента?

В настоящее время в России проводят статистический учет и выявляют распространенность таких заболеваний, как сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, урогенитальный герпес и аногенитальные бородавки. Однако в отношении микоплазменной инфекции (*M. genitalium*) пока не регламентированы статистические учетные и отчетные формы. В связи с этим остается малоизученной частота выявления этой инфекции среди населения. На рисунке приведены результаты обследования пациентов, обратившихся в различные профильные медицинские учреждения Новосибирска (женские консультации, поликлиники, медицинские центры, кожно-венерологические диспансеры) в 2010 г. Диагностику хламидийной (*C. trachomatis*) и микоплазменной (*M. genitalium*) инфекций проводили с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот («Литех» и «ДНК-технология», Россия) в соскобном материале из уретры и/или цервикального канала. Всего было обследовано 9208 человек на *M. genitalium* и 13006 человек – на *C. trachomatis*.

Частота выявления *M. genitalium*-инфекции не изменилась и составила 12,6%. Статистика по месяцам показала, что наибольшие показатели отмечены в марте, феврале и июне, а минимальные – в июле, сентябре, октябре. Полученные данные позволяют полагать, что инфицирование *M. genitalium* происходит в основном в длительный зимний период (см. рисунок).

Частота выявления *C. trachomatis*-инфекции составила 13,0%. Ежемесячный анализ установил примерно равномерное распределение инфицированных хламидиями в течение года. Наименьшая доля была выявлена в июле.

Частота выявления сочетанной инфекции *M. genitalium* и *C. trachomatis* отмечена только у 0,55%, т. е. у 1 из 180 обследованных пациентов.

В течение 2010 г. наблюдались параллельные тенденции в выявляемости этих 2 инфекций, однако в сентябре отмечено прямо противоположное расхождение в показателях. Возможно, это связано с особенностями инфицирования разными микроорганизмами и наличием клинических проявлений инфекционного процесса: хламидии могут вызывать негонококковый уретрит (НГУ), что служит причиной визита к врачу для обследования, а микоплазменная инфекция протекает с меньшей симптоматикой.

Таким образом, частота выявления хламидийной (*C. trachomatis*) и микоплазменной (*M. genitalium*) инфекций примерно одинакова и составляет 12,0% (независимо от пола обследованных). Сочетание этих инфекций встречается крайне редко (0,55%). При этом по сравнению с хламидийной инфекцией наименьшая выявляемость *M. genitalium* оказалась в постотпускной период (сентябрь-октябрь), что, очевидно, зависит от особенностей возбудителя и активности инфекционного процесса [5].

Ряд различных по дизайну исследований позволил доказать патогенную роль *M. genitalium* для человека. Получены достаточно убедительные доказательства роли *M. genitalium* при некоторых случаях НГУ. У женщин наряду с уретритом развиваются кольпит, вульвовагинит, эндоцервицит, аднексит, цистит, а в последнее время накопились данные о роли *M. genitalium* в развитии ВЗОМТ. Исследования, проведенные с помощью ПЦР, продемонстрировали ассоциацию микоплазм с острым эндометритом и аднекситом в отсутствие гонококковой и хламидийной инфекций. Более того, проспективное исследование выявило 13-кратный риск возникновения эндометрита у инфицированных *M. genitalium*. Насколько микроорганизм влияет на репродуктивную функцию, пока неизвестно, однако установлена его ассоциация с трубным бесплодием [3].

В 2010 г. Европейские стандарты по лечению ИППП включили рекомендации по лечению воспалительных заболеваний, обусловленных *M. genitalium*. Впервые наличие признаков данной инфекции приравнено к патогенным возбудителям ИППП [6].

