

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПЕТРОВА Ирина Сергеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА,
АССОЦИИРОВАННЫХ С *Mycoplasma genitalium*, У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Чернова Н.И.

Москва - 2018 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиология уrogenитальных инфекций, вызываемых <i>Mycoplasma genitalium</i>	13
1.2. <i>Mycoplasma genitalium</i> в составе микст-инфекции	17
1.3. Патогенетические особенности <i>Mycoplasma genitalium</i>	19
1.4. Роль <i>Mycoplasma genitalium</i> в развитии воспалительных заболеваний уrogenитального тракта у женщин	21
1.5. <i>Mycoplasma genitalium</i> и репродуктивная функция.....	25
1.6. Методы лабораторной диагностики инфекций уrogenитального тракта, ассоциированных с <i>Mycoplasma genitalium</i>	27
1.7. Современные подходы к терапии воспалительных заболеваний нижних отделов уrogenитального тракта, вызванных <i>Mycoplasma genitalium</i>	31
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Материал исследования.....	39
2.1.1. Общая характеристика больных	39
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Регистрация жалоб и анамнеза	42
2.2.2. Клиническое обследование больных	42
2.2.3. Лабораторные исследования.....	43
2.2.4 Статистические методы исследования.....	48
2.3. Характеристика используемых препаратов.....	48
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Жалобы пациенток	51
3.2. Анамнестические данные пациенток	54
3.3. Клиническая характеристика больных	59
3.4. Лабораторные показатели исследуемых женщин.....	61
3.4.1. Анализ результатов микроскопического исследования	61

3.4.2. Анализ результатов культурального исследования у пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов УГТ, обусловленных <i>Mycoplasma genitalium</i> , в сравниваемых группах	64
3.4.3 Анализ результатов молекулярно-генетического исследования у пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов УГТ, обусловленных <i>Mycoplasma genitalium</i> , в сравниваемых группах	65
3.5. Динамика клинико-лабораторных показателей в результате лечения пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов УГТ, ассоциированных с <i>Mycoplasma genitalium</i> , в исследуемых группах	70
3.5.1. Динамика клинических показателей в результате терапии	72
3.5.2. Динамика результатов лабораторных исследований в результате терапии пациенток сравниваемых групп	77
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

За последние десятилетия в этиологической структуре воспалительных заболеваний уrogenитального тракта (УГТ) среди женщин репродуктивного возраста отмечается увеличение доли инфекционных процессов, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* [Махова Т.И., Гущин А.Е., 2017; Daley G.M. et al., 2014; Mobley V.L. et al., 2012; Sonnenberg P., Ison C. et al., 2017]. По результатам отечественных и зарубежных исследований частота выявления данного патогена колеблется от 1% до 6,4% у женщин в общей популяции, а в группах высокого риска инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) - от 4% до 38% [Гущин А.Е., 2011; Хрянин А.А., Куликова Н.Б., 2012; Пандырева О.Н., Аршинский М.И., 2014; Campos G.B. et al., 2015; Cazanave C. et al., 2012; Trent M. et al., 2017].

Долгое время данный возбудитель рассматривался как условный патоген, однако, результаты многочисленных работ позволяют отнести *Mycoplasma genitalium* к абсолютно патогенным микроорганизмам, способным вызывать у женщин уретрит, цервицит и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [Рищук С.В., 2013; Bjartling C., 2012; Edouard S. et al., 2017; Lis R., Rowhani-Rahbar A. et al., 2015; Taylor-Robinson D., Jensen H., 2012]. Малосимптомное или бессимптомное течение инфекции привело к увеличению количества случаев рецидивирования воспалительных процессов УГТ, осложнений и патологии репродуктивной системы [Данусевич И.Н., Иванова Е.И. и др., 2017; Соловьев А. М., 2017; Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J. et al., 2010]. Существует ряд данных о связи патогена с преждевременными родами, невынашиванием беременности и бесплодием [Grzesko, J., 2009; Haggerty C.L. et al., 2008; Hitti J., 2010].

Наблюдается неуклонный рост числа воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, обусловленных ассоциацией возбудителей, характеризующихся рецидивирующим течением [Кондратьева Ю.С., Неймарк А. И., 2013; Кузнеченкова Т.В. и др., 2010; Летяева О.И., 2014; Нургалиева Е.В. и др.,

2016; Хворик Д.В. и др., 2012; Powell A., Nyirjesy P., 2014]. Данные метаанализов указывают на роль *Mycoplasma genitalium* в развитии цервицита, восходящей инфекции, преждевременных родов, невынашивания беременности и бесплодия, риск которых увеличивается в 2-2,5 раза при сочетании с другими возбудителями ИППП и условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [Ahmadi M.H., Mirsalehian A. et al., 2016; Lis R., Rowhani-Rahbar A. et al., 2015].

В настоящее время лечение воспалительных процессов мочеполовой системы, вызванных *Mycoplasma genitalium*, представляет трудности. За последние 10 лет отмечается снижение эффективности терапии и эрадикации данного возбудителя [Anderson T. et al., 2017; Bradshaw C.S. et al., 2008; Jensen J.S. Cusini M. et al., 2016; Manhart L.E., 2011], появление мутантных штаммов, резистентных к антибактериальным препаратам [Хайруллина Г.А., Махова Т.И. и др., 2017; Gratrix J., Plitt S. et al., 2017; Trembizki E. et al., 2016].

Вышесказанное, обуславливает необходимость поиска новых подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний мочеполовой системы, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, у женщин детородного возраста, для предупреждения развития репродуктивных осложнений и рецидивирования инфекционных процессов.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и лечения воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* с учетом концентрации возбудителя, у женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования

1. Изучить частоту ассоциации *Mycoplasma genitalium* с условно-патогенными микроорганизмами у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта.

2. Выявить клинико-лабораторные особенности течения воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, в зависимости от концентрации возбудителя.

3. Определить основные факторы риска развития воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* в средней и высокой концентрациях.

4. Изучить состав условно-патогенной микробиоты и выявить связь между количеством *Mycoplasma genitalium* и уровнем бактериальной нагрузки условно-патогенных микроорганизмов, определяемых методом полимеразно-цепной реакции в режиме «реального времени».

5. Оценить клинико-лабораторную эффективность терапии воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* с учетом концентрации возбудителя и сопутствующей условно-патогенной микробиоты, у женщин репродуктивного возраста.

Новизна исследования

1. Впервые выявлены клинико-лабораторные особенности течения воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* в зависимости от концентрации ДНК возбудителя, у женщин репродуктивного возраста.

2. Изучена частота ассоциации *Mycoplasma genitalium* с условно-патогенными микроорганизмами при воспалительных заболеваниях нижних отделов урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста.

3. Впервые определен спектр анаэробных и аэробных микроорганизмов, наиболее часто сопутствующих инфекции урогенитального тракта, ассоциированной с *Mycoplasma genitalium*, у женщин репродуктивного возраста.

4. Установлены особенности сексуального поведения женщин с воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта,

ассоциированными с высокими и средними концентрациями *Mycoplasma genitalium*.

5. Установлено, что при высоких и средних концентрациях *Mycoplasma genitalium*, условно-патогенная микробиота определяется в высоких диагностически значимых титрах.

6. Для обоснования длительности терапии воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, доказана необходимость комплексного обследования с целью определения концентрации данного возбудителя и состава микробиоценоза у женщин репродуктивного возраста.

7. На основании данных клинико-лабораторного обследования разработаны эффективные методы комбинированной антибактериальной терапии и ее длительности при воспалительных заболеваниях нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* с учетом бактериальной нагрузки патогена и условно-патогенных микроорганизмов, что способствовало устранению клинической симптоматики, нормализации микробиоценоза и элиминации возбудителя.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты проведенного исследования позволили расширить знания о качественном и количественном составе сопутствующих условно-патогенных микроорганизмов при воспалительных процессах нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*.

2. Выявленные особенности клинико-лабораторного течения воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, в зависимости от концентрации *Mycoplasma genitalium*, показывают необходимость определения бактериальной нагрузки данного возбудителя методом ПЦР в режиме «реального времени».

3. Научно обоснована необходимость комплексного обследования женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями нижних

отделов мочеполовой системы, ассоциированными с *Mycoplasma genitalium*, с целью определения качественно-количественного состава условно-патогенной микробиоты.

4. Обосновано проведение комбинированного антибактериального лечения и его длительности при воспалительных заболеваниях нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, у женщин репродуктивного возраста в зависимости от концентрации возбудителя и состава микробиоценоза, что позволит улучшить терапевтические результаты и эффективность специализированной помощи.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оценка клинико-лабораторных данных группы женщин с воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, позволило выявить зависимость выраженности клинических проявлений и воспалительной реакции от концентрации патогена. При выявлении *Mycoplasma genitalium* в высокой и средней концентрациях инфекционный процесс достоверно чаще протекает с жалобами на обильные выделения из половых путей с запахом, зудом, дизурическими расстройствами, при микроскопии отделяемого УГТ сопровождаясь высокой лейкоцитарной реакцией в сравнении с группой пациенток с низкими значениями *Mycoplasma genitalium*.

2. Сравнительный анализ данных анамнеза и комплексного обследования позволил установить основные факторы риска развития воспалительных заболеваний нижних отделов УГТ, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* в средней и высокой концентрациях: большое количество половых партнеров, незащищенные генитальные, аногенитальные, орогенитальные контакты, сопутствующее нарушение микробиоценоза с наличием УПМ в высоких диагностически значимых титрах.

3. Анализ результатов культурального и молекулярно-генетического исследований показал сочетание *Mycoplasma genitalium* с условно-патогенными

микроорганизмами у абсолютного большинства женщин. Корреляционный анализ определил прямую зависимость между концентрацией *Mycoplasma genitalium* и количеством условно-патогенной микробиоты: при выявлении *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.* в высоких диагностических значениях - *Mycoplasma genitalium* определялась в концентрации $\geq 10^5$ ГЕ/мл. При выявлении *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus spp.* в низких диагностически значимых титрах - *Mycoplasma genitalium* определялась в концентрации $\leq 10^4$ ГЕ/мл.

4. Комбинированная антибактериальная терапия с последовательным назначением джозамицина в течение 10 дней и моксифлоксацина в течение 5 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин способствовала высокой терапевтической эффективности в группе женщин с ВЗНО УГТ, обусловленными *Mycoplasma genitalium* в средней и высокой концентрациях, что проявлялось устранением клинической симптоматики, нормализацией микробиоценоза и элиминацией патогена.

Методология и методы исследования

Проведенный скрининг 747 женщин в возрасте от 18 до 45 лет позволил включить в дальнейшее исследование 97 пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта (ВЗНО УГТ), ассоциированными с *Mycoplasma genitalium*. В зависимости от бактериальной нагрузки возбудителя (копии/мл) пациентки были разделены на две группы: в группу I (n=71) вошли женщины с ВЗНО УГТ, обусловленными ДНК *M.genitalium* в средней (от 10^4 до 10^5 копий/мл) и высокой концентрациях (от 10^6 до 10^7 копий/мл), в группу II вошло 26 пациенток с ВЗНО УГТ с количеством ДНК *M.genitalium* в низкой концентрации (от 10^2 до 10^3 копий/мл). С учетом проводимых лечебных мероприятий методом случайной выборки респондентки группы I были разделены на две подгруппы (I(A) и I(B)). Больным подгруппы I(A) проводилась системная терапия последовательно двумя антибактериальными препаратами (джозамицин и моксифлоксацин) в комплексе с местным

противомикробным средством (нифурател+нистатин). Пациентки подгруппы I(B) и группы II получали лечение одним антибиотиком (джозамицин) в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин.

Исследование включало анализ клинико-анамнестических данных, микроскопические, бактериологические, молекулярно-генетические методы исследования. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «SPSS for Windows 21.0».

Степень достоверности результатов исследования и внедрение результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов исследования основывается на достаточном количестве пациенток (747 женщин), рандомизацией и формированием основных групп больных, адекватными методами исследования и корректными методами статистической обработки и анализа.

Пациентки были включены в исследование на основании клинических диагнозов, выставленных в соответствии с МКБ-X, подтвержденных сертифицированными лабораторными методами. Добровольное участие женщин в исследовании подтверждалось их письменным согласием.

Результаты исследования внедрены в научно-практическую деятельность кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, а также используются в клинической практике многопрофильного медицинского центра ООО «Астери-Мед» (г. Москва, ул. 1-Владимирская, д.18).

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов - IFDC 2016 (г. Москва, 2016 г.) в формате конкурса молодых ученых, XXXVIII Итоговой научной конференции

молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г.Москва, 5 апреля 2016г.) и XXXX итоговой научной конференции общества молодых ученых (г. Москва, 2018 г.).

Апробация диссертации состоялась 01 июня 2018 г. на научной конференции сотрудников кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ России, протокол № 10/24.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выдвинутые в настоящем исследовании научные положения соответствуют формуле специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни в части пунктов 1, 3 и 4 паспорта специальности.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выполнен анализ и обзор литературных данных по изучаемым вопросам, что нашло отражение в обзоре литературы, разработан протокол исследования. Проведен скрининг пациенток для исследования с учетом критериев включения и исключения. Осуществлен отбор и рандомизация женщин с воспалительными заболеваниями нижних отделов мочеполового тракта, ассоциированными с *Mycoplasma genitalium*, в зависимости от концентрации патогена, для проведения комплексного обследования и лечения. Разработан план обследования и схемы комплексной антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных процессов нижних отделов уrogenитального тракта, вызванных *Mycoplasma genitalium* и сопутствующих нарушений микробиоценоза, получена высокая эффективность разработанного метода терапии. Проведен анализ полученных результатов на основании данных статистической обработки. Сформулированы практические рекомендации по применению метода лечения, выводы, научная и практическая значимость проведенных исследований.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, 2 из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 23 таблицами. Состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, описание материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 90 источников отечественных и 130 источников зарубежных авторов.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология урогенитальных инфекций, вызываемых *Mycoplasma genitalium*

На сегодняшний день наряду с «классическими» возбудителями ИППП (*N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C.trachomatis*, *T. pallidum*), *Mycoplasma genitalium* признана абсолютным патогеном, являющимся самостоятельным этиологическим фактором в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у лиц обоих полов [195].

Все большее количество исследований подтверждает половой путь передачи *Mycoplasma genitalium*, демонстрируя высокую частоту выявления возбудителя среди сексуально активных мужчин и женщин, его обнаружение у партнеров, инфицированных данным патогеном лиц, у молодых людей с несколькими половыми партнерами, а также у мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) [95, 161, 179, 191, 204].

Инфекции, обусловленные *Mycoplasma genitalium*, представляют серьезную медико-социальную проблему в связи с высокой частотой их встречаемости у лиц репродуктивного возраста, имея свои эпидемиологические особенности в общей популяции в разных регионах мира [10, 18, 43, 127, 129, 130, 153, 173, 175, 183, 185].

Так, по результатам исследования D. Gesink и соавт., в Канаде распространенность *M. genitalium* среди 1502 респондентов составила 4,2%, что было сопоставимо с частотой выявления *Chlamydia trachomatis* (5,2%) и *Neisseria gonorrhoeae* (4,4%) [127]. Другое канадское исследование, включавшее 1042 женщины, показало инфицирование *M. genitalium* 7,2% пациенток, что превышало количество случаев обнаружения *Chlamydia trachomatis* (5,8%) и *Neisseria gonorrhoeae* (1,8%) [130].

По данным D. Getman и соавт., при участии 946 пациентов в многоцентровом клиническом исследовании в США отмечалась высокая распространенность патогена, которая составила 16,1% случаев для женщин и

17,2% для мужчин [129]. В другом американском исследовании, проведенном в 2010 году с участием 590 женщин и 572 мужчин, *M. genitalium* была зарегистрирована у 9,5% и 10,6% респондентов, соответственно [204].

В странах Южной Америки рядом исследователей также отмечена высокая распространенность патогена среди других ИППП. По данным G. Campos и соавт., среди 302 бразильских женщин у 28,1% была обнаружена *M. genitalium* в соскобах из влагалища, являясь второй по частоте выявления после *Neisseria gonorrhoeae* (42,4%) [110]. В исследовании, проведенном в Венесуэле в 2008 году, в популяции женщин, посещавших гинекологические клиники, распространенность *M. genitalium* составила 7,5% [98].

В регионах европейской части отмечается меньшее число случаев выявления данного патогена по сравнению со странами Северной и Южной Америки. Так, в Великобритании в период с 2010 по 2012 год было проведено крупное эпидемиологическое исследование, включавшее 4507 респондентов, по результатам которого показатель распространенности *M. genitalium* в общей популяции составил 1,2% у мужчин (с максимальной частотой выявления в возрасте 25-34 лет) и 1,3% у женщин (с наибольшей частотой встречаемости в возрасте 16-19 лет) [199]. В другом британском исследовании P. Oakeshott и соавт. с участием только женщин (2378 исследуемых), выявляемость *M. genitalium* составила 3,3%, при этом инфекция чаще встречалась у афроамериканских пациенток [179].

Работы авторов скандинавских стран также показывают невысокую распространенность *M. genitalium* в общей популяции. Исследование датского ученого B. Andersen и соавт., в которое был включено 1652 участника, из них 731 мужчина и 921 женщина, показало, что *M. genitalium* обнаруживалась у 2,3% и 1,1% респондентов, соответственно, что было меньше, чем в других странах Европы. Фактором риска инфицирования патогеном для лиц обоих полов являлось большое количество половых партнеров за последние 6 месяцев (от 3 и более) [97]. В Норвегии в 2013 году была проведена оценка распространенности *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* среди 655 студентов, по результатам

которой частота выявления составила 4,2%, 1,1% и 8,9%, соответственно [143]. Тогда как, в Швеции среди 5519 женщин, посещавших гинекологические амбулаторные учреждения, число случаев обнаружения *M. genitalium* составило 2,1%, что было сопоставимо с выявлением хламидийной инфекции (2,8%) [106].

Отечественное исследование, проведенное в 2013 году, среди 1207 участников, средний возраст которых составил $20,2 \pm 2,8$ лет, показало, что *M. genitalium* была вторым по частоте выявления патогеном (1,1%) после *C. trachomatis* (6,6%) [197].

Важную роль в распространении ИППП имеют социально-культурные, экономические, демографические факторы, а также изменение норм сексуального поведения [4, 23, 29]. Для *M. genitalium*, как абсолютного патогена, данные факторы не являются исключением. Так, в странах с низким индексом человеческого развития, средняя распространенность *M. genitalium* составила от 3,9% до 5,2% в общей популяции [181, 184].

Данные работ зарубежных авторов отражают высокую инфицированность *M. genitalium* среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) и женщин-работников коммерческого секса (РКС). При определении распространенности ИППП среди МСМ в Норвегии в 2013 году 5,1% участников из 1778 имели положительные результаты образцов из УГТ на *M. genitalium*, из которых у 71,4% патоген был выявлен из мазков, полученных из аноректальной области [190]. В американском исследовании также среди 500 гомосексуальных мужчин *M. genitalium* определялась в 5,4% случаев в соскобах из прямой кишки [125].

Наибольшая распространенность патогена в группах высокого риска отмечается среди РКС. В Китае показатель инфицированности среди 810 респондентов данной категории составил 13,2% случаев [219]. В исследовании A. Lallemand с соавт. в Германии, среди 3187 пациентов, проходивших тестирование на ВИЧ, *M. genitalium*-инфекция была выявлена у 13,6% РКС [149].