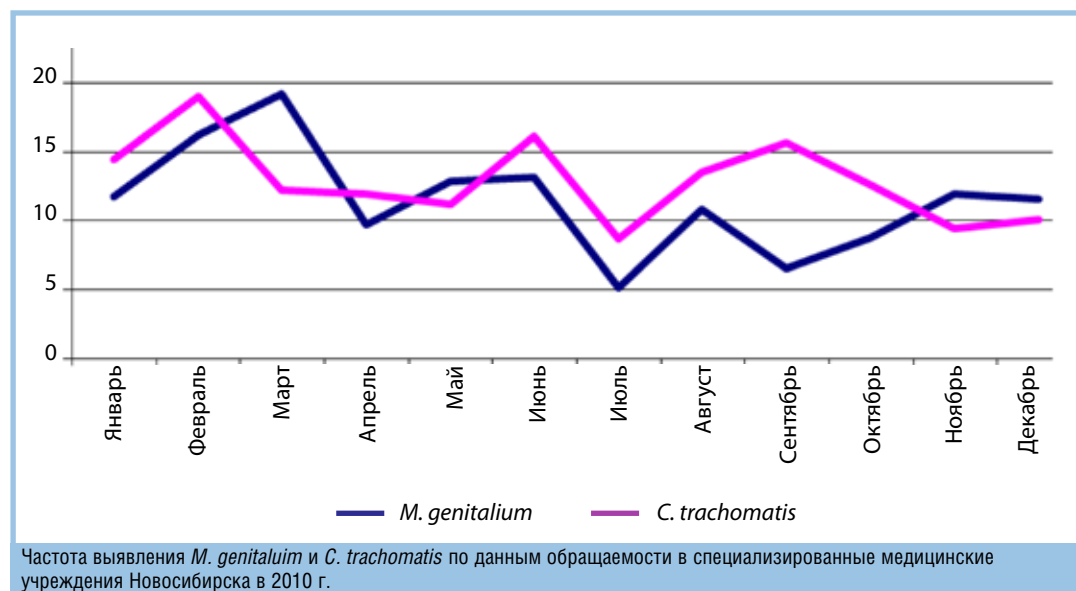
Исходя из твердого убеждения, что *M. genitalium* вызывает НГУ у мужчин и является причиной ИППП, многие исследователи в настоящее время обнаруживают достоверную связь между присутствием данного микроорганизма и наличием патологии нижних и верхних отделов генитального тракта у женщин. В целом *M. genitalium* необходимо рассматривать в качестве этиологического агента, приводящего к воспалению шейки матки и развитию синдромов поражения верхних отделов репродуктивного тракта у женщин, включая ВЗОМТ и бесплодие. Для более глубокого понимания связи между инфицированием *M. genitalium* и развитием цервицита необходимы дальнейшие исследования с использованием четко определенных диагностических критериев.

Выполнение систематических обзоров и мета-анализов также может оказаться полезным для определения роли *M. genitalium* в развитии патологии репродуктивного тракта у женщин. Хотя данный вопрос не рассматривался в данном обзоре, известно, что *M. genitalium*, вероятно, поддерживает персистирующую инфекцию, выживая внутри эпителиальных клеток слизистой оболочки и приводя к развитию воспаления. Отмеченную связь между инфекциями генитального тракта, обусловленными *M. genitalium*, и ВИЧ-инфекцией (проанализированная связь – в обзоре литературы) можно объяснять способностью *M. genitalium* вызывать длительное воспаление; наличие подобной связи представляется особенно значимым, если учесть значение ВИЧ-инфекции для системы общественного здравоохранения во всем мире. Поэтому важно продолжать исследования в данном направлении для изучения динамики персистирующей вагинальной и цервикальной коинфекции ВИЧ и *M. genitalium*, особенно при анализе клинических факторов, коррелирующих с развитием заболевания [3].

Нам еще предстоит многое узнать об инфекциях репродуктивного тракта как с клинической точки зрения, так и с позиций фундаментальной науки. В целом представляется, что *M. genitalium* – широко распространенный бактериальный патоген, передаваемый половым путем, который в случае несвоевременного выявления и неадекватного лечения пациента может вызывать персистирующее воспаление урогенитального тракта у мужчин и женщин

и повышать риск передачи и инфицирования ВИЧ. Дальнейшие исследования, посвященные изучению роли *M. genitalium* в развитии ИППП, позволят понять патогенез сложных и динамических воспалительных синдромов поражения органов репродуктивного тракта у женщин.

Клинические испытания эффективности антибиотиков в отношении *M. genitalium* проведены лишь в последнее десятилетие; эти исследования немногочисленны и включают небольшое число пациентов.



# Новое решение для эффективной антибиотикотерапии в гинекологии

**Авелокс®**  
моксифлоксацин



- **Широкий спектр противомикробного действия**  
(грамположительные, грамотрицательные, атипичные возбудители, анаэробы)
- **Высокая активность против хламидий и генитальных микоплазм\***
- **Лучшая переносимость по сравнению с комбинированной терапией\*\***
- **Удобный прием – 1 раз в день**



Регистрационный номер: П N012034/01; П N012034/02. Торговое название: АВЕЛОКС®. Международное непатентованное название: моксифлоксацин. Состав: каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон. Показания к применению: для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). Противопоказания: гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. Применение с осторожностью: при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, острой ишемии миокарда, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоаритмическими средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. Побочные эффекты: тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, переходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. Способ применения и дозы: одна таблетка (400 мг) 1 раз в день при любых инфекциях. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата. Отпускается по рецепту врача.

\* Bebear CM, de Barbeyrac B, Pereyre S, Renaudin H, Clerc M, B b ar C. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasma Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis. Clin Microbiol Infect 2008

\*\* Ross JDC, Cronje HS, Paskowski T et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double-blind, randomized trial. Sex Transm Infect 2006; 82: 446–51



Джозамицин широко применяют в отечественной венерологии, причем отмечен его выраженный эффект в эрадикации *M. genitalium*. Однако данные о клинической эффективности получены в исследованиях с участием небольшого количества пациентов, к тому же они не являются сравнительными рандомизированными плацебоконтролируемыми. Современные зарубежные исследователи не рассматривают джозамицин в качестве альтернативы в лечении микоплазменной инфекции.

Кларитромицин теоретически можно было бы использовать в эрадикации *M. genitalium* с учетом его высокой антимикробной активности *in vitro*, однако пока таких сведений нет ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

Азитромицин – один из немногих антибиотиков, эффективность которых в отношении *M. genitalium* доказана как *in vitro*, так и в клинических испытаниях. Важным преимуществом азитромицина является возможность назначения однократной курсовой дозы препарата (1,0 г); высокий профиль безопасности подтверждается возможностью его применения у беременных и детей. Однако применение азитромицина (в дозе 1 г однократно) для лечения мужчин и женщин с положительными результатами анализов на наличие *M. genitalium* обеспечивает частоту клинического выздоровления только в 79–87% случаев, в результате остается немало пациентов с неизлеченными персистирующими инфекциями уrogenитального тракта.

Исходя из полученных в последние годы данных, специалисты рекомендуют изменить режим назначения азитромицина при микоплазменной инфекции. Вместо 1 г однократно оптимальнее применять 1,5 г по следующей схеме: 500 мг в 1-й день, далее – по 250 мг (со 2-го по 5-й день). Поскольку микоплазма – медленно растущий организм, при таком продленном режиме приема антибиотик воздействует на все пулы бактериальных клеток [7–9].

Использование продленного 5-дневного режима терапии азитромицином после установленной неэффективности лечения доксициклином повышает частоту выздоровления до 96% случаев [8, 9]. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для определения оптимальной дозы и режима терапии заболеваний, вызванных *M. genitalium*.

Единственным антибиотиком с доказанной высокой частотой излечения в случаях неэффективности продленной терапии азитромицином является моксифлоксацин. Его необходимо применять только у пациентов с предшествующей неэффективностью лечения другими препаратами (2-й или 3-й линии). Эффективное лечение инфекции, обусловленной *M. genitalium*, у женщин имеет особое значение, так как длительно текущий воспалительный процесс в верхних отделах репродуктивного тракта может приводить к серьезным патологическим изменениям и бесплодию. У женщин терапия должна эффективно излечивать инфекции как нижних, так и верхних отделов репродуктивного тракта [8–10].