По данным литературного обзора американского ученого С. McGowin и соавт. была показана высокая инфицированность *M. genitalium* среди групп населения с высоким риском ИППП во всем мире с общей средней

распространенностью патогена 7,3% случаев [166]. При этом различные исследования, проведенные в данных группах, показали вариации частоты инфицирования от 4% до 38%, что может быть объяснено рядом факторов [111]. Во-первых, специфичности лабораторных тестов с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот, критериев включения в исследование, в частности, наличия клинических признаков или, наоборот, бессимптомное течение; во-вторых, географического положения исследовательского центра, а также наличия сопутствующей ИППП [166].

M. genitalium значительно увеличивает риск инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) при половом контакте, с одной стороны, и способствует передаче вируса, с другой [116, 209]. По данным эпидемиологических исследований распространенность *M. genitalium* у ВИЧ-положительных лиц варьирует от 11% до 33% [163]. В исследованиях S. Mavedzenge (2012 г.) и J. Vandepitte (2014 г.), при оценке взаимосвязи между *M. genitalium* и приобретением ВИЧ, было отмечено, что данный микроорганизм увеличивает риск заражения вирусом примерно в 2-3 раза [164, 209]. В двух других клинических исследованиях была продемонстрирована высокая частота выявления патогена и РНК ВИЧ или провирусной ДНК в эндоцервиксе ВИЧ-инфицированных женщин [158, 165].

Наиболее вероятными механизмами, с помощью которых *M. genitalium* способствует инфицированию и передаче ВИЧ, являются, во-первых, активация клеток-мишеней вируса в репродуктивных тканях, где обычно происходит его внедрение и, во-вторых, нарушение эпителиального барьера и, как следствие, приток нейтрофилов и формирование местного воспаления [195, 160]. В модели *in vitro* K. Das с соавт. показал, что *M. genitalium*, проникая через эпителиальный слой, уменьшает его целостность и активирует клетки мишени за пределами эпителиального слоя, тем самым способствуя передаче и размножению вируса внутри клетки-хозяина, а также его распространению через поверхности слизистой оболочки [116].

Последние исследования демонстрируют положительную связь между *M. genitalium* и папилломавирусной инфекцией [118, 130]. В одном из таких исследований среди женщин-работников коммерческого секса было выявлено одновременное присутствие *M. genitalium* и вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска у 39,6% респонденток [130]. Кроме того, показано, что микоплазмы обладают способностью проникновения в клетки хозяина, а также способны вызывать слияние клеток, апоптоз и онкогенные эффекты. Подтверждением последнего являются результаты проведенного исследования О. Zarei с соавт., которые продемонстрировали связь между хронической *M. genitalium*-инфекцией и раком яичников и лимфомой [220].

Таким образом, в общей популяции распространенность *M. genitalium* у женщин находится на одинаковом уровне с частотой инфицирования другими возбудителями ИППП, что имеет существенное значение для общественного здравоохранения.

1.2. *Mycoplasma genitalium* в составе микст-инфекции

В структуре воспалительных заболеваний УГТ увеличилась доля микст-инфекций [27, 38, 51, 78, 88, 110, 179, 192]. Известно, что инфекционные процессы полимикробной этиологии, за счет увеличения вирулентности микроорганизмов в результате их синергизма, характеризуются более длительным течением, устойчивостью к стандартным методам лечения, частыми рецидивами, с более высокой вероятностью приводя к различным осложнениям [69]. Исследования последних лет показывают сочетанное течение хламидийной, трихомонадной, гонорейной инфекций с аэробно-анаэробной микробиотой, условно-патогенными микоплазмами и уреаплазмами, вирусами и грибами рода *Candida* [2, 5, 38, 45, 56], которые ведут к развитию заболеваний со сходной клинической симптоматикой, но имеют разный патогенез и, соответственно, требуют различных методов лечения. В ряде случаев отмечается выраженная клиническая картина [14, 62], однако, по данным литературы примерно в 50%

случаев заболевания на фоне дисбаланса вагинального микробиоценоза, протекают бессимптомно, что является более значимым фактором для репродуктивных осложнений по причине несвоевременной диагностики и лечения [3, 195].

Данные исследований по частоте ассоциации *M. genitalium* с другими микроорганизмами немногочисленны и противоречивы, преимущественная часть из них посвящена изучению сопутствующих ИППП [21, 126, 129]. Так, С. Gaydos с соавт. в 2009 году обследовали женщин с целью определения распространенности «классических» инфекций и их роли в развитии цервицита. Из 19,2% респонденток с *M. genitalium*-инфекцией количество случаев ко-инфекции с *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* и *T. vaginalis* составило около 30% для каждого патогена [126]. В исследовании D. Getman с соавт. (2016) среди 233 респонденток, напротив, было выявлено преимущественно монотечение *M. genitalium*-инфекции (68,7%) [129]. По данным G. Campos с соавт. из 28,1% женщин с выявленной *M. genitalium*, патоген ассоциировался с *M. hominis* (29,41%), *G. vaginalis* (23,53%), *N. gonorrhoeae* (7,84%) и в 39,22% случаев наблюдалось присутствие двух и более бактерий [110].

Однако, в литературе мало уделяется внимания выявлению различных УПМ в сочетании с *M. genitalium*, еще меньше исследований посвящено изучению патогенеза смешанных инфекций [34, 124]. При этом имеющиеся в небольшом количестве работы о сочетании *M. genitalium* с условно-патогенными бактериями в отделяемом УГТ не отражают информации о клиническом течении воспалительных заболеваний на фоне микст-инфицирования [51].

По данным CDC (2015) одним из наиболее частых проявлений нарушений микробиоценоза УГТ является бактериальный вагиноз, при котором происходит ослабление защитной функции эпителия влагалища, повышение pH и, соответственно, увеличение риска инфицирования патогенами [148, 195]. Данный факт неоднократно продемонстрирован для хламидийной, гонорейной и трихомонадной инфекций [107]. В то время как для *M. genitalium* одни исследования сообщают о том, что наличие бактериального вагиноза у женщин

является независимым предрасполагающим фактором риска для инфицирования [179], другие не находят такой взаимосвязи [114], что требует дополнительного изучения данного вопроса.

1.3. Патогенетические особенности *Mycoplasma genitalium*

Патогенез *M. genitalium*-инфекции несмотря на достижения современной медицины изучен не до конца. За последние десятилетия было определено, что данный микроорганизм имеет несколько факторов вирулентности, которые ответственны за его патогенность. Одним из них является адгезия к клеткам хозяина с помощью концевой органеллы с белками-адгезинами MgPa и P32. Это позволяет прикрепляться к клеткам различных типов, включая эпителиальные клетки уретры, цервикального канала, фаллопиевых труб, респираторные клетки и сперматозоиды. Также *M. genitalium* имеет на поверхности мембраны липид-ассоциированные белки, которые играют важную роль в воспалительной реакции мочеполового тракта. Локализация и репликация патогена внутриклеточно в течение длительного времени, наличие антигенных вариаций белков P140 и P110 MgPa, способствуют устойчивости к антибиотикам, хронизации инфекционного процесса и уходу от иммунного ответа [58, 67, 72, 194, 203].

К следующей группе патогенности можно отнести факторы, нарушающие целостность клеточных мембран клетки – хозяина. До сих пор не получено доказательных данных за счет какого механизма происходит повреждение тканей. Классические токсины микоплазмы не продуцируют. Предполагается, что так как *M. genitalium* выделяет ряд продуктов метаболизма, в частности, перекись водорода и супероксидные радикалы, последние оказывают токсическое действие, выступая в качестве мощных оксидантов, которые повреждают мембраны клеток эпителия и эритроцитов [194]. С. McGowin с соавт. (2017), полагают, что изменение клеток осуществляется в ходе иммунного ответа хозяина, как это происходит при инфекции, вызванной *M. pneumoniae* [170].

Для понимания механизмов, с помощью которых *M. genitalium* вызывает воспаление слизистых оболочек мочеполовой системы, С. McGowin с соавт. в

2013 году провели моделирование и оценку эндоцервикальной инфекции, обусловленной *M. genitalium*, *in vitro*. После прикрепления патогена к апикальной поверхности клетки-хозяина под иммуноэлектронной микроскопией наблюдалась бактериальная репликация в течение 72 часов. За данный промежуток времени клетки подвергались ультраструктурным изменениям, включая уменьшение микроворсинок и выраженное увеличение секреторного образования везикул. Уже через 48 часов развивалась острая инфекция с повышением активности цитокинов, хемокинов и секрецией факторов противомикробной защиты [167]. При адгезии к эпителиальным клеткам *M. genitalium* способна вызывать острую воспалительную реакцию также за счет связывания с Toll-подобными рецепторами 2 и 6 типа, что в конечном итоге приводит к миграции лейкоцитов в очаг заражения [117, 118].

Несмотря на инфильтрацию нейтрофилов, продуцирование воспалительных медиаторов и индукцию локальных и системных антител, *M. genitalium* обладает замечательной способностью уклоняться от иммунных реакций хозяина, приводя к хроническим урогенитальным инфекциям. Исследование среди студенток университетов в Великобритании показало, что у 7 (26%) из 27 женщин с *M. genitalium*-инфекцией оставались положительными результаты ПЦР через 12-21 месяцев от момента заражения [179]. В сочетании с наблюдаемой персистенцией патогена у мужчин, макак и моделей мышей, эти исследования указывают на то, что урогенитальная персистенция распространена в репродуктивном тракте как у мужчин, так и у женщин, возможно, за счет антигенной и фазовой вариаций поверхностных белков MgpV и MgpC *M. genitalium* [157, 168, 218].

Персистенция данного микроорганизма даже при небольшой бактериальной нагрузке приводит к развитию хронической секреции воспалительных цитокинов в эндоцервикальных эпителиальных клетках, преимущественно хемотаксических и стимулирующих факторов для фагоцитов, в том числе, интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-7, ИЛ-8, белка хемотаксиса моноцитов, и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [169].

Недавние экспериментальные исследования показали, что цитотоксический эффект *M. genitalium* имеет прямую корреляцию с концентрацией микроорганизма, чем она выше, тем выраженнее лизис клеток. Данное явление было продемонстрировано в условиях *in vitro*, в то время, как количество клинических исследований *in vivo* о бактериальной нагрузке *M. genitalium* у женщин существенно ограничено и в них не проводилась оценка взаимосвязи концентрации патогена с выраженностью клинических проявлений [71, 112, 169, 213], что могло бы иметь важное значение при определении длительности и выбора дозы антибактериального препарата, как это было продемонстрировано для *C. trachomatis* [13].

Предположения о влиянии различных генетических вариантов патогена на выраженность объективных симптомов и течение воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполовой системы, которые были продемонстрированы для *U. parvum* и *M. hominis*, в случае *M. genitalium* не нашли подтверждений. В исследовании К.И. Плаховой (2015) у всех пациенток, с выявленной *M. genitalium*, независимо от серовара, был диагностирован уретрит и цервицит [55, 63].

1.4. Роль *Mycoplasma genitalium* в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин

Существует множество научных работ, доказывающих патогенетическую роль *M. genitalium* в развитии негонеомикробного уретрита у мужчин [20, 37, 115, 138]. Ряд исследований показывают достоверную связь патогена с баланопоститом [137]. На сегодняшний день остаются вопросы о роли данного возбудителя в этиологии простатита и эпидидимита [138, 172].

За последние 10 лет все большее количество исследований подтверждают связь между *M. genitalium* и патологией нижних отделов УГТ у женщин. Данные, касающиеся *M. genitalium*, как причины развития цервицита, противоречивы, однако, многочисленные работы показывают достоверную связь [152, 161, 166, 174, 179].

Согласно международным руководствам, цервицит характеризуется двумя основными диагностическими признаками: гнойными или слизисто-гнойными выделениями из цервикального канала шейки матки и контактной кровоточивостью и/или отеком и/или гиперемией эктоцервикса. Следует отметить, что количество полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в мазке из цервикального канала (окраска по Граму), как дополнительный критерий диагностики, недостаточно стандартизирован и варьирует от 10 до 30 ПМЯЛ в поле зрения [195]. В связи с этим научные работы, оценивающие ассоциацию *M. genitalium* и цервицита, показывают неоднозначные результаты в отношении статистической значимости, но большинство из них демонстрирует увеличение риска [152].

Воспалительные заболевания, обусловленные *M. genitalium*, не имеют специфических признаков. Рядом автором отмечаются различия в течение инфекционного процесса, причины их не установлены, однако, понимание патогенеза *M. genitalium*-инфекции имеет важное значение в предотвращении и устранении персистирования и подходов к лечению. Цервицит, ассоциированный с *M. genitalium*, в примерно половине случаев может протекать с наличием слизисто-гнойных выделений из цервикального канала. Инфицированная шейка матки может быть как клинически не изменена, так и иметь гиперемизированный, отечный вид [106]. В исследовании J. Oliphant с соавт. в 2013 году обнаружение *M. genitalium* в 40,9% случаев коррелировало с контактной кровоточивостью эктоцервикса без других клинических и микроскопических признаков цервицита [180]. И, наоборот, цервицит, вызываемый данным патогеном, может сопровождаться только лабораторными признаками воспаления с увеличением количества ПМЯЛ или соотношением их с эпителиальными клетками [118].

M. genitalium у женщин способна приводить к развитию уретрита [152, 209]. В крупном скандинавском исследовании Н. Моі с соавт. с участием 7472 женщин была показана статистически достоверная связь между присутствием *M. genitalium* и наличием микроскопических признаков уретрита. Критерием для постановки диагноза являлось количество ПМЯЛ при бактериоскопии в первой

порции мочи (ППМ) более 5 в поле зрения. Клинические проявления в виде дизурии имели 64% больных, однако, объективные данные отсутствовали [174]. В противоположность полученным доказательствам, часть ученых не находят достоверной корреляции между *M. genitalium* и уретритом, и на сегодняшний день требуются дополнительные исследования [166].

Этиологическая роль *M. genitalium* в развитии вагинита дискутируется. В ряде научных работ отмечается связь между присутствием патогена и увеличением количества влагалищных выделений [166, 217]. В тоже время в исследованиях J. S. Huppert (2008) и A. R. Thurman (2010) данная взаимосвязь отсутствовала [140, 204].

Заболевания мочеполовой системы, вызванные *M. genitalium*, в 40-75% случаев могут протекать бессимптомно [81, 118, 141, 185]. С. Bjartling с соавт. были отмечены сопоставимые результаты клинико-лабораторного обследования *M. genitalium*-позитивных женщин в сравнении с неинфицированными респондентками. Тем не менее, пациентки с наличием *M. genitalium* несколько чаще предъявляли жалобы на посткоитальные кровотечения и патологические влагалищные выделения, что при объективном осмотре сопровождалось изменениями эктоцервикса [106].

Предполагается, что персистенция в тканях нижних отделов УГТ повышает риск восходящей инфекции, что приводит к развитию ВЗОМТ и, как следствие, бесплодию и неблагоприятным исходам беременности. Этиология ВЗОМТ имеет полимикробный характер [161]. *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* являются наиболее часто диагностируемыми микроорганизмами, но до 70% случаев причина остается невыясненной. Такие бактерии вагинальной микрофлоры, как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* и анаэробы также связаны с ВЗОМТ [1, 69 106, 188]. Главной проблемой всех исследований по этиологии последнего является установление диагноза. Лапароскопия выступает в качестве «золотого стандарта» диагностики, однако, она не во всех случаях является осуществимой в повседневной клинической

практике, а различия в методологии установления диагноза могут выступать источником получения противоречивых данных [89].

Существует несколько факторов, доказывающих способность *M. genitalium* приводить к развитию ВЗОМТ. Во-первых, возможность данной бактерии прикрепляться к эпителию маточных труб в органной культуре и вызывать повреждение ресничек. Во-вторых, экспериментально при заражении *M. genitalium* некоторых человекообразных обезьян было отмечено развитие эндометрита и сальпингита, у мышей формировался пиосальпинкс. В-третьих, серологические исследования показали наличие антител к *M. genitalium* у ряда женщин с наличием ВЗОМТ [194].

Появление тестов амплификации нуклеиновых кислот способствовало проведению нескольких эпидемиологических исследований, которые продемонстрировали связь *M. genitalium* с эндометритом [159]. Также было гистологически доказано наличие последнего у женщин, инфицированных микоплазмой. Течение эндометрита может быть как острым, так и хроническим. Клиническая картина характеризуется наличием межменструальных кровянистых выделений, диспареунией и длительными слизисто-гнойными или жидкими белями [81, 182]. Так, в ранее проведенных исследованиях среди женщин как с клинически выраженными симптомами ВЗОМТ, так и при бессимптомном течении при биопсии эндометрия была идентифицирована *M. genitalium* [189]. Ряд заболеваний органов малого таза, вызванных *M. genitalium*, протекает со скудной неспецифической симптоматикой, что в последние десятилетия все чаще стало встречаться в клинической практике [216].

Хронический эндометрит часто сочетается с сальпингитом или сальпингоофоритом, но несмотря на данные, подтверждающие роль *M. genitalium* в развитии репродуктивной патологии, причинно-следственная связь между данным возбудителем и сальпингитом остается не доказанной [166]. Однако, сальпингит, обусловленный *M. genitalium*, характеризуется стертым течением, что при поздней диагностике может привести к непроходимости маточных труб, и, соответственно, трубно-перитонеальному бесплодию, а также спаечному процессу

в органах малого таза, внематочной беременности и преждевременному прерыванию [47, 81].

1.5. *Mycoplasma genitalium* и репродуктивная функция

Бесплодие является глобальной проблемой репродуктивного здоровья с распространенностью во всем мире около 15% [162]. Примерно у 10-15% половых пар прямая причина их бесплодия не обнаружена, а 20 - 40% имеют множественные факторы [200]. Около 35% бесплодных женщин страдают от поствоспалительных изменений яичников и брюшины, которые приводят к трубно-перитонеальному фактору бесплодия и повышают риски внематочной (трубной) беременности [150].

Накопленные доказательства о взаимосвязи *M. genitalium* с цервицитом и ВЗОМТ предполагают, что микроорганизм способен приводить к бесплодию. В отношении возможной роли *M. genitalium* в данной патологии имеется ряд дискуссионных данных [215]. Так, в исследовании Т. А. Ajani с соавт. среди 267 бесплодных женщин 16,1% были инфицированы *M. genitalium* по сравнению с 2,2% женщин без бесплодия [91]. В крупном американском исследовании, в котором тестировались образцы эндометрия у женщин с клинически диагностированным ВЗОМТ, сообщалось о 22%-ном увеличении риска бесплодия [134]. В то время, как в научно-исследовательской работе D. A. Alfarrarj не было выявлено статистически значимой разницы между бесплодными пациентками, инфицированными *M. genitalium* и контрольной группой [93]. В польском исследовании выявление патогена из шейных и перитонеальных образцов коррелировало с 5-кратным увеличением риска бесплодия [132]. Несмотря на неоднородность данных в исследованиях по бесплодию у женщин, метаанализ (2015) показал примерно 2-кратное статистически значимое увеличение риска [152].

Способность *M. genitalium* прикрепляться к головке, средней части и к хвосту сперматозоида человека *in vitro* в большем проценте случаев нарушает их движение. Часть сперматозоидов, которые еще двигаются, являются

переносчиками микроорганизма, что при попадании в верхние отделы урогенитального тракта может привести к повреждению маточных труб, их окклюзии и последующему бесплодию [147].