Моксифлоксацин – противомикробное средство из группы

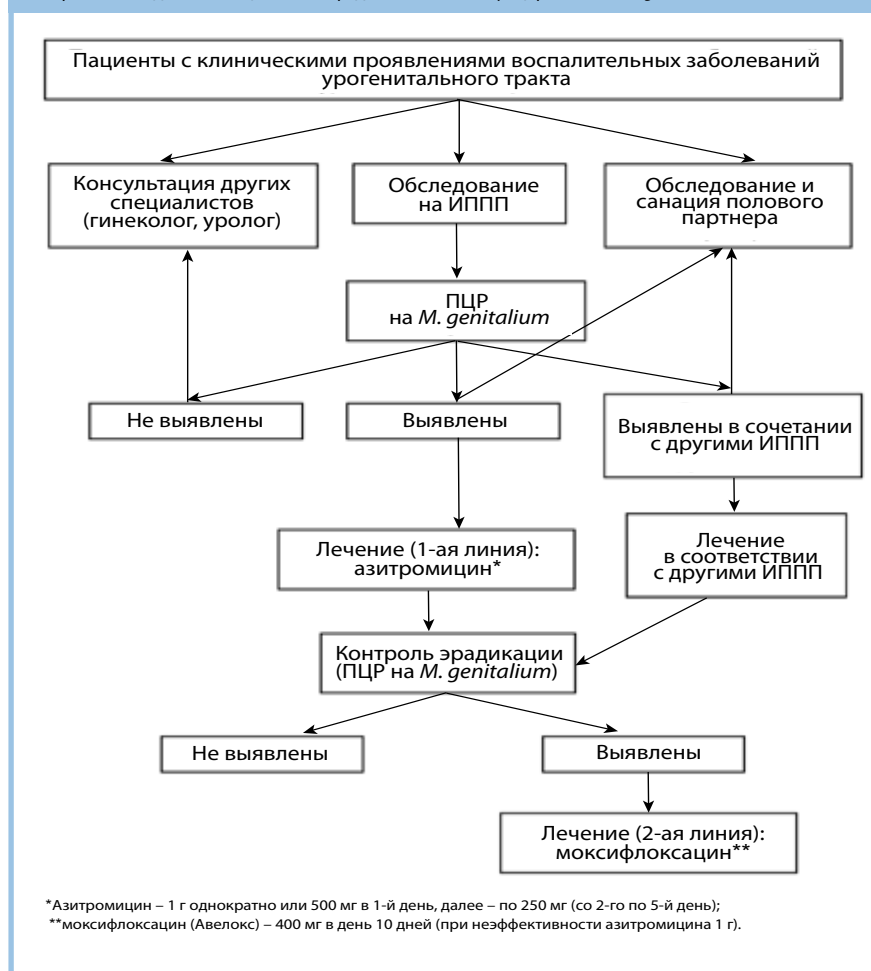
фторхинолонов, действует бактерицидно. Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, анаэробных, кислотоустойчивых и атипичных бактерий, в том числе *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. и др. [11].

Препарат блокирует бактериальную топоизомеразу II (гиразу) и топоизомеразу IV, контролирующие топологические свойства ДНК и участвующие в репликации, репарации и транскрипции ДНК. Моксифлоксацин хорошо проникает в ткани и создает высокие концентрации, превышающие МПК для основных возбудителей [11].

Механизмы развития резистентности, инактивирующие пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестная резистентность между моксифлоксацином и этими препаратами отсутствует. Плазмидно-опосредованный механизм развития резистентности не наблюдался. Общая частота развития резистентности в отношении *M. genitalium*, вероятно, весьма низкая [11].

В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения больных, тестированных на *M. genitalium* в Осло (Норвегия). Из 10 109 пациентов 452 были ПЦР-положительными. Терапия азитромицином была одинаково эффективна (79%) как при однократном приеме препарата в дозе 1 г, так и при расширенной 5-дневной схеме.

Алгоритм обследования пациентов с предполагаемым инфицированием *M. genitalium*



Офлоксацин в дозе 200 мг дважды в день в течение 10 дней был эффективен лишь в 56% случаев. Напротив, моксифлоксацин по 400 мг в течение 7 дней продемонстрировал 100% эффективность как терапия 2-й и 3-й линии после безуспешности лечения азитромицином и офлоксацином [12].

В другом исследовании, проведенном в Австралии, из 1538 мужчин и 313 женщин, тестированных на *M. genitalium*, 161 мужчина (11%) и 30 женщин (10%) были инфицированы. Эрадикация после применения 1 г азитромицина составила 84%. И в этом случае все пациенты, не излеченные азитромицином, были успешно вылечены моксифлоксацином (100%) в дозе по 400 мг в течение 10 дней [7].

В недавно опубликованном обзоре [9] у пациентов с *M. genitalium*, уретритом или цервицитом при безуспешном лечении любым антибиотиком рекомендовано использовать 10-дневную схему моксифлоксацина (400 мг в день). Уровень доказательности – С. При этом указывается, что доксициклин, эритромицин, тетрациклин, цефокситим, офлоксацин недостаточно эффективны в лечении *M. genitalium* [9].

В отечественных Протоколах ведения больных (инфекция, вызванная *M. genitalium*) также рекомендована этиотропная терапия моксифлоксацином в течение 7 дней (400 мг в день). В период беременности применяются азитромицин [13].