Исследование по изучению влияния *M. genitalium*-инфекции на слизистую оболочку фаллопиевых труб продемонстрировало повреждение ресничатого эпителия. При электронной микроскопии было показано набухание ресничек в разных ее частях, уменьшение их в размере и количестве [103].

Нарушение структуры ресничатого эпителия в маточных трубах может приводить к внематочной беременности. Эта взаимосвязь хорошо прослеживается в исследовании А.М. Ashshi, где среди 84 госпитализированных саудовских женщин с эктопическими беременностями, которым была проведена сальпингэктомия, и 51 женщиной, подвергшейся гистерэктомии или перевязке труб, у 20,2% была идентифицирована *M. genitalium* [99].

Количество данных, доказывающих связь *M. genitalium* с преждевременными родами и спонтанными абортами, ограничено, а распространенность возбудителя у беременных достаточно низкая. Рядом авторов сообщается о повышении риска преждевременных родов на 30% среди женщин с низким уровнем риска ИППП и 2,5-кратном увеличении риска среди перуанских женщин со спонтанными абортами [25, 100, 136]. В. Е. Радзинским с соавт. (2014) выявлено, что неблагоприятными предикторами недонашивания является сочетание бактериального вагиноза с персистенцией *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* в цервикальном канале беременных. Также в данном исследовании отмечено, что проведение антибактериального лечения и нормализация микробиоценоза половых путей, не привели к достоверному снижению числа преждевременных родов [61], что свидетельствует о неэффективности в ряде случаев существующих схем терапии смешанных инфекций.

Mycoplasma genitalium обнаруживается в образцах хориальной и плодовой тканей при ранних спонтанных выкидышах, в пробах аспирационных биопсий у женщин с привычным невынашиванием беременности, в образцах тканей при

добровольных медицинских абортах, в пробах плацент женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами. *Mycoplasma genitalium* также выявлялась в аутопсийном материале (взяты образцы плаценты и внутренних органов) детей, которые умерли в раннем неонатальном и постнатальном периодах. Эти данные свидетельствуют о роли *Mycoplasma genitalium* в формировании осложнений течения беременности и ее исходов [50].

1.6. Методы лабораторной диагностики инфекций урогенитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*

Асимптомное течение, полиморфизм клинической картины, отсутствие патогномоничных симптомов заболеваний нижних отделов УГТ, ассоциированных с *M. genitalium*, создает трудности диагностики данной инфекции. Главенствующая роль в выявлении патогена принадлежит лабораторным методам. Диагностика полностью определяется особенностями *M. genitalium*. В связи с отсутствием четких морфологических характеристик и полиморфизмом, присущих всему семейству микоплазм, возможность идентификации возбудителя микроскопически не применяется. Прямое обнаружение возбудителя в образцах с помощью различных методов окрашивания практически невозможно из-за небольшого размера и отсутствия клеточной стенки [194].

Впервые патоген был выделен в культуре, основу среды составлял бульон, дополненной глютамином, дрожжевым экстрактом, бычьей сывороткой, пенициллином и фенольным красным для индикации. Свидетельством роста микоплазмы было увеличение мутности среды и изменение цвета индикатора от красного до желтого из-за ферментации глюкозы микроорганизмом. Рост происходил очень медленно в течение 50 дней. *M. genitalium* является трудно культивируемой бактерией. На сегодняшний день значительно усовершенствован бактериологический метод, в частности, за счет использования клеточных культур, однако, выделение и размножение патогена занимает от нескольких недель до 6 месяцев, что в клинической практике не применимо [146].

Серологическая диагностика микоплазмы достаточно затруднительна, во-первых, по причине фенотипической вариабельности липополисахаридных комплексов на поверхности мембраны, во-вторых, *M. genitalium* имеет антигенное сходство с *M. pneumoniae*, что может приводить к появлению перекрестных реакций и, соответственно, ложным результатам. За последние годы методы выявления антител к патогену более совершенствованы и показывают свою информативность, но до настоящего времени ни один из серологических тестов для *M. genitalium* не был стандартизирован [68, 73, 76].

В ранних исследованиях было отмечено, что количество *M. genitalium* в отделяемом урогенитального тракта может быть достаточно низким, поэтому с целью обеспечения адекватной диагностики необходимы высокочувствительные тесты. В настоящее время таким тестом является молекулярно-биологический метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Наиболее распространенным из всех МАНК на сегодняшний день является ПЦР, которая позволяет с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью выявлять возбудителя. Широкое внедрение МАНК в клиническую практику увеличило возможности обследования больных с симптомами воспалительных заболеваний мочеполовой системы, проведения скрининга бессимптомных пациентов и беременных [6, 17, 43, 56, 75, 175, 177].

В первом ПЦР-тесте в качестве мишени использовались фрагменты гена белка-адгезина MgPa, играющего важную роль в патогенезе инфекции. Наблюдения за генетической изменчивостью *M. genitalium* привели к необходимости альтернативных ПЦР-анализов, в связи с чем стал применяться фрагмент гена 16S рРНК. Последний имеет высокую степень гомологии с таким же геном *M. pneumoniae*. В свою очередь, появление антибиотикорезистентных штаммов *M. genitalium* привело к разработке и применению методов ПЦР с электрофоретическим форматом детекции, направленных на определение устойчивости возбудителя к группам антибиотиков [32]. Данный молекулярный метод рекомендован к применению в Европейском руководстве по ведению

пациентов с *M. genitalium*-инфекцией [141], однако, его недостатками является высокая стоимость и отсутствие валидации в нашей стране.

Одним из последних достижений является ПЦР в режиме «реального времени» (ПЦР-РВ). Указанная технология дает возможность регистрировать накопление специфического продукта амплификации непосредственно в процессе реакции, в режиме реального времени, позволяя существенно сократить время анализа и риск контаминации. Вместе с тем, дает возможность количественно определять генетический материал не только патогенных бактерий, но и труднокультивируемых анаэробных УПМ, что важно с клинической точки зрения [11, 60, 194].

Альтернативным молекулярно-биологическим методом для обнаружения *M. genitalium* является метод транскрипционно-опосредованной амплификации (NASBA, Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) [81]. В качестве мишени в этом тесте служат многокопийные молекулы рибосомной РНК. Последние присутствуют в живых клетках бактерий или простейших в количестве до нескольких десятков тысяч, что дает возможность обнаружения патогена даже при его небольшой концентрации, обеспечивая высокую специфичность. Так как РНК является менее стабильным генетическим материалом по сравнению с ДНК, более раннее ее разрушение может служить контролем проведенного лечения и элиминации микроорганизма [16, 155, 176].

Помимо качественного и высокочувствительного метода диагностики важен выбор локуса забора материала, который оказался бы максимально информативным. У женщин для выявления *M. genitalium* посредством МАНК используются различные биологические жидкости: первая порция утренней мочи, соскоб из уретры, слизистой оболочки влагалища, цервикального канала, ампулы прямой кишки, биопсийный материал эндометрия, что важно с практической точки зрения.

В работах отечественных и зарубежных авторов отмечаются различия по частоте случаев обнаружения *M. genitalium* из разных локусов. Одни исследователи показывают, что наибольшей информативностью для выявления

возбудителя является соскоб со слизистой оболочки влагалища [74, 173]. При обследовании беременных и сравнении информативности полученного биологического материала из шейки матки и влагалища методом ПЦР, было также определено, что обнаружение *M. genitalium* имеет более высокую выявляемость в соскобе из влагалища [28]. Другие исследователи, в частности, R. A. Lillis с соавт. указывают, что более четверти женщин были бы упущены на наличие патогена при тестировании только из одного локуса (влагалища или цервикального канала). Чувствительность метода увеличивалась до 95% при исследовании материала, полученного сразу из двух локусов. Частота выявления микроорганизма также повышалась при одновременном анализе первой порции утренней мочи и соскобов из цервикального канала [151].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Mycoplasma genitalium* (2015), осуществление молекулярно-биологических методов с целью обнаружения патогена необходимо проводить лицам с клиническо-лабораторными признаками воспаления органов мочеполовой и репродуктивной систем, тогда как бессимптомным пациентам данное обследование нецелесообразно [76, 81, 195]. Однако, отечественными и зарубежными учеными приводятся данные о необходимости скрининга на *M. genitalium* как симптоматических, так и бессимптомных пациентов, что, во-первых, по статистическим расчетам на 31,1% уменьшит частоту ВЗОМТ в течение последующих 20 лет, во-вторых, снизит уровень инфицированности населения в целом [104]. Кроме того, в руководстве рекомендуется проводить обследование лиц, у половых партнеров которых диагностирована данная инфекция. В исследовании С. В. Рищука обращает на себя внимание факт наличия большого количества половых пар с доказанной *M. genitalium*-инфекцией только у одного партнера при тестировании методом ПЦР. Последующая оптимизация диагностики с использованием ПЦР-РВ существенно повышало выявляемость микроорганизма у обоих партнеров [66, 81].

В настоящее время широко используемый метод ПЦР-РВ является высокоспецифичным и чувствительным для диагностики не только возбудителей

ИППП, но и УПМ. Применение данного теста позволяет быстро, качественно и количественно определить состав условно-патогенной микробиоты, нарушение которой в ряде случаев может приводить к ВЗНО УГТ, поддерживать инфекционно-воспалительный процесс и способствовать его более тяжелому течению [36, 59, 65, 206].

1.7. Современные подходы к терапии воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, вызванных *Mycoplasma genitalium*

В последние десятилетия отмечается увеличение числа случаев неудач в терапии воспалительных заболеваний, вызванных *M. genitalium*. Ряд ученых считают, что причинами неэффективности проводимого лечения является нерациональное и бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, которое привело к росту резистентных штаммов [83, 131, 205]. Другие авторы в качестве причины рассматривают особенности биологических свойств возбудителя, изменение клеточного и гуморального звена иммунитета, локализацию инфекционного процесса в труднодоступных для лекарственных препаратов органах и тканях [168].

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта, обусловленных наличием *M. genitalium*, рекомендованы три группы антибактериальных препаратов: тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [9, 81, 141]. Выбор данных антибиотиков связан с особенностями строения микроорганизма и отсутствием пептидогликана, поэтому использование препаратов, действующих на клеточную стенку исключается, а предпочтение отдается группам антибиотиков, подавляющих синтез белка и ДНК.

В России в качестве показания к назначению специфической терапии воспалительных заболеваний УГТ выступает подтвержденная инфекция любой локализации, которая вызвана *Mycoplasma genitalium*, ее выявление у полового партнера, а также отсутствие возможности проведения тестов на *Mycoplasma genitalium* у больных с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний мочеполового тракта [81].

Протокол лечения инфекции, вызванной *M.genitalium* (CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015) из данных групп препаратов включает азитромицин, доксициклин и моксифлоксацин [141]. В то время, как клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) предлагают в качестве препаратов выбора джозамицин и также доксициклин, альтернативой – офлоксацин. Рекомендованная длительность терапии инфекционного процесса в нижних отделах УГТ данными антибиотиками составляет 10 дней [81].

Многочисленные отечественные и зарубежные авторы указывают на уменьшающуюся эффективность доксициклина в отношении элиминации *M.genitalium* с клиническими показателями излеченности от 85% до 30-40%, что соотносится с низкими показателями микробиологической эрадикации в ряде исследований и появлению устойчивых к данной группе антибиотиков штаммов. Однако последнее противоречит данным *in vitro*, которые показывают минимальные подавляющие концентрации препарата от 0,25 до 1 мг/л и в ряде исследований наблюдается высокая эффективность проводимой терапии [77, 142, 160, 193, 209].

Среди макролидов наиболее широкое применение получил азитромицин. Для эрадикации *M.genitalium* при ВЗНО УГТ азитромицином рекомендовано две схемы его назначения: однократный прием 1 г и пролонгированный курс (500 мг в первый день, затем 250 мг в день в течение 4 дней). Частота излечения с однократным режимом дозирования около 10 лет составляла до 85%. Учеными разных регионов мира за последние годы отмечено снижение эффективности данной схемы [141]. В исследовании L. Manhart с соавт. элиминация *M. genitalium* наблюдалась только у 40% пациентов [160]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в австралийском исследовании, которое показало уменьшение случаев излеченности с 84% до 69% [209]. В Гренландии, где для терапии хламидийной инфекции широко применялся однократный прием азитромицина, почти все *M.genitalium*-инфекции вызваны штаммами, устойчивыми к макролиду [128]. Возрастающая резистентность к азитромицину,

связанная с однократным режимом дозирования, послужила причиной для отказа от данной схемы терапии в ряде рекомендаций [139, 141]. Еще одной из вероятных причин последнего может являться разная бактериальная нагрузка микроорганизма, как показано в исследовании М. Bissessor и соавт., где увеличение концентрации *M.genitalium* на каждые log10 коррелировало с неуспехом в лечении [105].

Пролонгированный курс азитромицина показал эффективность при инфекции, обусловленной *M. pneumoniae*, и, как следствие, предполагался такой же эффект в отношении медленно растущей *M. genitalium*, по причине чего данная схема была принята во многих европейских странах, а также по мнению некоторых международных экспертов, являлась предпочтительнее в связи с более низкой вероятностью развития резистентности [171, 211].

С. Anagrius с соавт. определил, что ни у одного из 77 пациентов, получавших расширенный режим, не развилась резистентность к макролидам [94]. В другом исследовании, при сравнении обеих схем к чувствительным к макролидам штаммам, показано, что у 6,5% пациентов, получавших 5 дней азитромицина, было обнаружено появление резистентности в ходе лечения, а у пациентов, получавших однократный режим у 10% [94]. Однако, существующих данных недостаточно для однозначного заключения, что пятидневный курс азитромицина эффективнее однократного приема.

Во многих странах мира отмечается рост резистентности к макролидам. Так, в странах Европы распространенность макролид-устойчивых штаммов составляет 13,2%, Северной Америке - 58% и Австралии (31%) [129]. Механизм устойчивости включает в себя изменение рибосомных белков, которые препятствуют связыванию препарата с рибосомами патогена. Мутации идентифицированы в 23S рРНК и рибосомных компонентах L4 и L22 [178, 196].

В нашей стране другим препаратом из группы макролидов, который используется в качестве препарата первой линии для лечения неосложненных форм урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, является джозамицин. Согласно рекомендациям РОДВК длительность терапии

воспалительных заболеваний нижних отделов УГТ составляет 10 дней в дозе 500 мг 3 раза в день перорально [81, 133].

Помимо макролидов, группой антибиотиков, способной подавить рост всех исследуемых изолятов *M. genitalium*, существует также новое поколение фторхинолонов, в частности моксифлоксацин. Препарат широкого спектра действия, активный в отношении внутриклеточных микроорганизмов, грамотрицательных бактерий. Рядом исследователей была получена 100% эффективность при назначении препарата в дозе 400 мг в течение 10 дней в качестве второй линии в группе пациентов, неизлеченных азитромицином или офлоксацином [109, 144]. Однако, европейскими и отечественными специалистами применение моксифлоксацина рекомендуется в качестве альтернативного лечения в связи с риском появления резистентности.

Одним из эффективных подходов в решении проблемы антибиотикорезистентности микроорганизма является определение его чувствительности бактериологическим методом, только для *M. genitalium* данный способ применим только с научной точки зрения из-за длительности его культивирования. Использование ПЦР с электрофоретическим форматом детекции для выявления устойчивости возбудителя к группам антибиотиков ограничено по причине достаточной высокой стоимости исследования и отсутствия его валидации.

Интересно, что в исследовании Т. В. Руденковой с соавт. при изучении устойчивости-чувствительности штаммов *M. genitalium in vitro* было установлено, что все группы антибиотиков (тетрациклины, макролиды, фторхинолоны) привели к угнетению роста патогена при МПК от 0,002 мг/л (макролиды) до 1,0 мг/л (тетрациклины, фторхинолоны), абсолютная элиминация микроорганизма происходила к 15-20 дню эксперимента во всех случаях и отсутствовали резистентные штаммы [70]. При этом в клинической практике для лечения неосложненных форм воспалительного процесса, вызванного *M. genitalium*, рекомендован и используется 10-тидневный курс антибактериальной терапии. Следует отметить, что успешное лечение именно неосложненных форм

воспалительных процессов УГТ, уменьшает вероятность развития восходящей инфекции, хронизации и появления репродуктивных осложнений.

Вместе с этиотропной терапией рассматриваются патогенетические подходы к лечению воспалительных заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*, особенно, при персистирующей инфекции [82].

В последние годы проведено много исследований, направленных на изучение мутантных штаммов *M.genitalium*, причин формирования устойчивости к антибиотикам, как *in vitro*, так и *in vivo*. В нашей стране уровень распространенности резистентных штаммов находится на существенно меньшем уровне в сравнении с зарубежными странами [108, 113, 128, 133, 197], что предполагает присутствие других причин, которые способствуют неэффективности терапевтических мероприятий.

Для эффективного лечения воспалительных заболеваний, ассоциированных с *M.genitalium*, важно учитывать не только особенности строения патогена, его внутриклеточное расположение, давность инфекционного процесса, но и вероятность микст-инфицирования, что требует проведения полиэтиотропной терапии.

Большое количество исследований показывают, что элиминация только одного из выявленных возбудителей при отсутствии информации о наличии сопутствующих микроорганизмов способствует возобновлению или рецидивированию инфекционно-воспалительного процесса и клинической симптоматики. С другой стороны, после проведенного лечения клинические проявления устраняются, но при присутствии сопутствующей инфекции невыявленные и несанированные возбудители сохраняются, что создает риск передачи другим лицам и условия для поддержания эпидемического процесса [38, 51, 78, 88, 110, 179, 192].

Таким образом, высокая распространенность *M.genitalium* у лиц сексуально активного репродуктивного возраста, увеличение роли данного возбудителя в развитии бесплодия и патологии беременности, отсутствие патогномичных симптомов воспалительных заболеваний, ассоциированных с патогеном,

полиморфизм клинических проявлений и бессимптомное течение, небольшое количество данных о микст-инфицировании *M.genitalium* с УПМ, роль которых в развитии инфекционного процесса нижних отделов УГТ за последние десятилетия значительно возрасла, рост числа резистентных штаммов и увеличение числа случаев неэффективности стандартных методов терапии определили проведение данного исследования.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, а также на базе многопрофильного медицинского центра ООО «Астери-Мед» было проведено клинико-лабораторное открытое сравнительное наблюдательное исследование.

На первом этапе проведено скрининговое обследование 747 женщин, обратившихся на амбулаторный прием и проходивших ежегодные профилактические медицинские осмотры, на наличие *Mycoplasma genitalium* в отделяемом УГТ.

На втором этапе в исследование были включены женщины, соответствующие следующим **критериям включения:**

1. Возраст от 18 до 45 лет;
2. Обнаружение методом полимеразно-цепной реакции ДНК *Mycoplasma genitalium* из отделяемого урогенитального тракта;
3. Предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Беременные женщины или планирующие беременность в период исследования;
2. Женщины, кормящие грудью;
3. Женщины, инфицированные *N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C.trachomatis*, *T. pallidum*, ВИЧ, гепатитами В, С;
4. Местное или системное антибактериальное лечение менее 3-х недель назад;
5. Тяжелые нарушения со стороны печени;
6. Почечная недостаточность с клубочковой фильтрацией ≤ 30 мл/мин;

7. Злокачественные эстрогензависимые новообразования, в т.ч. молочных желез, матки, яичников или влагалища;
8. Кровотечения из влагалища неясной этиологии;
9. Воспалительные заболевания органов малого таза;
10. Невозможность приема препаратов внутрь;
11. Гиперчувствительность к назначаемым препаратам;
12. Тяжелые соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации, онкологические заболевания.