В настоящее время ведущие эксперты активно обсуждают длительность терапии моксифлоксацином *M. genitalium* (7 или 10 дней), однако единого мнения пока нет. Для окончательного суждения о длительности курса эрадикационной терапии моксифлоксацином *M. genitalium* необходимы дальнейшие рандомизированные плацебоконтролируемые многоцентровые исследования.

В статье Weinstein S. [9] также приводятся данные о распространенности *M. genitalium* в 28 разных популяциях земного шара. В единственном процитированном исследовании, проведенном в России (Московская область), D. Taylor-Robinson и соавт. [14] зафиксировали наиболее высокий в мире показатель выявления *M. genitalium*-инфекции у мужчин (26%). Так, в уретральных образцах, взятых у 172 мужчин, лечившихся в венерологических клиниках, *M. genitalium* была обнаружена в 45 (26%) случаях, в том числе у 9 (22%) из 41 мужчины, инфицированного гонореей, и у 12 (21%), инфицированных хламидийной инфекцией. *M. genitalium* была обнаружена у 25 (28%) из 89 мужчин, не инфицированных ни гонококками, ни *C. trachomatis*-инфекцией. Из этих мужчин у 24 (96%) имелись симптомы уретрита и признаки воспаления, т.е. их доля была значительно больше, чем у 64 мужчин, не инфицированных данными микроорганизмами. Кроме того, из 31 мужчины, у которых не было никаких симптомов или признаков уретрита, только 3 (10%) были инфицированы *M. genitalium*. Авторы обзора считают, что это – индикатор высокой распространенности *M. genitalium* у мужчин Москвы и, вероятно, всей России [9, 14].

Алгоритм обследования пациентов с предполагаемым инфицированием *M. genitalium* представлен на схеме.

В заключение на возникающий у многих практикующих врачей вопрос, нужно ли лечить микоплазменную инфекцию, можно ответить положительно, если речь идет о наиболее патогенной из существующих микоплазм – это *M. genitalium*.

## Литература

1. Jensen J. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2004; 18: 1–11.
2. Jensen J. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment // Sexually Transmitted Infections. – 2006; 82: 269–271.
3. McGowan C., Anderson-Smits C. Mycoplasma genitalium: An Emerging Cause of Sexually Transmitted Disease in Women // PLoS Pathog. – 2011; 7 (5): e1001324. doi:10.1371/journal.ppat.1001324.
4. Taylor-Robinson D., Furr P. Genital mycoplasma infections // Wien. Klin. Wochenschr. – 1997; 109: 14–15: 578–583.
5. Хрянин А. А., Решетников О. В. Микоплазменная инфекция. – М.: Медиа Пресс, 2011. – С. 60.
6. <http://www.iusti.org>. European guideline (IUSTI/WHO) for the management of STI. 2010.
7. Bradshaw C., Chen M., Fairley C. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy // PLoS One. – 2008; 3 (11): e3618.
8. Ross J., Jensen J. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment // Sexually Transmitted Infections. – 2006; 82: 269–271.
9. Weinstein S., Stiles B. A review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of Mycoplasma genitalium // Sex Health. – 2011; 8 (2): 143–158.
10. Prins J., Koopmans R., Prins J. et al. Novel side effects of moxifloxacin: making a balanced decision again // Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. – 2008; 152 (34): 1862–1864.
11. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. – М.: Логота, 1998. – С. 315–321.
12. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study // Int. J. STD. AIDS. – 2008; 19 (10): 676–679.
13. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Ньюдиамед, 2011. – С. 464.
14. Taylor-Robinson D., Renton A., Jensen J. et al. Association of Mycoplasma genitalium with acute non-gonococcal urethritis in Russian men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis // Int. J. STD AIDS. – 2009; 20 (4): 234–237.

### IS MYCOPLASMA GENITALIUM A NEW SEXUALLY TRANSMITTED PATHOGENIC MICROORGANISM?

A. Khryanin<sup>1,2</sup>, MD, PhD; O. Reshetnikov<sup>3</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University; <sup>2</sup>Regional Public Organization

“Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists”;

<sup>3</sup>Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

The paper gives data on the recently detected pathogen (*Mycoplasma genitalium*) that is able to cause a reproductive tract disease in women and men. Its diagnosis is based on nucleic acid amplification; first-line (azithromycin) and second-line (moxifloxacin) drugs are used to treat urogenital *Mycoplasma* infection.

**Key words:** *Mycoplasma genitalium*, pathogenicity, treatment, azithromycin, moxifloxacin.