Критерии исключения:

1. Обнаружение непереносимости лекарственных препаратов в результате проводимой терапии;
2. Респонденты, у которых в ходе исследования будут выявлены тяжелые соматические заболевания в стадии обострения и декомпенсации, требующие проведения соответствующей терапии;
3. Нежелание больного продолжать участие в исследовании.

Все женщины, вошедшие в исследование, подписали информированное добровольное письменное согласие, соответствующее нормативным требованиям и этическим принципам, заложенным в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации последнего пересмотра (Форталеза, Бразилия, 2013г.), с учетом разъясняющего примечания к п.29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002); основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ», (приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г.; приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г.). Исследование одобрено межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола заседания этического комитета №01-15 от 28.01.2015 г.). Данные обследования и лечения были внесены в индивидуальные регистрационные карты (ИРК).

2.1. Материал исследования

В соответствии с критериями включения и невключения в исследование вошли 97 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $22,61 \pm 3,34$ лет) с воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта, ассоциированными с *Mycoplasma genitalium*.

С целью выявления демографических, социальных и клинико-лабораторных особенностей течения микоплазменной инфекции женщины были разделены на две группы в зависимости от результатов количественного определения ДНК *Mycoplasma genitalium* методом ПЦР «в реальном времени» [133]. Группу I составила 71 женщина с воспалительными заболеваниями нижних отделов (ВЗНО) УГТ, обусловленными ДНК *M.genitalium* в средней (от 10^4 до 10^5 копий/мл) и высокой концентрациях (от 10^6 до 10^7 копий/мл), в группу II вошло 26 пациенток с ВЗНО УГТ с количеством ДНК *M.genitalium* в низкой концентрации (от 10^2 до 10^3 копий/мл).

2.1.1. Общая характеристика больных

Распределение женщин по возрасту представлены в таблице №1.

Таблица №1. Распределение женщин, включенных в исследование, по возрасту.

Возраст пациенток	Репродуктивный период	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
18-20	Ранний репродуктивный период	29/40,85%	8/30,77%
21-25		33/46,48%	14/53,85%
26-30		5/7,04%	2/7,69%
31-35		2/2,82%	1/3,85%
36-40	Поздний репродуктивный период	2/2,82%*	0
41-45		0	1/3,85%
Средний возраст		22,61±3,4	22,51±3,17

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

По возрастным характеристикам преобладающее большинство пациенток как группы I, так и группы II (62/87,32% и 22/84,62%, соответственно) находились в возрасте от 18 до 25 лет. Средний возраст женщин в контролируемых группах был соответствующим: $22,61 \pm 3,4$ лет в первой группе и $22,51 \pm 3,17$ лет во второй.

Для определения социального статуса была проведена оценка уровня образования женщин, вошедших в исследование (Таб. №2).

Таблица №2. Распределение женщин, включенных в исследование, по уровню образования.

Уровень образования	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
Среднее	4/5,63%	2/7,69%
Среднее профессиональное	23/32,39%	7/26,92%
Неполное высшее	8/11,27%	5/19,23%
Полное высшее	36/50,7%	12/46,15%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Как видно из таблицы №2, значимых различий в уровне образования респонденток выявлено не было. В каждой исследуемой группе преобладало количество женщин с полным высшим образованием (36/50,7% и 12/46,15% случаев в группе I и группе II, соответственно).

Продолжая оценку социального статуса пациенток проводилась регистрация данных семейного положения пациенток (Таб. №3).

Таблица №3. Распределение женщин, участвующих в исследовании, по семейному положению.

Семейное положение	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
В браке	22/30,99%*	17/65,38%
В браке не состоит	49/69,01%*	9/34,62%

Примечание * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

При анализе более половины женщин группы I на момент включения в исследование в браке не состояли (49/69,01%), тогда как в группе II в законных брачных отношениях находилось 17/65,38% больных.

2.2. Методы исследования

Перед началом исследования был разработан алгоритм обследования женщин, представленный в таблице №4.

Таблица №4. Алгоритм обследования женщин.

Метод исследования	Визит 1 (до лечения)	Визит 2 (после лечения)	Визит 3 (через 1 месяц после лечения)
Оценка жалоб	X	X	X
Анамнез	X	-	-
Физикальный осмотр	X	-	-
Гинекологический осмотр	X	X	X
Микроскопическое исследование отделяемого УГТ	X	X	X
Культуральное исследование отделяемого УГТ	X	-	X
ПЦР в режиме «реального времени» отделяемого УГТ методом «Амплисенс Флороценоз»	X	-	X
Детекция ДНК <i>M.genitalium</i> методом ПЦР в режиме «реального времени» отделяемого УГТ	X	-	X

2.2.1. Регистрация жалоб и анамнеза

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, проводился тщательный анализ жалоб и регистрация данных анамнеза.

При оценке жалоб уделяли внимание характеру и объему выделений из половых путей, наличию зуда и жжения в области наружных половых органов, характеру мочеиспускания и болям при половых контактах.

Из анамнестических данных учитывались аллергические реакции на лекарственные препараты, наличие сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы. Осуществлялся анализ перенесенных ранее урогенитальных инфекций. Проводилась оценка репродуктивной функции (количество беременностей/родов, выкидыши, преждевременные роды, аборты), наличие гинекологических заболеваний, операций.

По результатам анкетирования проводился анализ сексуального анамнеза, который включал информацию о возрасте начала половой жизни, количестве половых партнеров в течение жизни, за последние 6 месяцев и наличии постоянного партнера на момент включения в исследование, данные о частоте, видах половых контактов и использовании барьерных методов контрацепции.

2.2.2. Клиническое обследование больных

Клиническое обследование пациенток включало в себя физикальный осмотр с оценкой общего состояния, окраски кожных покровов, типа телосложения, частоты пульса, артериального давления в мм.рт.ст., частоты дыхательных движений, температуры тела.

Проводился объективный осмотр наружных половых органов, уделялось внимание оценке состояния слизистой наружного отверстия уретры, вульвы, стенок влагалища, нижней части шейки матки и ее наружного зева (в зеркалах Куско), наличию, характеру и объему выделений. Пациентки осматривались врачом гинекологом для исключения ВЗОМТ.

Специальное гинекологическое исследование, в дополнение к методам оценки состояния половых органов, включало изучение характера менструального цикла, проведение ультразвукового исследования (УЗИ) матки и придатков для подтверждения или исключения наличия восходящей инфекции органов малого таза. Данное исследование проводилось аппаратом УЗИ Samsung Mdison Accuvix V10 с использованием датчиков наружного сканирования с рабочей частотой 3,5 МГц и полостного ректально-вагинального с частотой 5 МГц и сравнивалось с нормальными показателями.

2.2.3. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования осуществлялись в центре молекулярной диагностики инфекционных заболеваний ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора.

В качестве исследуемого материала у женщин являлся соскоб из уретры, цервикального канала, отделяемое из влагалища. Забор клинического материала проводился стерильным универсальным гинекологическим зондом, независимо от дня менструального цикла, исключая дни менструации, при условии отсутствия местного и системного антибактериального лечения минимум в течение последних 3-х недель.

Микроскопическое исследование использовали для оценки наличия и степени выраженности лейкоцитарно-воспалительной реакции и состояния микробиоценоза уретрального, вагинального и цервикального отделяемого. Полученный материал наносили на предметные стекла из каждого локуса. Микроскопия клинических образцов проводилась с окраской по Граму. На первом этапе фиксированный мазок окрашивали генциановым фиолетовым в течении 1-2 минут, на втором - обрабатывали раствором Люголя с продолжительностью в 1-2 минуты. На третьем этапе обесцвечивали спиртом примерно 20 секунд с последующим обильным промыванием под водой. На четвертом – окрашивали водным раствором фуксина.

Препарат просматривали с использованием светового микроскопа Levenhuk LabZZ M2. Учитывались следующие параметры: количество эпителиальных клеток, лейкоцитов, слизь, микрофлора, «ключевые клетки», споры и мицелий дрожжеподобных гриба рода *Candida*, гонококки, трихомонады.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита, являлось обнаружение более 5 полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа x 1000.

Критерием, подтверждающим диагнозы вагинита и цервицита, было обнаружение 10 и более ПМЯЛ при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа x 1000.

Культуральное исследование. Для определения качественного и количественного состава бактериальной биоты влагалища и цервикального канала проводили посевы отделяемого на стандартные питательные среды. Для роста аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали сахарный агар с добавлением 5% донорской крови.

Все чашки Петри с посевами инкубировали в термостате при температуре 37° С, просматривая через 24-48-72 часа (по мере появления роста) и количественно проводили оценку роста колоний различной морфологии. Степень микробной обсемененности определяли в колониеобразующих единицах в пересчете на 1 мл отделяемого влагалища (КОЕ/мл).

Идентификацию по видам выделенных микроорганизмов проводили, используя номенклатуру Берги и руководства по клинической микробиологии.

Для групповой принадлежности *Enterobacteriaceae* использовали 12 биохимических тестов, по результатам которых судили о способности штаммов ферментировать глюкозу, маннит, лактозу, сахарозу, мальтозу, разлагать мочевины, малонат натрия и расти на цитратном агаре Симонса.

Для идентификации *Staphylococcus* по видовому составу учитывали пигмент, способность коагулировать плазму, гемолитическую активность и продукцию лецитиназы.

Для групповой идентификации *Streptococcus* использовали способность редуцировать 1% метиленовый синий в молоке, гиппурат-тест, а также латекс-агглютинацию на стекле с групповыми сыворотками. Для видовой идентификации *Enterococcus* использовали тесты Шермана (сбраживание маннита, сорбита, способность к пептонизации молока, способность к гемолизу эритроцитов, рост в 40% желчном бульоне).

Молекулярно-генетическое исследование методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» (real-time) использовали с целью детекции ДНК патогенных (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*) и условно-патогенных микроорганизмов (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp.) урогенитального тракта, позволяя оценить качественно-количественный состав микробиоты.

У женщин материалом для исследования данным методом диагностики являлся соскоб из цервикального канала и влагалищное отделяемое, помещаемые в один эппендорф объемом 1,5 мл с 0,5 мл специальной транспортной среды с муколитиком.

На этапе выделения ДНК микроорганизмов из образцов урогенитальных соскобов использовался набор реагентов «АмплиПрайм® ДНК-сорб-АМ» (Рег. уд. ФСР 2012/14204 от 27.12.2012 г.).

Амплификация нуклеиновых кислот проводилась на амплификаторе в режиме «реального времени» «Rotor-Gene Q» с наличием 4-х независимых каналов флуоресцентной детекции с использованием наборов следующих реагентов серии «Флороценоз»:

- определение ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis* методом ПЦР осуществлялось с помощью «АмплиПрайм® NCMT» (Рег. уд. РЗН 2015/3168 от 13.10.2015);
- определение ДНК *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

осуществлялось с помощью «АмплиПрайм® Флороценоз-Микоплазмы» (Рег.уд. РЗН 2015/3164 от 13.10.2015);

- определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) методом ПЦР осуществлялось с помощью «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» (Рег. уд. РЗН 2016/3619 от 29.01.2016);

- определение ДНК энтеробактерий, стафилококков и стрептококков методом ПЦР осуществлялось с помощью «АмплиПрайм® Флороценоз-Аэробы» (Рег. уд. РЗН 2015/3162 от 13.10.2015);

- определение ДНК грибов рода *Candida* (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.crusei*, *C.parapsilosis* и *C.tropicalis*) методом ПЦР осуществлялось с помощью «АмплиПрайм® Флороценоз-Кандиды» (Рег. уд. РЗН 2015/3167 от 13.10.2015).

Амплификация участков ДНК выявляемых микроорганизмов проводилась одновременно с ДНК β -глобинового гена, который использовался в качестве эндогенного внутреннего контроля, позволял контролировать все этапы ПЦР-исследования и оценивать адекватность взятия биологического материала и его хранения.

Количественное определение ДНК в клинических образцах в режиме «реального времени» основывалось на существовании линейной зависимости между исходной концентрацией ДНК-мишени в исследуемом образце и циклом начала экспоненциального увеличения флуоресцентного сигнала. Результаты интерпретировались автоматически с помощью программного обеспечения и считались положительными при наличии ДНК микроорганизма, если по каналу уровень флуоресцентного сигнала в исследуемых образцах был выше установленного порога флуоресценции, а в пробирке с внутренним контрольным образцом не превышал данный порог, при этом в таблице отображалось значение порогового цикла амплификации.

Данный метод позволял определить концентрацию условно-патогенных микроорганизмов, которая измерялась в геномных эквивалентах на миллилитр биоматериала, помещенного в транспортную среду (сокращенно - ГЭ/мл).

Геномный эквивалент - это «объем» генетического материала, соответствующий одному геному бактерии, гриба. Единицей измерения концентрации ДНК *M. genitalium* являлось количество копий ДНК возбудителя в 1 мл биологического образца.

Важным для правильной диагностики инфекций, передаваемых половым путем и условно-патогенной микробиоты урогенитального тракта, является последовательность и техника забора клинического материала. Учитывая, что *Mycoplasma genitalium* имеет высокую специфичность в отношении цилиндрического эпителия, уделялось внимание забору отделяемого цервикального канала и уретры.

Забор материала из цервикального канала осуществлялся после удаления слизи и отделяемого влагалища с эктоцервикса стерильным марлевым тампоном. Вводили рабочую часть зонда в цервикальный канал, делали два-три полных оборота по часовой стрелке и извлекали, не прикасаясь к стенкам влагалища. Опускали рабочую часть зонда в эппендорф объемом 1,5 мл с 0,5 мл специальной транспортной среды с муколитиком и обламывали, оставив зонд в пробирке.

Для получения соскоба из уретры пациентке рекомендовалось воздержаться от мочеиспускания не менее 1,5-2 часов. Наружное отверстие обрабатывали тампоном с физиологическим раствором. При отсутствии выделений проводили массаж уретры пальцем со стороны влагалища, прижимая ее к лобковой кости и вводили зонд на глубину 1-1,5 см, извлекали и прикладывали к чистому предметному стеклу, передвигая зонд по нему легким нажатием.

При получении материала из влагалища рабочей частью зонда-тампона вращательным движением проводили по поверхности боковых стенок влагалища, максимально полно собирая отделяемое, в том числе из заднебоковых сводов и переносили в пробирку с транспортной средой. Пробирку плотно закрывали крышкой и маркировали.

Перед проведением процедуры экстракции нуклеиновых кислот осаждали капли материала со стенок пробирки и внутренней части крышки центрифугированием (1500–3000 об/мин в течение 5 секунд), после чего

аккуратно перемешивали содержимое пробирки на вортексе, избегая разбрызгивания и попадания материала на внутреннюю часть крышки.

2.2.4 Статистические методы исследования

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS for Windows 21.0». Обработка клинических и лабораторных результатов в малых выборках проводилась с подсчетом среднеарифметических значений и их ошибки по таблице Стьюдента. Непараметрический критерий Манна-Уитни использовали для определения достоверно значимых различий между выборками, достоверность динамики показателей оценивалась с применением непараметрического критерия Вилконсона и парного критерия *t*. Для нахождения различий между качественными показателями для небольших выборок использовали точный критерий Фишера. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Для нахождения связи между двумя изучаемыми признаками использовали метод корреляционного анализа, для определения степени тесноты корреляционной связи являлся линейный коэффициент корреляции.

Все используемые в работе методы были стандартизированы в рамках GCP и выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

2.3. Характеристика используемых препаратов

Джозамицин (Вильпрафен) – антибактериальный препарат природного происхождения с широким спектром действия, относящийся к группе макролидов. Оказывает бактериостатический эффект за счет нарушения синтеза белка, также имеет бактерицидное действие при создании в очаге воспаления высоких концентраций. Проникает внутрь клетки, создает высокие концентрации во внутриклеточных структурах, что важно для элиминации внутриклеточных микроорганизмов [46], в том числе, *M. genitalium*. Наличие в структуре 16-членного лактонного кольца и длинной боковой цепи обеспечивает меньшую

вероятность развития устойчивости бактерий в сравнении с 14-ти и 15-членными макролидами. Среди всех групп антибиотиков с бактериостатическим механизмом действия, макролиды имеют самую высокую активность в отношении *M. genitalium*, а джозамицин продемонстрировал клиническую и микробиологическую эффективность и сохраняет к патогену низкие показатели МПК, составляя 0,002-0,25 [19, 70, 133]. Кроме того, данный препарат по своим липофильным свойствам в разы превосходит другие макролиды, благодаря чему очень хорошо проникает в различные ткани. Помимо антибактериального эффекта джозамицин обладает противовоспалительными свойствами за счет подавления секреции или синтеза провоспалительных цитокинов и активации противовоспалительных. Установлено, что препарат относится к наименее токсичным антибиотикам, хорошо переносится, с минимальным количеством побочных эффектов. Рекомендован для лечения беременных, так как не оказывает в сравнении с другими макролидами тератогенного и эмбриотоксического действия.

Моксифлоксацин – бактерицидное средство из группы фторхинолонов, является препаратом IV поколения. Бактерицидное действие препарата осуществляется посредством подавления топоизомераз II и IV типа бактерии, что приводит к нарушению биосинтеза ДНК клетки и, как следствие, её гибели. Преимущество этого фторхинолона в сравнении с ранними поколениями определяется особенностями его строения и фармакокинетическими свойствами. В частности, созданием высоких бактерицидных концентраций в органах и тканях за счет лучшей проникающей способности; биодоступность препарата достигает от 85% до 93% при пероральном приеме. Присутствие дополнительного кольца в позиции C7 определяет высокую активность лекарства к грамположительным бактериям. Наличие циклопропиловой группы в положении C1 в химической структуре моксифлоксацина обеспечивает активность против грамотрицательных микроорганизмов. Присоединение в строении молекулы метоксигруппы в положении C8 дает препарату ряд преимуществ, а именно, активность в отношении анаэробов, снижает формирование устойчивых мутантных штаммов

грамположительных бактерий, уменьшает вероятность лекарственного взаимодействия и побочное действие на ЦНС. Исследования *in vitro* показывают низкие показатели МПК после макролидов в отношении ингибирования роста *M. genitalium* [42, 54].

Нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор комплекс) – комбинированное противомикробное средство местного применения в виде вагинальных суппозиториях. Препарат оказывает антибактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие. Широкий спектр активности нифуратела определен в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, он высокоэффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, грибов рода *Candida*. Нифурател и нистатин взаимодействуют между собой, в результате чего усиливается противогрибковое действие нифуратела за счет синергизма по аддитивному и кумулятивному типу. Спектр действия лекарства включает: *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter sph.*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Rettgerella spp.*, *Acinetobacter spp.*, другие атипичные энтеробактерии; активен в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Proteus spp.*, *Atopobium vaginae*. Особенно эффективен в отношении штаммов, устойчивых к метронидазолу и имеет ряд преимуществ как перед последним, так и клиндамицином, как основными препаратами, рекомендуемыми в лечении бактериального вагиноза [41, 49, 52, 206]. В исследованиях *in vitro* было показано, что нифурател элиминирует *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, не подавляя физиологической лактобациллярной флоры, по сравнению с метронидазолом и клиндамицином [186]. Также клинические исследования демонстрируют высокую эффективность проводимой терапии данным препаратом в отношении не только бактериального вагиноза, но и смешанных урогенитальных инфекций [41].

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом визите проводился подробный анализ жалоб, данных клинической картины и анамнеза у пациенток с ВЗНО УГТ, ассоциированных с *M.genitalium* в высокой (от 10^6 до 10^7 копии/мл), средней (от 10^4 до 10^5 копии/мл) и низкой (от 10^2 до 10^3 копии /мл) концентрациях.

3.1. Жалобы пациенток

Для выявления особенностей жалоб и клинико-анамнестических данных в группе I был проведен сравнительный анализ аналогичных показателей с группой II.

Обследование пациенток начиналось с тщательного анализа жалоб больных (Таб.№5).

Таблица №5. Структура жалоб пациенток.

Жалобы	Группа I (n=71) абс/отн	Группа II (n=26) абс/отн
Выделения из половых путей	64/90,14%*	6/23,08%
Запах влагалищных выделений	48/67,61%*	6/23,08%
Зуд в области половых органов	43/60,56%*	5/19,23%
Жжение в области половых органов	25/35,21%*	2/7,69%
Дизурические расстройства	44/61,97%*	8/30,77%
Посткоитальные кровянистые выделения	11/15,49%*	2/7,69%
Жалобы отсутствовали	7/9,86%*	18/69,23%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

В группе I у преобладающей части больных (64/90,14%) отмечались выделения из половых путей, что служило основной причиной обращения в медицинское учреждение. Сопутствующими жалобами у 48/67,61% женщин являлись запах выделений, в 43/60,56% - зуд в области половых органов, жжение

– в 25/35,21% случаев, дизурические расстройства - 44/61,97%, посткоитальные кровянистые выделения - 11/15,49%, что встречалось достоверно чаще ($p<0,05$) в сравнении с группой II.

Во второй группе у 18/69,23% больных жалобы отсутствовали. Выделения из половых путей, нарушение мочеиспускания, запах выделений, зуд и жжение в области половых органов отмечались у незначительного количества женщин (6/23,08%, 8/30,77%, 6/23,08%, 5/19,23%, 2/7,69%, соответственно). Кровянистые выделения после сексуальных контактов были отмечены лишь у 2/7,69% пациенток.

В связи с тем, что самой частой причиной обращения в первой группе были выделения из половых путей, был проанализирован их характер (Таб. №6).

Таблица №6. Характеристика выделений из половых путей.

Характер выделений	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
Количество влагалищных выделений		
Обильные	51/71,83%*	6/23,08%
Умеренные	13/18,31%	4/15,38%
Скудные	7/9,86%*	16/61,54%
Цвет влагалищных выделений		
Слизистые	3/4,23%*	8/30,77%
Белые	9/12,68%*	14/53,85%
Серо-белые	12/16,90%	1/3,85%
Желто-белые	34/47,89%*	3/11,54%
Желто-зеленые	13/18,31%*	0
Запах выделений		
Кислый	13/18,31%	6/23,08%
«Рыбный» запах	28/39,44%*	0
Неприятный	20/28,17%	4/15,38%
Отсутствует	10/14,08%*	16/61,54%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p<0,05$

При анализе жалоб по характеру выделений из половых путей в группе пациенток с *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях, следует отметить некоторые особенности.

Достоверно чаще (51/71,83%)($p<0,05$) в сравнении с группой II по объему влагалищные выделения были обильными, по цвету – преимущественно желто-белыми (34/47,89%)($p<0,05$), также пациентки указывали наличие желто-зеленых (13/18,31%)($p<0,05$) и серо-белых (12/16,90%) ($p<0,05$) выделений. На «рыбный» запах, усиливающийся после половых контактов и/или во время менструации, указывало 28/39,44% ($p<0,05$), на неприятный - 20/28,17% исследуемых.

Более чем у половины женщин (16/61,54%) с наличием *M.genitalium* с низкой бактериальной нагрузкой, количество влагалищных выделений было скудным, по цвету - преимущественно белыми (14/53,85%) и слизистыми (8/30,77%), запах у подавляющего большинства больных (16/61,54%) отсутствовал.

Так как частой сопутствующей жалобой (43/60,56%)($p<0,05$) в группе I являлся зуд в области половых органов, была проведена оценка интенсивности зуда (Рис. 1).

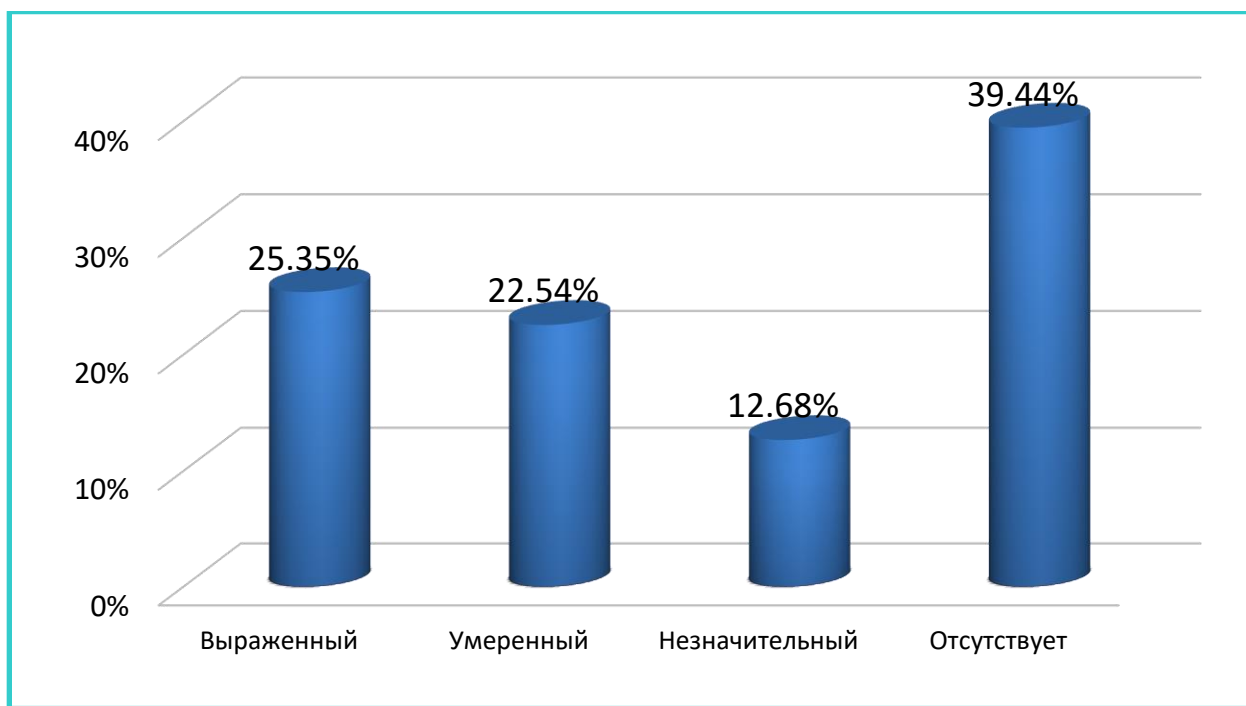


Рисунок 1. Интенсивность зуда у больных группы I (n=71).

При анализе данного показателя в 18/25,35% случаев пациентки отмечали выраженный зуд, в 16/22,54% - умеренный и в 9/12,68% характеризовали как незначительный. Значимых различий в характере зуда выявлено не было.

3.2. Анамнестические данные пациенток

При изучении данных анамнеза респонденток уделялось внимание перенесенным ранее инфекциям мочеполовой системы, как факторам риска инфицирования абсолютными патогенами. Учитывалось наличие бактериального вагиноза (БВ), неспецифического (аэробного) вагинита, кандидозного вульвовагинита (КВВ), инфекций, ассоциированных с условно-патогенными микоплазмами и уреаплазмами (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) (рис.2), а также вирусные инфекции (генитальный герпес и папилломавирусная инфекция (ПВИ) (рис.3).

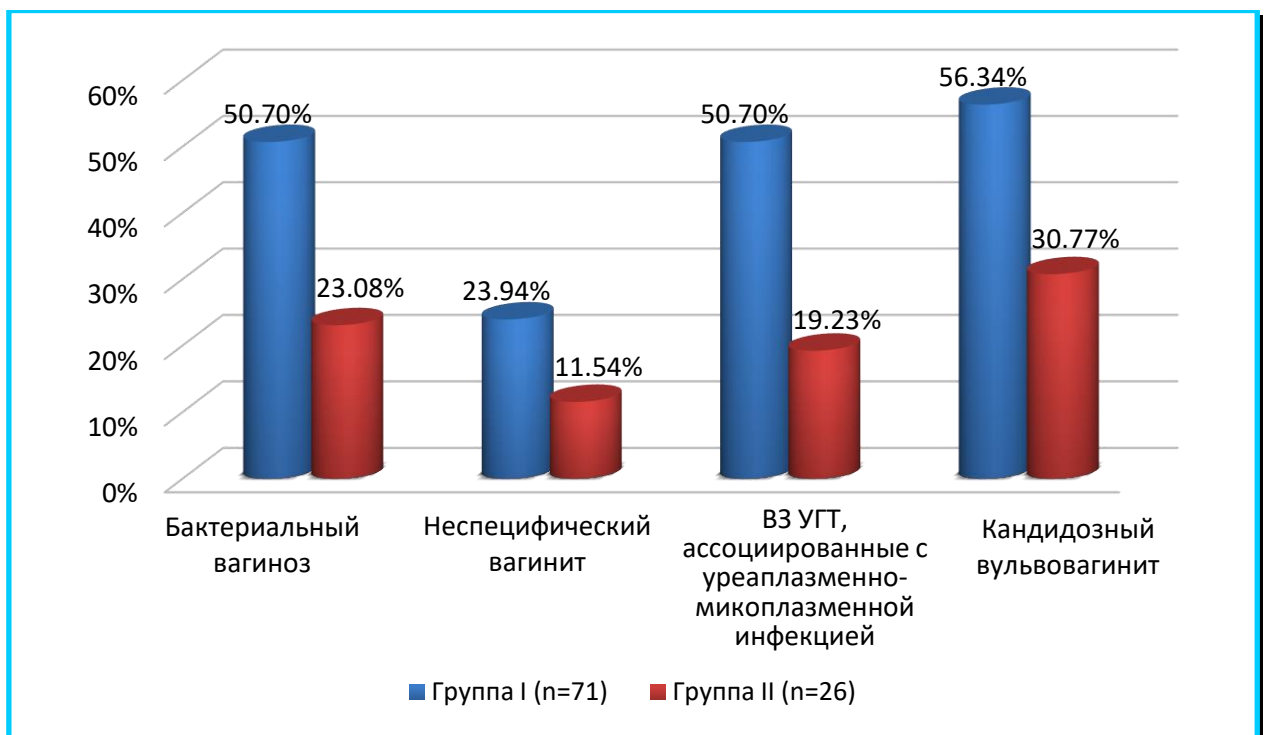


Рисунок 2. Частота встречаемости инфекций, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами в анамнезе ($p < 0,05$).

Как видно на рисунке 2, при анализе частоты встречаемости в анамнезе инфекций, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, было выявлено, что у респонденток группы I статистически чаще по сравнению с женщинами группы II обнаруживались бактериальный вагиноз (36/50,70%)($p < 0,05$), неспецифический вагинит (17/23,94%)($p < 0,05$), воспалительные заболевания (ВЗ) УГТ, ассоциированные с уреаплазменно-

микоплазменной инфекцией (36/50,70%)($p<0,05$) и несколько чаще кандидозный вульвовагинит (40/56,34%).

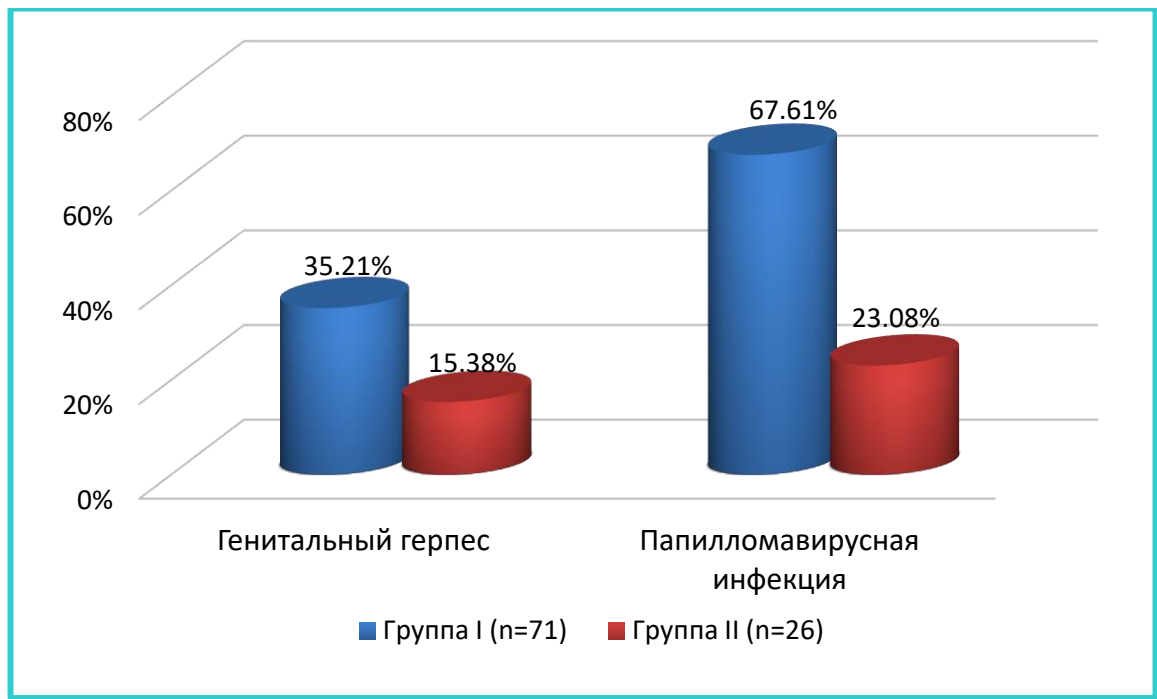


Рисунок 3. Частота встречаемости вирусных инфекций УГТ в анамнезе ($p<0,05$).

При изучении вирусных инфекций (рис.3) было выявлено, что в группе пациенток с *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях, генитальный герпес и папилломавирусная инфекция регистрировались достоверно чаще (25/35,21% и 48/67,61%)($p<0,05$), чем в группе женщин с *M.genitalium* в низких значениях (4/15,38% и 6/23,08%), соответственно.

Данные акушерско-гинекологического анамнеза показали, что у пациенток как первой, так и второй группы одинаково часто имелись беременности (29/40,85% и 11/42,31%), роды (22/30,99% и 9/34,62%), невынашивание (7/9,86% и 2/7,69%) и оперативные вмешательства на органах малого таза (7/9,86% и 3/11,54%) (Таб. №7).

Таблица №7. Данные акушерско-гинекологического анамнеза.

Показатель	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
Беременности	29/40,85%	11/42,31%
Роды	22/30,99%	9/34,62%
Невынашивание беременности	7/9,86%	2/7,69%
Бесплодие (первичное, вторичное)	6/8,45%*	1/3,85%
Заболевания шейки матки	42/59,15%*	6/23,08%
Воспалительные заболевания органов малого таза	30/42,25%	6/23,08%
Оперативные вмешательства на органах малого таза	7/9,86%	3/11,54%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Статистические различия были выявлены в первой группе по отношению ко второй, так, в группе I отмечалось 6/8,45% женщин с бесплодием ($p < 0,05$) и 42/59,15% больных с заболеваниями шейки матки ($p < 0,05$). Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в 1,8 раз чаще выявлялись в группе I (30/42,25%), тогда как количество случаев в группе II составило 6/23,08% случаев.

Рискованное сексуальное поведение является основным фактором риска заражения не только ИППП, но и нарушений микробиоценоза гениталий. С целью определения особенностей сексуального поведения женщин в исследуемых группах был проведен сравнительный анализ дебюта половых отношений, количества партнеров, использования презервативов и практики различных видов половых контактов.

При сборе полового анамнеза средний возраст начала половой жизни у пациенток обеих групп, находившихся под наблюдением, не отличался и составил $14,27 \pm 2,06$ и $13,56 \pm 1,2$ лет для первой и второй групп, соответственно.

Данные анкетирования исследуемых женщин относительно количества половых партнеров в течение жизни, за последние 6 месяцев и наличия

постоянного партнера на момент включения в исследование представлены в таблице №8.

Таблица №8. Данные по количеству половых партнеров исследуемых женщин.

Показатель	Группа I (n=71) абс/отн	Группа II (n=26) абс/отн
<i>Количество половых партнеров в течение жизни</i>		
1-2	3/ 4,23%*	3/11,54%
3-5	10/14,08%	4/15,38%
6-10	43/60,56%	17/65,38%
Более 10	15/21,13%*	2/7,69%
<i>Количество половых партнеров за последние 6 месяцев</i>		
1-2	25/35,21%*	18/69,23%
3-5	41/57,75%*	7/26,92%
6-10	5/7,04%*	1/3,85%
Более 10	0	0
<i>Наличие постоянного полового партнера на момент включения в исследование</i>		
Да	24/33,80%*	18/69,23%
Нет	47/66,20%*	8/30,77%
Всего	71/100,00%	26/100,00%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Было установлено, что большая часть респонденток как первой группы (43/60,56%), так и второй группы (17/65,38%) имели от 6 до 10 половых партнеров в течение жизни. При этом, в группе I достоверно чаще пациентки отмечали более 10 партнеров (15/21,13%)($p < 0,05$) в сравнении с группой II (2/7,69%). Статистически значимые отличия были выявлены по количеству партнеров за последние 6 месяцев. Так, у достоверно большего числа больных группы I за последние полгода регистрировалось от 3-х до 5-ти партнеров (41/57,75%)($p < 0,05$) и на момент включения в исследования у 47/66,20% ($p < 0,05$) женщин отсутствовал постоянный партнер. Тогда как, преимущественная часть больных группы II, напротив, имела за данный период времени и на момент включения в исследование моногамные отношения (18/69,23%).

Практика разных видов половых контактов способствует колонизации слизистых оболочек УГТ условно-патогенными микроорганизмами и увеличивает риск воспалительных заболеваний. Данные сексуального анамнеза женщин, вошедших в исследование, по практике орогенитальных и аногенитальных контактов представлены в таблице №9.

Таблица №9. Данные по видам сексуальных контактов пациенток, вошедших в исследование.

Показатель	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
Орогенитальные контакты	65/91,55%*	10/38,46%
Аногенитальные контакты	50/70,42%*	7/26,92%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Достоверно большее число пациенток группы I отмечали как орогенитальные (65/91,55%)($p < 0,05$), так и аногенитальные контакты (50/70,42%)($p < 0,05$), чем исследуемые группы II (10/38,46% и 7/26,92%, соответственно).

Данные по использованию барьерных методов контрацепции и практике незащищенных половых контактов в прошлом представлены в таблице №10.

Таблица №10. Распределение исследуемых пациенток по использованию барьерных методов контрацепции и практике незащищенных половых контактов.

Показатель	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
Использование презервативов при случайной половой связи	32/45,07%	16/61,54%
Незащищенные половые контакты в прошлом:		
- генитальные	59/83,1%*	9/34,62%
- орогенитальные	47/66,2%*	6/23,08%
- аногенитальные	36/50,70%*	5/19,23%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Достоверной разницы по использованию презервативов при случайных половых связях в обеих сравниваемых группах выявлено не было. Статистически чаще ($p < 0,05$) среди пациенток первой группы регистрировались случаи незащищенных генитальных (59/83,1%), орогенитальных (47/66,2%) и аногенитальных (36/50,70%) контактов в прошлом, чем во второй (9/34,62%, 6/23,08%, 5/19,23%, соответственно).

3.3. Клиническая характеристика больных

После оценки субъективных симптомов и данных анамнеза производилась оценка клинических данных в двух сравниваемых группах. Всем исследуемым для определения особенностей течения инфекции, вызванной *M.genitalium* в зависимости от концентрации, был проведен анализ данных осмотра наружных половых органов и влагалища. На первом этапе была произведена регистрация характера выделений из УГТ и состояния слизистых оболочек (Таб. №11).

Таблица №11. Результаты гинекологического осмотра пациенток в сравниваемых группах.

Клинический признак	Группа I (n=71) абс/отн	Группа II (n=26) абс/отн
Количество выделений		
Обильные	40/56,34%*	4/15,38%
Умеренные	27/38,03%	6/23,08%
Скудные	4/5,63%*	16/61,54%
Цвет выделений и запах		
Слизистые	3/4,23%*	8/30,77%
Белые	9/12,68%*	14/53,85%
Серо-белые	12/16,90%*	1/3,85%
Желто-белые	34/47,89%*	3/11,54%
Желто-зеленые	13/18,31%*	0
Запах	48/67,61%*	6/23,08%
Гомогенность выделений		
Гомогенные	67/94,37%	26/100%
Негомогенные	0	0
Наличие творожистых включений	2/2,82%*	0
Пенистые	2/2,82%*	0
Гиперемия и отечность слизистой		
Вульвы	8/11,27%*	1/3,85%
Влагалища	32/45,07%*	4/15,38%
Эктоцервикса и/или наружного зева шейки матки	67/94,37%	17/65,38%
Наружного отверстия уретры	18/25,35%	5/19,23%
Контактная кровоточивость при заборе материала из цервикального канала	34/47,89%*	5/19,23%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Анализ клинической симптоматики у женщин с ВЗНО УГТ, вызванных *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях показал, что по объёму выделения у данной группы больных, были преимущественно обильные (40/56,34%) ($p < 0,05$) и умеренные (27/38,03%), желто-белого цвета (34/47,89%) ($p < 0,05$), с запахом (48/67,61%) ($p < 0,05$), гомогенные (67/94,37%), у двоих

регистрировались пенистые выделения и у такого же количества пациенток - с творожистыми включениями.

У группы исследуемых с ВЗНО УГТ, вызванных *M.genitalium* в низкой концентрации, при осмотре в зеркалах отмечались преимущественно скудные (16/61,54%) выделения, слизистого характера (8/30,77%), белого цвета (14/53,85%), без запаха (20/76,92%), гомогенные (26/100%).

Следует отметить, что у больных в группе I достоверно чаще при гинекологическом осмотре регистрировались клинические признаки воспаления в виде гиперемии и отежности слизистой вульвы (8/11,26%) ($p<0,05$), влагалища (32/45,07%) ($p<0,05$), контактная кровоточивость при заборе материала из цервикального канала (34/47,89%) ($p<0,05$) и несколько чаще эктоцервикса и/или наружного зева шейки матки (67/94,34%). Одинаково часто у пациенток обеих групп отмечалась гиперемия наружного отверстия уретры (18/25,35% и 5/19,23%).

Таким образом, полученные данные гинекологического осмотра свидетельствуют о том, что ВЗНО УГТ, обусловленные *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях, протекают с более выраженной клинической картиной в виде увеличения объема влагалищных выделений, изменения их цвета и запаха, гиперемии и отежности слизистой вульвы, влагалища и цервикального канала.

3.4. Лабораторные показатели исследуемых женщин

3.4.1. Анализ результатов микроскопического исследования

Бактериоскопический метод является важной составной частью диагностики инфекций мочеполовой системы, позволяет увидеть клетки эпителия влагалища, шейки матки и уретры, определить количество полиморфноядерных лейкоцитов, соотношение лейкоцитов к клеткам эпителия, наличие слизи, мицелия и спор дрожжеподобных грибов, трихомонад, «ключевых клеток», а также морфологию микроорганизмов, заселяющих слизистые половых органов (Таб. №12,13).

Таблица №12. Результаты микроскопического исследования соскобов из уретры и цервикального канала.

Показатель	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>		Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>	
	C	U	C	U
Лейкоциты				
<5 в п/зр	0	22/30,99%	0	15/57,69%
6-10 в п/зр	9/12,68%*	10/14,08%	10/38,46%	7/26,92%
11-25 в п/зр	16/22,54%	10/14,08%*	11/42,31%	3/11,54%
>25 в п/зр	46/64,79%*	29/40,85%*	5/19,23%	1/3,85%
Эпителиальные клетки				
малое количество	5/7,04%*	12/16,9%*	8/30,77%	17/65,38%
умеренное количество	14/19,72%*	21/29,58%	15/57,69%	8/30,77%
большое количество	52/73,24%*	38/53,52%*	3/11,54%	1/3,85%
Микробиота				
скудно	6/8,45%*	10/14,08%	8/30,77%	3/11,54%
умеренно	12/16,9%*	19/26,76%	16/61,54%	5/19,23%
обильно	53/74,65%*	42/59,15%	2/7,69%	18/69,23%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Анализ результатов микроскопического исследования мазков из цервикального канала, окрашенных по Граму, показал, что цервицит регистрировался у преобладающего числа женщин группы I (62/87,32%) и более половины больных группы II (16/61,54%). При этом следует отметить, что у достоверно большего количества лиц в первой группе цервицит сопровождался выраженной лейкоцитарной реакцией (>25 лейкоцитов в поле зрения) (46/64,79%)($p < 0,05$), большим количеством эпителиальных клеток в мазках (52/73,24%)($p < 0,05$) и обильной микробиотой (53/74,65%)($p < 0,05$). Тогда как у женщин второй группы лейкоциты в цервиксе определялись в 11/42,31% случаев от 11 до 25 в поле зрения, у 10/38,46% исследуемых лабораторно воспаление в цервикальном канале отсутствовало, количество эпителиальных клеток и микробиоты определялось в умеренном количестве (15/57,69% и 16/61,54%, соответственно).

Достоверной разницы по частоте выявления уретрита в сравниваемых группах не отмечалось, при этом в группе I данный диагноз регистрировался у большего числа женщин (49/69,01%), чем в группе II (11/42,31%). Статистически значимые отличия регистрировались по выраженности лейкоцитарной реакции. Так, у респонденток первой группы количество лейкоцитов в уретре более 25 в поле зрения (29/40,85%) встречалось достоверно чаще ($p<0,05$) по отношению к группе II (1/3,85%) и эпителиальные клетки присутствовали преимущественно в большом количестве (38/53,52%)($p<0,05$). Обильная микрофлора при микроскопии уретры определялась одинаково часто в сравниваемых группах (42/59,15% и 18/69,23%).

Таблица №13. Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища.

Показатель	Группа I (n=71) <i>абс/отн</i>	Группа II (n=26) <i>абс/отн</i>
Лейкоциты		
<10 в п/зр	14/19,72%	12/46,15%
11-25 в п/зр	9/12,68%*	14/53,85%
>25 в п/зр	48/67,61%*	0
Эпителиальные клетки		
малое количество	12/16,90%*	9/34,62%
умеренное количество	9/12,68%*	17/65,38%
большое количество	50/70,42%*	0
Микрофлора		
скудно	6/8,45%	2/7,69%
умеренно	19/26,76%	8/30,77%
обильно	46/64,79%	16/61,54%
«Ключевые клетки»	25/35,21%*	2/7,69%
Морфотипы микроорганизмов		
Лактобациллы	51/71,83%	26/100,00%
Дрожжеподобные грибы (споры и мицелий)	14/19,72%	5/19,23%
<i>T. vaginalis</i>	0	0
<i>N.gonorrhoeae</i>	0	0
Грам «+» кокки	28/39,44%*	5/19,23%
Грамвариабельные коккобациллы	26/36,62%*	4/15,38%
Мобилункус	8/11,27%*	1/3,85%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p<0,05$

Как видно из таблицы №13, микроскопия отделяемого влагалища позволила выявить наличие вагинита у большего числа женщин первой группы (57/80,28%) по сравнению со второй (14/53,85%), однако разница была статистически незначима. Достоверно чаще воспаление в группе I сопровождалось лейкоцитами более 25 в поле зрения (48/67,61%)($p<0,05$), большим количеством эпителиальных клеток в мазке (50/70,42%)($p<0,05$) по отношению к пациенткам группы II. Из выявленных морфотипов бактерий в группе I с достоверной разницей преобладали грамположительные кокки (28/39,44%)($p<0,05$), грамвариабельные коккобациллы (26/36,62%)($p<0,05$) и мобилункус (8/11,27%)($p<0,05$). «Ключевые клетки», как один из критериев бактериального вагиноза, определялись у 25/35,21% ($p<0,05$) больных первой группы, тогда как в группе II данный показатель регистрировался только у 2-х пациенток. Также следует отметить, что у всех женщин второй группы с вагинитом (14/53,85%) регистрировалось умеренное количество лейкоцитов (от 11 до 25 в поле зрения) и эпителиальных клеток (17/65,38%). С одинаковой частотой у больных сравниваемых групп (46/64,79% случаев – группа I, 16/61,54% случаев - группа II) присутствовала обильная микрофлора и дрожжеподобные клетки (14/19,72% и 5/19,23% случаев в группах I и II, соответственно).

3.4.2. Анализ результатов культурального исследования у пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов УГТ, обусловленных *Mycoplasma genitalium*, в сравниваемых группах

Бактериологическое исследование проводилось с целью оценки спектра условно-патогенных микроорганизмов, сопутствующих *M.genitalium*, и определения их видовой принадлежности (Таб. №14).

Таблица №14. Результаты культурального исследования отделяемого влагалища.

Выявленные микроорганизмы	Группа I (n=71) абс/отн	Группа II (n=26) абс/отн
<i>Staphylococcus aureus</i>	8/11,27%*	6/23,08%
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	3/ 4,23%*	10/38,46%
<i>Streptococcus agalacticae (Group B)</i>	19/26,76%	4/15,38%
<i>Enterococcus faecalis</i>	19/26,76%*	3/11,54%
<i>Escherichia coli</i>	9/12,68%	2/7,69%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10/14,08%	3/11,54%
<i>Klebsiella spp.</i>	16/22,54%	4/15,38%
<i>Candida spp.</i>	18/25,35%	7/26,92%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Анализ результатов культурального исследования отделяемого влагалища показал, что у пациенток обеих групп одинаково часто высеивался следующий спектр микроорганизмов: *Escherichia coli* (9/12,68% и 2/7,69%), *Acinetobacter baumannii* (10/14,08% и 3/11,54%), *Klebsiella spp.* (16/22,54% и 4/15,38%), *Candida spp.* (18/25,35% и 7/26,92%). У женщин группы I чаще, наряду с *M.genitalium*, по отношению к группе II определялись *Streptococcus agalacticae (Group B)* (19/26,76%), *Enterococcus faecalis* (19/26,76%)($p < 0,05$) и достоверно реже *Staphylococcus epidermalis* (3/4,23%) ($p < 0,05$) и *Staphylococcus aureus* (8/11,27%) ($p < 0,05$).

3.4.3 Анализ результатов молекулярно-генетического исследования у пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов УГТ, обусловленных *Mycoplasma genitalium*, в сравниваемых группах

Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР-РВ отделяемого УГТ позволило повысить информативность микроскопии, бактериологического исследования и определить качественный и количественный состав анаэробных и аэробных микроорганизмов, *U. urealyticum*, *U.a parvum*, *M. hominis*, *Candida spp.* в диагностически значимом титре (Таб. №15).

Таблица №15. Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов с их количественным определением методом ПЦР в режиме «реального времени» отделяемого УГТ у женщин

Выявляемые микроорганизмы	Группа I (n=71) абс/отн		Группа II (n=26) абс/отн	
	от 10^4 до 10^5 ГЭ/мл	от 10^6 до 10^8 ГЭ/мл	от 10^4 до 10^5 ГЭ/мл	от 10^6 до 10^8 ГЭ/мл
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	9/12,68%*	29/40,85%*	7/26,92%	1/ 3,85%
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	3/ 4,23%*	23/32,39%*	7/26,92%	1/ 3,85%
ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> spp.	6/8,45%*	22/30,99%*	5/19,23%	0
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	2/2,82%*	9/12,68%	12/46,15%	4/15,38%
ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	7/9,86%	12/16,90%*	4/15,38%	0
ДНК <i>Ureaplasma urealyticum</i>	5/7,04%*	22/30,99%*	5/19,23%	0
ДНК <i>Ureaplasma parvum</i>	5/7,04%*	11/15,49%*	11/42,31%	2/7,69%
ДНК <i>Mycoplasma hominis</i>	1/ 1,41%*	18/26,76%*	10/38,46%	3/11,54%
ДНК <i>Candida</i> spp.	8/11,27	10/14,08%	5/19,23%	2/7,69%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в группе II при значениях $p < 0,05$

Из таблицы №15 следует, что воспалительные заболевания нижних отделов УГТ, обусловленные *M.genitalium*, как в высокой, средней, так и в низкой концентрациях, протекали в виде микст-инфекции. Однако спектр микроорганизмов и их титр имели статистически значимые различия у пациенток в группе I по отношению к группе II, выявляясь в большинстве случаев в высоких диагностически значимых концентрациях (от 10^6 до 10^8 ГЭ/мл), за исключением *Staphylococcus spp.* и *Candida spp.* При этом достоверно чаще в первой группе, чем во второй в высоких титрах выявлялись бактерии, ассоциирующиеся с бактериальным вагинозом, в частности *Gardnerella vaginalis* (29/40,85%)($p<0,05$), *Atopobium vaginae* (23/32,39%) ($p<0,05$), из аэробов - *Enterobacteriaceae spp.* у 22/30,99% ($p<0,05$), *Streptococcus spp.* у 12/16,90% ($p<0,05$) и *Ureaplasma urealyticum* у 22/30,99% ($p<0,05$) женщин. Такие условные патогены, как *Staphylococcus spp.*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* у пациенток с *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях, регистрировались достоверно реже, чем у больных с низкими значениями *M.genitalium* (12/46,15%, 11/42,31%, 10/38,46%, соответственно)($p<0,05$). Следует отметить, что у преобладающей части женщин группы II представители условно-патогенной биоты диагностировались в низких диагностически значимых титрах (от 10^4 до 10^5 ГЭ/мл).

Для выявления зависимости между концентрацией ДНК *M.genitalium* и количеством условно-патогенной микробиоты был проведен корреляционный анализ (Рис.4).

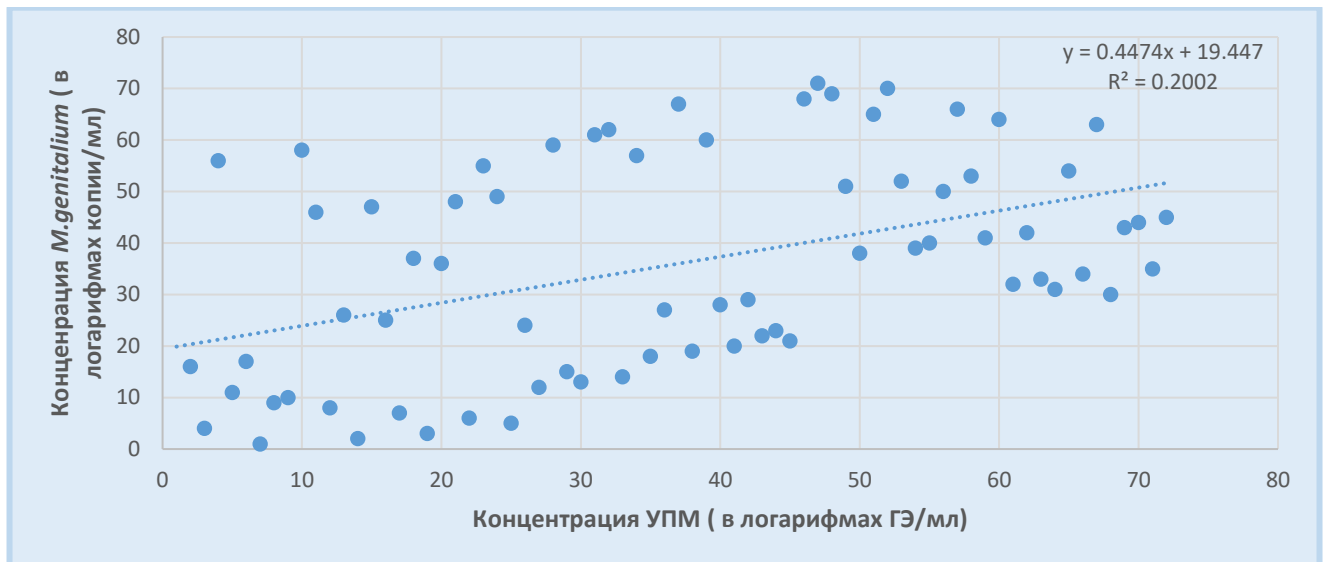


Рисунок 4. Корреляция результатов измерений концентраций ДНК *M.genitalium* и УПМ методом ПЦР «в реальном времени».

Полученное уравнение линейной регрессии $y = 0,4474x + 19,447$ ($R^2 = 0,2$) показало достоверную среднюю прямую корреляционную связь между высокими, средними концентрациями *Mycoplasma genitalium* и высокими диагностическими титрами условно-патогенной микрофлоры у пациенток первой группы.

У респонденток обеих групп было проанализировано сочетание *M.genitalium* с возбудителями бактериального вагиноза и условно-патогенными микоплазмами и уреаплазмами (рис. 5, 6).

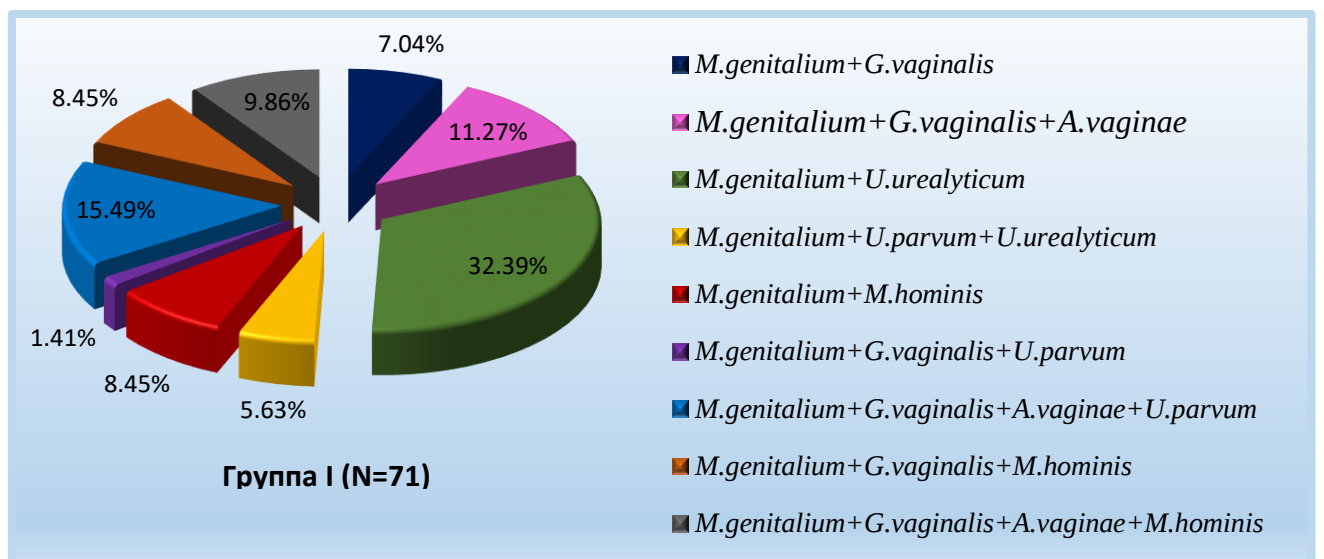


Рисунок 5. Состав микробиоценоза влагалища женщин с *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях.

Полученные данные пациенток группы I отражали современное течение воспалительных заболеваний УГТ, вызванные ассоциацией возбудителей. Наиболее часто *M.genitalium* ассоциировалась с *U.urealyticum* (23/32,39%) и *G.vaginalis*+*A.vaginae*+*U.parvum* (11/15,49%), несколько реже с *G.vaginalis*+*A.vaginae* (8/11,27%), *G.vaginalis*+*A.vaginae*+*M.hominis* (7/9,86%). У 12 пациенток облигатный патоген сочетался с *M.hominis* (6/8,45%) и *G.vaginalis*+*M.hominis* (6/8,45%), у 10 с *G.vaginalis* (5/7,04%), у 4-х - *U.parvum*+*U.urealyticum* (4/5,63%) и у одной - *G.vaginalis*+*U.parvum* (1/1,41%).

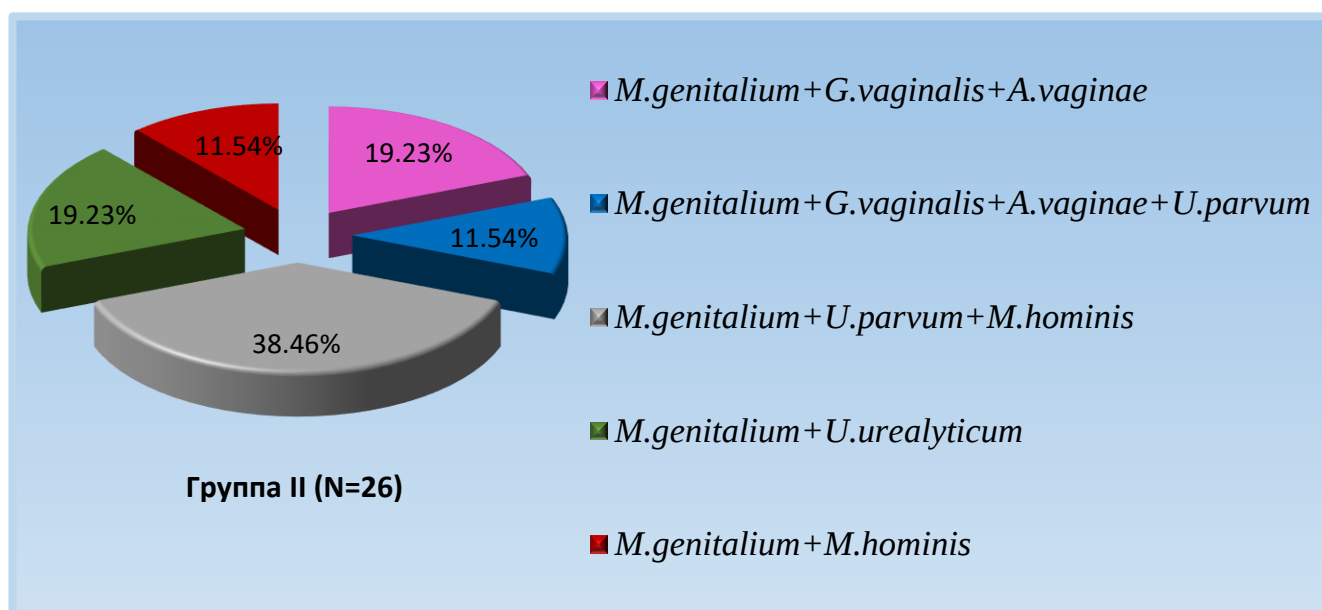


Рисунок 6. Состав микробиоценоза влагалища женщин с *M.genitalium* в низкой концентрации.

Женщины с ВЗНО УГТ, ассоциированными с *M.genitalium* в низкой концентрации, имели меньшее разнообразие сочетания условно-патогенных микроорганизмов. Наряду с абсолютным патогеном у 10/38,46% женщин диагностировались *U.parvum*+*M.hominis*, у одинакового количества - *G.vaginalis*+*A.vaginae* (5/19,23%), *U.urealyticum* (5/19,23%) и у 6-ти - *G.vaginalis*+*A.vaginae*+*U.parvum* (3/11,54%), *M.hominis* (3/11,54%).

Анализ результатов проведенных лабораторных исследований показал разнообразие спектра УПМ, выявляемых у абсолютного большинства женщин в диагностических значимых титрах, при ВЗНО мочеполовой системы, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* как в высокой, средней, так и в низкой

концентрациях, что показывает необходимость комплексной диагностики при обнаружении *Mycoplasma genitalium*.

3.5. Динамика клинико-лабораторных показателей в результате лечения пациенток с воспалительными заболеваниями нижних отделов УГТ, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, в исследуемых группах

Полученные результаты клинико-лабораторного обследования определили деление больных на терапевтические группы в зависимости от концентрации *Mycoplasma genitalium* и сопутствующей условно-патогенной микробиоты. На этапе распределения на подгруппы три женщины выбыли из исследования.

Пациентки группы I методом случайной выборки были разделены на две подгруппы - I(A) и I(B), сопоставимые по исходным показателям. В подгруппу I(A) (основная группа) вошло 33 женщины, которые согласно федеральным клиническим рекомендациям РОДВК для элиминации *Mycoplasma genitalium*, получали терапию препаратом джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+ нистатин (500 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 свече на ночь в течение 8 дней, активным в отношении диагностированной условно-патогенной микробиоты. После окончания приема джозамицина, учитывая высокую концентрацию *Mycoplasma genitalium* и преобладание спектра аэробно-анаэробных микроорганизмов, с 11-го дня лечения дополнительно назначался моксифлоксацин по 400 мг х 1 раз в сутки - 5 дней.

Подгруппу I(B) (группа сравнения) составило 36 больных, в терапии которых применялся джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин (500 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 свече на ночь в течение 8 дней.

В группе II (n=25) назначался джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+ нистатин (500 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 свече на ночь в течение 8 дней.

На момент лечения и в течение месяца после его окончания всем пациенткам было рекомендовано использовать барьерные методы защиты при половых контактах.

Половые партнеры респонденток подлежали обязательному обследованию и лечению независимо от наличия жалоб со стороны урогенитального тракта. Лабораторная диагностика включала микроскопическое и молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в режиме «реального времени» соскоба из уретры на *Mycoplasma genitalium* и идентичный спектр микроорганизмов у женщин. При наличии жалоб со стороны органов малого таза и мошонки пациенты направлялись на консультацию к урологу.

Лечение воспалительных заболеваний мочеполовой системы, ассоциированных с данным патогеном, у половых партнеров, проводилось также, как и у женщин с учетом концентрации *Mycoplasma genitalium*. Длительность терапии определялась индивидуально, в зависимости от топического диагноза. При наличии диагноза уретрит партнерам пациенток основной группы и группы II препарат джозамицин назначался сроком на 10 дней, в группе сравнения лечение продолжали моксифлоксацином еще 5 дней. При осложненном течении инфекции мужчины всех групп независимо от концентрации *Mycoplasma genitalium* проходили антибактериальный курс с последовательным назначением джозамицина и лекарственных средств из группы фторхинолонов от 14 до 21 дня.

При выявлении условно-патогенной микробиоты в диагностически значимых титрах и наличии лабораторных признаков воспаления системно назначался нифурател 200 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки длительностью от 7 до 10 дней.

Оценка и анализ результатов проводимого лечения у мужчин не входили в задачи исследования.

3.5.1. Динамика клинических показателей в результате терапии

Важным моментом в лечении урогенитальных инфекций является быстрое устранение субъективных симптомов, которые приносят наибольший дискомфорт пациентам.

Изучение динамики жалоб на фоне проводимой терапии в сравниваемых группах показало значительное снижение их частоты во всех исследуемых группах (Таб. №16).

Таблица №16. Динамика жалоб пациенток в результате терапии

Жалобы	Подгруппа I (А) (n=33) абс/отн			Подгруппа I (В) (n=36) абс/отн			Группа II (n=25) абс/отн		
	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения
Выделения из половых путей	29/87,88%	6/18,18%*	3/9,09%*	33/91,67%	7/19,44%*	8/22,22%*#	6/24,00%	2/8,00%*#	2/8,00%*
Запах влагалищных выделений	22/66,67%	0	3/9,09%*	25/69,44%	6/16,67%#	8/22,22%*#	6/24,00%	2/8,00%*#	2/8,00%*
Зуд в области половых органов	20/60,61%	2/6,06%*	2/6,06%*	22/61,11%	5/13,89%*#	6/16,67%*	5/20,00%	2/8,00%*	2/8,00%*
Жжение в области половых органов	12/36,36%	0	0	12/33,33%	3/8,33%*#	5/13,89%*#	2/8,00%	0	0
Дизурические расстройства	21/63,64%	0	0	22/61,11%	5/13,89%*#	4/11,11%*#	7/28,00%	0	0
Посткоитальные кровянистые выделения	5/15,15%	0	0	6/16,67%	1/ 2,78%	4/11,11%#	2/8,00%	0	0
Жалобы отсутствовали	2/6,06%	27/81,82%*	30/90,91%*	3/8,33%	29/80,55%*	28/77,78%*	18/72,00%	23/92,00%	23/92,00%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$ #- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

Следует отметить, что уже на 3-й, 4-й день от момента лечения у преобладающей части больных в подгруппах I(A), I(B) и группы II отмечалось значительное уменьшение субъективных ощущений, также регистрировалась достоверная положительная динамика по отношению к показателям как после, так и через 1 месяц терапевтических мероприятий. Раньше всех симптомов купировались дизурические расстройства, несколько позже зуд, жжение, запах и обильные выделения.

Как видно из таблицы №16, после терапии жалобы на выделения из половых путей сохранялись лишь у 3-х пациенток в подгруппе I(A) (9,09%), сопровождающиеся у 2-х больных зудом. Достоверно увеличилось количество женщин в данной подгруппе, не предъявляющих жалоб со стороны урогенитального тракта после лечения (27/81,82%)($p<0,05$) и через 1 месяц (30/90,91%)($p<0,05$), что свидетельствует о высокой эффективности комбинированной пролонгированной терапии в данной группе больных. Подобная положительная динамика наблюдалась в группе II, где сразу после и через месяц окончания лечения только 2-е женщины отмечали выделения из половых путей с зудом, жжением и запахом.

Как показывают результаты наблюдения, в подгруппе I(B) клинический эффект после 1 месяца был зарегистрирован у несколько меньшего процента пациенток (28/77,78%) по отношению к подгруппе I(A), статистическая разница отсутствовала. Однако, у достоверного большего количества респонденток спустя 1 месяц сохранялись жалобы на выделения (8/22,22%)($p<0,05$). Как после терапии, так и через 1 месяц больными отмечался запах (6/16,67% и 8/22,22%)($p<0,05$), зуд (5/13,89% и 6/16,67%)($p<0,05$), жжение в области половых органов (3/8,33% и 5/13,89%)($p<0,05$) и дизурические расстройства (5/13,89% и 4/11,11%)($p<0,05$), соответственно.

При проведении гинекологического осмотра отмечалось статистически значимое уменьшение объективных признаков воспаления у пациенток всех групп в сравнении показателями до лечения (Таб. №17,18).

Таблица №17. Динамика результатов гинекологического осмотра у пациенток подгрупп I(A) и I(B) до и после терапии.

Клинический признак	Подгруппа I (A) (n=33) <i>абс/отн</i>			Подгруппа I (B) (n=36) <i>абс/отн</i>		
	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	<i>Через 1 месяц после лечения</i>	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	<i>Через 1 месяц после лечения</i>
Количество выделений						
Обильные	18/54,55%	0	0	20/55,56%	8/22,22%* [#]	10/27,78%* [#]
Умеренные	12/36,36%	4/12,12%*	3/9,09%*	15/41,67%	6/16,67%*	6/16,67%*
Скудные	3/9,09%	29/87,87%*	30/90,91%*	1/ 2,78%	22/61,11%*	20/55,56%*
Цвет выделений и запах						
Слизистые	1/3,03%	1/3,03%	1/3,03%	2/5,56%	1/2,78%	1/2,78%
Белые	4/12,12%	29/87,87%*	30/90,91%*	5/13,89%	22/61,11%*	24/66,67%*
Серо-белые	5/15,15%	3/9,09%	2/6,06%*	7/19,44%	1/2,78%* [#]	4/11,11%
Желто-белые	16/48,48%	0	0	16/44,44%	12/33,33% [#]	9/25,00% [#]
Желто-зеленые	7/21,21%	0	0	6/16,67%	0	0
Запах	22/66,67%	0	3/9,09%*	26/72,22%	7/19,44%* [#]	8/22,22%* [#]
Гомогенность выделений						
Гомогенные	32/96,97%	33/100,00%	33/100,00%	33/91,67%	36/100,00%	36/100,00%
Негомогенные	0	0	0	0	0	0
Наличие творожистых включений	0	0	0	2/5,56%	0	0
Пенистые	1/3,03%	0	0	1/2,78%	0	0
Гиперемия и отечность слизистой						
Вульвы	3/9,09%	0	0	5/13,89%	0	0
Влагалища	15/45,45%	1/3,03%*	1/3,03%*	17/47,22%	7/19,44%* [#]	5/13,89%* [#]
Эктоцервикса и/или наружного зева шейки матки	32/96,97%	2/6,06%*	0	33/91,67%	5/13,89%* [#]	4/11,11%* [#]
Наружного отверстия уретры	8/24,24%	0	0	10/27,78%	0	0
Контактная кровоточивость шейки матки	15/45,45%	0	0	19/52,78%	4/11,11%* [#]	4/11,11%* [#]

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$ #- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

Таблица №18. Динамика результатов гинекологического осмотра пациенток группы II до и после терапии.

Клинический признак	Группа II (n=25) абс/отн		
	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения
Количество выделений			
Обильные	4/16,00%	0	1/ 4,00%*
Умеренные	6/24,00%	2/8,00%*	2/8,00%*
Скудные	15/60,00%	23/92,00%*	22/88,00%*
Цвет выделений и запах			
Слизистые	8/32,00%	2/8,00%*#	3/12,00%*
Белые	13/52,00%	23/92,00%*	22/88,00%*
Серо-белые	1/ 4,00%	0	0
Желто-белые	3/12,00%	0	0
Желто-зеленые	0	0	0
Запах	6/24,00%	1/ 4,00%*#	2/8,00%*
Гомогенность выделений			
Гомогенные	25/100,00%	25/100,00%	25/100,00%
Негомогенные	0	0	0
Наличие творожистых включений	0	0	0
Пенистые	0	0	0
Гиперемия и отечность слизистой			
Вульвы	1/ 4,00%	0	0
Влагалища	4/16,00%	0	0
Эктоцервикса и/или наружного зева шейки	17/68,00%	3/12,00%*#	2/8,00%*
Наружного отверстия уретры	5/20,00%	0	0
Контактная кровоточивость шейки матки	5/20,00%	1/ 4,00%*#	1/ 4,00%*#

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$

#- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

Однако анализируя полученные данные при клиническом осмотре у женщин основной группы как после лечения, так и спустя месяц количество выделений стало преимущественно скудным (29/87,87% и 30/90,91%), белого цвета (29/87,87% и 30/90,91%) и гомогенной консистенции (33/100,00%), соответственно. Через 30 дней терапии у абсолютного большинства пациенток достоверно уменьшились гиперемия и отечность слизистой вульвы, эктоцервикса, наружного отверстия уретры ($p < 0,05$), лишь в одном случае сохранялась отечность слизистой влагалища. При заборе материала из цервикального канала кровоточивости не было отмечено ни у одной пациентки.

В подгруппе I(B) динамика показателей по отношению к данным в подгруппе I(A) была менее выраженной. Сразу после окончания терапии у статистически большего числа женщин подгруппы I(B) сохранялись обильные выделения (8/22,22%)($p < 0,05$), гиперемия слизистой влагалища (7/19,44%)($p < 0,05$) и наружного зева шейки матки (5/13,89%)($p < 0,05$), подобная динамика отмечалась и через 1 месяц. При этом в результате проведенной терапии у абсолютного числа женщин не наблюдалось изменений слизистой со стороны вульвы и наружного отверстия уретры, как после, так и спустя месяц после лечебных мероприятий.

Во второй группе, как и в основной, после терапии и через 1 месяц было выявлено достоверное преобладание пациенток со скудными выделениями, преимущественно белого цвета и гомогенного характера и лишь у 2-х больных через месяц сохранялась гиперемия эндоцервикса и контактная кровоточивость при заборе материала из цервикального канала (2/8,00%).

3.5.2. Динамика результатов лабораторных исследований в результате терапии пациенток сравниваемых групп

По результатам микроскопического исследования из трех локусов мочеполовой системы регистрировалась положительная динамика показателей непосредственно после терапии и через 1 месяц (Таб. №19, 20, 21).

Таблица №19. Результаты микроскопии соскобов из цервикального канала у пациенток в результате терапии.

Показатель	Подгруппа I (А) (n=33) абс/отн			Подгруппа I (В) (n=36) абс/отн			Группа II (n=25) абс/отн		
	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения
Лейкоциты									
<5 в п/зр	0	9/27,27%*	13/39,39%*	0	7/19,44%*	10/27,78%*	0	6/24,00%*	8/32,00%*
6-10 в п/зр	3/9,09%	21/63,64%*	18/54,55%*	4/11,11%	25/69,44%*	17/47,22%*	10/40,00%	18/72,00%*	15/60,00%*
11-25 в п/зр	6/18,18%	3/9,09%*	2/6,06%*	10/27,78%	0	4/11,11%*	10/40,00%	1/4,00%*	2/8,00%*
>25 в п/зр	24/72,73%	0	0	22/61,11%	4/11,11%*#	5/13,89%*#	5/20,00%	0	0
Эпителиальные клетки									
малое количество	2/6,06%	10/30,3%*	14/42,42%*	3/8,33%	10/27,78%*	12/33,33%*	8/32,00%	9/36,00%	11/44,00%
умеренное количество	6/18,18%	22/66,67%*	18/54,55%*	7/19,44%	23/63,89%*	20/55,56%*	14/56,00%	15/60,00%	13/52,00%
большое количество	25/75,76%	1/3,03%*	1/3,03%*	26/72,22%	3/8,33%*	4/11,11%*#	3/12,00%	1/4,00%*	2/8,00%#
Микрофлора									
скудно	3/9,09%	30/90,91%*	31/93,94%*	3/8,33%	31/86,11%*	29/80,56%*	8/32,00%	21/84,00%*	22/88,00%*
умеренно	5/15,15%	3/9,09%	2/6,06%*	7/19,44%	2/5,56%*	3/8,33%*	15/60,00%	3/12,00%*	2/8,00%*
обильно	25/75,76%	0	0	26/72,22%	3/8,33%*#	4/11,11%*#	2/8,00%	1/4,00%*	1/4,00%*

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$ #- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

При оценке данных микроскопии соскоба из цервикального канала у женщин подгруппы I(A) с высокими и средними концентрациями *M.genitalium* в результате лечения было установлено, что комбинированная антибактериальная терапия способствовала нормализации показателей проведенного обследования. Это проявлялось достоверным увеличением количества женщин через месяц с единичными лейкоцитами в материале из цервикса (31/93,34%) с малым и умеренным количеством эпителиальных клеток (32/96,94%) и преимущественно скудным количеством микроорганизмов (31/93,34%). Как и при объективном обследовании, для микроскопического исследования, была установлена положительная динамика в течение всего периода наблюдения.

При рассмотрении динамики показателей микроскопического анализа материала у женщин в подгруппе I(B) проводимая терапия не привела к результатам, которые наблюдались в подгруппе I(A). Из таблицы №19 видно, что после лечения и через месяц у 4/11,11% и 9/75,00% пациенток, соответственно, наблюдались лабораторные признаки воспаления при большом количестве эпителиальных клеток (3/8,33% случаев - после лечения, 4/11,11% случаев - через 1 месяц) и обильной микрофлоры (3/8,33% случаев - после лечения, 4/11,11% случаев - через 1 месяц).

У больных группы II выраженность лейкоцитарной реакции в цервикальном канале достоверно значимо уменьшилась до нормальных показателей (до 10 лейкоцитов в поле зрения), только у 2-х женщин (8,00%) через 1 месяц сохранялся лейкоцитоз до 25 в поле зрения.

Таблица № 20. Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища до и после терапии.

Показатель	Подгруппа I (А) (n=33) абс/отн			Подгруппа I (В) (n=36) абс/отн			Группа II (n=25) абс/отн		
	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения
Лейкоциты									
<10 в п/зр	8/24,24%	32/96,97%*	31/93,94%*	6/16,67%	32/88,89%	28/77,78%	11/44,00%	23/92,00%*	23/92,00%*
11-25 в п/зр	3/9,09%	1/3,03%*#	2/6,06%	5/13,89%	4/11,11%*#	6/16,67%*#	14/56,00%	2/8,00%*#	2/8,00%*
>25 в п/зр	22/66,67%	0	0	25/69,44%	0	2/5,56%*#	0	0	0
Эпителиальные клетки									
малое количество	6/18,18%	12/36,36%*	9/27,27%	6/16,67%	9/25,00%*	7/19,44%*	9/36,00%	8/32,00%	10/40,00%
умеренное количество	4/12,12%	21/63,64%*	24/72,73%*	4/11,11%	22/61,11%	19/52,78%	16/64,00%	17/68,00%	14/56,00%
большое количество	23/67,7%	0	0	26/72,22%	5/13,89%*#	10/27,78%*#	0	0	1/ 4,00%*#
Микрофлора									
скудно	2/6,06%	11/33,33%*	10/30,30%	4/11,11%	10/27,78%*	8/22,22%*	2/8,00%	9/36,00%*	8/32,00%*
умеренно	8/24,24%	22/66,67%*	23/69,70%	10/27,78%	22/61,11%*	18/50,00%	7/28,00%	16/64,00%*	15/60,00%*
обильно	23/69,7%	0	0	22/61,11%	4/11,11%*#	10/27,78%*#	16/64,00%	0	2/8,00%*#
«Ключевые клетки»	13/39,39%	0	0	12/33,33%	5/13,89%*#	8/22,22%#	2/8,00%	0	0
Морфотипы микроорганизмов									
Лактобациллы	24/72,73%	32/96,97%	33/100%	27/75,00%	32/88,89%	30/83,33%	23/92,00%	25/100%	25/100%
Дрожжеподобные грибы	5/15,15%	0	0	9/25,00%	0	0	5/20,00%	0	0
Трихомонады	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Гонококки	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Грам «+» кокки	10/30,30%	1/3,03%*	1/3,03%*	16/44,44%	2/5,56%*	3/8,33%*#	5/20,00%	1/ 4,00%*	1/ 4,00%*
Грамвариабельные коккобациллы	16/48,48%	1/3,03%*	1/3,03%*	8/22,22%	3/8,33%*#	4/11,11%*#	4/16,00%	1/ 4,00%*	1/ 4,00%*
Мобилункус	3/9,09%	0	0	5/13,89%	0	1/ 2,78%*#	1/ 4,00%	0	0

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$ #- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

Таблица №21. Результаты микроскопии соскобов из уретры у пациенток в результате терапии.

Показатель	Подгруппа I (А) (n=33) абс/отн			Подгруппа I (В) (n=36) абс/отн			Группа II (n=25) абс/отн		
	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	После лечения	Через 1 месяц после лечения
Лейкоциты									
<5 в п/зр	8/24,24%	33/100,0%*	33/100,0%*	13/36,11%	29/80,56%*	27/75,00%*	14/56,00%	24/96,00%	25/100,0%
6-10 в п/зр	4/12,12%	0	0	6/16,67%	5/13,89%#	7/19,44#	7/28,00%	1/ 4,00%#	0
11-25 в п/зр	4/12,12%	0	0	5/13,89%	2/5,56%*#	0	3/12,00%	0	0
>25 в п/зр	17/51,52%	0	0	12/33,33%	0	2/5,56%*#	1/ 4,00%	0	0
Эпителиальные клетки									
малое количество	5/15,15%	33/100,0%*	33/100,0%*	7/19,44%	31/86,11%*	28/77,78%*	15/60,00%	24/96,00%	25/100,0%
умеренное количество	10/30,30%	0	0	10/27,78%	5/13,89%*#	6/16,67%#	9/36,00%	1/ 4,00%*#	0
большое количество	18/54,55%	0	0	19/52,78%	0	2/5,56%*#	1/ 4,00%	0	0
Микрофлора									
скудно	4/12,12%	33/100,0%*	33/100,0%*	6/16,67%	30/83,33%*	29/80,56%*	3/12,00%	24/96,00%*	25/100,0%*
умеренно	9/27,27%	0	0	9/25,00%	4/11,11%#	5/13,89#	5/20,00%	0	0
обильно	20/60,61%	0	0	21/58,33%	2/5,56%*#	2/5,56%*#	17/68,00%	1/ 4,00%*#	0

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$ #- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

В подгруппе I(A) и группе II в результате проводимой терапии достоверно увеличилось число женщин с единичными лейкоцитами в материале из влагалища и уретры после лечения и через месяц наблюдения. Важно подчеркнуть, что количество лейкоцитов не превышало 10 в поле зрения препарата у преимущественного числа больных, за исключением 2-х исследуемых в обеих группах. Также была отмечена нормализация десквамации эпителия слизистой влагалища и уретры, отсутствие ключевых клеток в 100% случаев после лечения и через 1 месяц. В результате терапии отмечено достоверное уменьшение пациенток с наличием большого количества микроорганизмов и обильной микрофлорой в материале из уретры и влагалища. Следует отметить, статистически значимое уменьшение больных, у которых была обнаружена коккобациллярная флора в результате лечения, что в целом характеризовало нормализацию микробиоценоза у женщин основной группы и группы II и соответствовало данным клинического осмотра.

При микроскопии влагалищного отделяемого у пациенток подгруппы I(B) отмечалась достоверно значимая положительная динамика по количеству лейкоцитов с показателями до лечения. Однако, вагинит регистрировался достоверно чаще по отношению к пациентам подгруппы I(A), что показывало меньшую лабораторную эффективность терапии в данной подгруппе больных. Так, у 8 женщин (22,22%) ($p < 0,05$) через месяц после лечения регистрировалось более 10 ПМЯЛ в поле зрения, у 10 респонденток (27,78%) обильная микрофлора и большое количество эпителиальных клеток с сохранением грамотрицательных кокков и грамвариабельных коккобацилл у 8 больных (22,22%), что свидетельствовало об отсутствии нормализации микробиоты влагалища.

Подобная динамика в группе сравнения наблюдалась в отношении показателей соскоба из уретры, где лейкоцитарная реакция регистрировалась у статистически большего числа женщин (7/19,44% больных после лечения и 9/25,00% через 1 месяц) ($p < 0,05$), чем в основной группе, что коррелировало с жалобами на дизурические расстройства у данных пациенток и характеризовало

менее выраженную клинико-лабораторную эффективность терапии в данной группе исследуемых.

С целью оценки эффективности лечения в отношении условно-патогенных микроорганизмов были проанализированы результаты культурального исследования отделяемого влагалища в динамике (Таб. №22).

Таблица №22. Результаты культурального исследования у пациенток в результате терапии.

Показатель	Подгруппа I (А) (n=33) абс/отн		Подгруппа I (В) (n=36) абс/отн		Группа II (n=25) абс/отн	
	До лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	Через 1 месяц после лечения
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/6,06%	0	5/13,89%	2/5,56%*#	6/24,00%	0
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	3/9,09%	0	0	0	9/36,00%	2/8,00%*#
<i>Streptococcus agalacticae</i> (Group B)	7/21,21%	2/6,06%*	11/30,56%	4/11,11%*	3/12,00%	1/ 4,00%*
<i>Enterococcus faecalis</i>	6/12,12%	1/3,03%*	12/33,33%	5/13,89%*#	3/12,00%	0
<i>Escherichia coli</i>	3/9,09%	1/3,03%*	6/16,67%	3/8,33%*#	2/8,00%	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3/9,09%	0	7/19,44%	0	3/12,00%	0
<i>Klebsiella spp.</i>	11/33,33%	1/3,03%*	5/13,89%	2/5,56%*	4/16,00%	1/ 4,00%*
<i>Candida spp.</i>	9/27,27%	0	9/25,00%	0	7/28,00%	0

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$

#- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

В подгруппе I(A) комплексная терапия с применением двух антибактериальных препаратов и местного лечения способствовала достоверному увеличению количества случаев с отсутствием роста условно-патогенных микроорганизмов через месяц наблюдения. Лишь у двух больных отмечался рост *Streptococcus agalacticae*, энтеробактерий и клебсиеллы.

В подгруппе I(B) комплексная терапия с назначением одного антибактериального препарата в течение 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями способствовала уменьшению количества пациенток с наличием

кокковой флоры в образцах из влагалища через 1 месяц у 28/77,78% женщин. Однако, чаще по отношению к пациентам подгруппы I(A) высеивался *Streptococcus agalacticae* (Group B) (4/11,11%), *Klebsiella spp.* (2/5,56%) и у статистически большего числа больных регистрировались энтеробактерии (8/22,22%) ($p < 0,05$) и стафилококки (2/5,56%) ($p < 0,05$).

В группе II эффективность терапии были сопоставима результатам в основной группе.

Были проанализированы в динамике результаты молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в режиме «реального времени» по частоте выявления УПМ (Таб. №23).

Таблица №23. Результаты молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в режиме «реального времени» у пациенток исследуемых групп до и через 1 месяц после терапии.

Выявляемые микроорганизмы	Подгруппа I (А) (n=33) абс/отн				Подгруппа I (В) (n=36) абс/отн				Группа II (n=25) абс/отн			
	До лечения		Через 1 месяц после лечения		До лечения		Через 1 месяц после лечения		До лечения		Через 1 месяц после лечения	
	10^4 до 10^5 ГЭ/мл	10^6 до 10^8 ГЭ/мл	10^4 до 10^5 ГЭ/мл	10^6 до 10^8 ГЭ/мл	10^4 до 10^5 ГЭ/мл	10^6 до 10^8 ГЭ/мл	10^4 до 10^5 ГЭ/мл	10^6 до 10^8 ГЭ/мл	10^4 до 10^5 ГЭ/мл	10^6 до 10^8 ГЭ/мл	10^4 до 10^5 ГЭ/мл	10^6 до 10^8 ГЭ/мл
<i>G. vaginalis</i>	3/9,09 %	10/30,30%	2/6,06%	-	6/16,67%	17/47,22%	8/22,22%#	-	7/28,0%	1/ 4,0%	1/ 4,00%*	-
<i>A. vaginae</i>	2/6,06 %	12/36,36%	-	-	1/ 2,78%	11/30,56%	8/22,22%*#	-	7/28,0%	1/ 4,0%	1/4,00%*#	-
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4/12,1 %	12/36,36%	-	-	2/5,56%	9/25,0%	6/16,67%*#	-	5/20,0%	-	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	2/6,06 %	4/12,12%	-	-	-	5/13,89%	-	-	12/48,0%	4/16,0%	1/ 4,00%*#	-
<i>Streptococcus spp.</i>	2/6,06 %	5/15,15%	2/6,06%	-	4/11,11%	7/19,44%	4/11,11%	-	4/16,0%	-	-	-
<i>U.urealyticum</i>	1/3,03 %	13/39,39%	1/3,03%	-	4/11,11%	9/25,0%	6/16,67%#	-	4/16,0%	-	-	-
<i>U. parvum</i>	3/9,09 %	5/15,05%	-	-	2/5,56%	6/16,67%	3/8,33%#	-	11/44,0%	2/8,0%	-	-
<i>M. hominis</i>	-	7/21,21%	1/3,03%*	-	1/ 2,78%	11/30,56%	4/11,11%*#	-	9/36,0%	3/12,0%	2/8,00%*#	-
<i>Candida spp.</i>	4/12,1 %	6/18,18%	-	-	4/11,11%	4/11,11%	2/5,56%#	-	5/20,0%	2/8,0%	-	-

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$

#- различия достоверны по отношению к показателям в подгруппе I(A) при $p < 0,05$

По результатам данного метода исследования у преобладающего большинства пациенток обеих подгрупп и группы II отмечалось достоверно значимое уменьшение частоты выявления в диагностически значимых титрах всех УПМ в отношении данных до лечения.

При этом следует отметить, что у подавляющего числа женщин подгруппы I(A) (31/93,93%) условно-патогенные микроорганизмы не определялись в диагностически значимых титрах, что говорит о высокой эффективности проводимого лечения в отношении нормализации микробиоценоза. Исключение составили две пациентки: одна из них с сохраняющимися через 1 месяц после лечения средними концентрациями *Gardnerella vaginalis* (2/6,06%), *Streptococcus spp.* (2/6,06%) и *Mycoplasma hominis* (1/3,03%). У второй исследуемой регистрировалась высокая бактериальная нагрузка *Ureaplasma urealyticum* (1/3,03%), что лабораторно соответствовало наличию вагинита и цервицита у обеих исследуемых.

В подгруппе I(B) достоверной динамики средних концентраций условно-патогенных микроорганизмов с показателями до лечения отмечено не было и проводимая терапия показала достоверно меньшую эффективность снижения титра условных патогенов (*Gardnerella vaginalis* – 8/22,22% случаев, *Atopobium vaginae* - 8/22,22%, *Streptococcus spp.* 4/11,11%, *Ureaplasma urealyticum* – 6/16,67%, *Mycoplasma hominis* – 4/11,11%, *Ureaplasma parvum* – 3/8,33%, *Candida spp.* - 2/5,56%) ($p < 0,05$) до диагностически незначимых концентраций или полной элиминации в сравнении с пациентками подгруппы I(A). Однако положительные результаты регистрировались для микроорганизмов с высокими диагностическими титрами у всех пациенток с их снижением до средних титров или полной элиминации.

Во второй группе терапевтическая эффективность была идентична подгруппе I(A), что характеризовалось снижением или полной элиминацией всех УПМ как в средних, так и в высоких диагностических концентрациях у преобладающего числа больных (23/92,00%).

Таким образом, было установлено, что терапия джозамицином с последовательным назначением моксифлоксацина в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин показала высокую лабораторную эффективность в отношении как условно-патогенных уреаплазм и микоплазм, так и аэробно-анаэробной микробиоты.

Для контроля излеченности всем пациенткам через 1 месяц наблюдения методом ПЦР проводилась детекция ДНК *Mycoplasma genitalium* (Рис. 7).

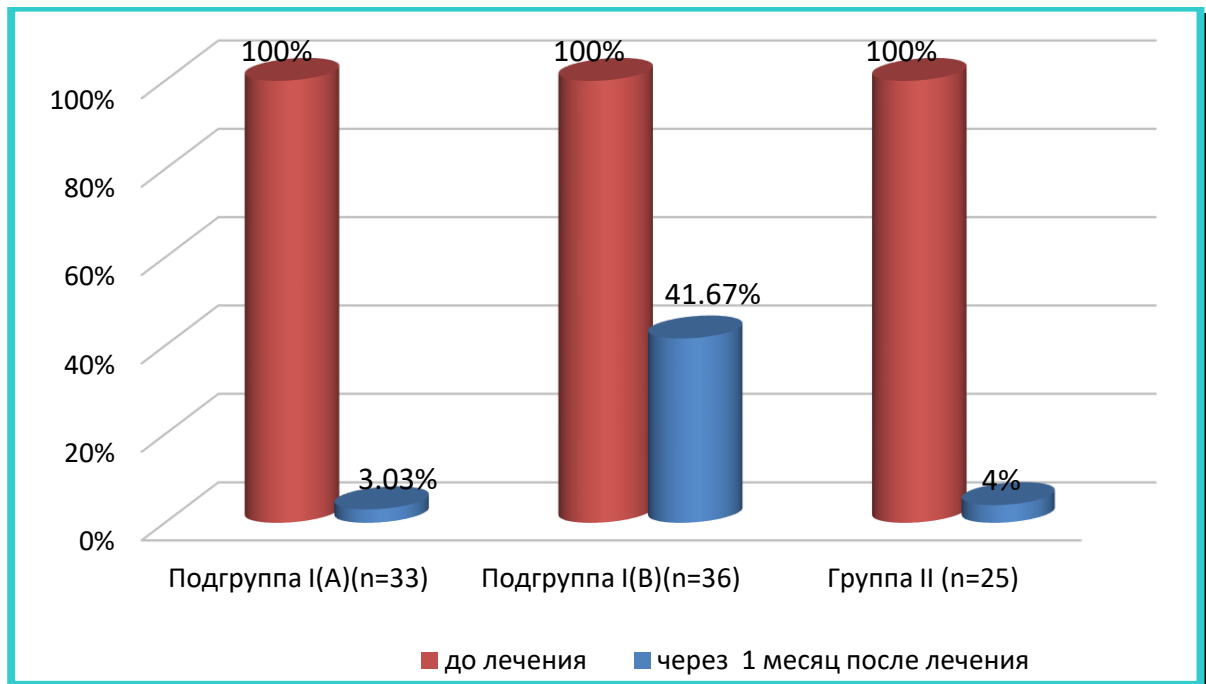


Рисунок 7. Динамика частоты выявления ДНК *Mycoplasma genitalium* в результате лечения.

Полученные результаты позволили констатировать высокую эффективность проводимого лечения в отношении элиминации высокой и средней концентрации ДНК *Mycoplasma genitalium* в подгруппе I(A) (31/93,93%) и группе II с низкой концентрацией патогена (24/96,0%). Тогда как в подгруппе I(B) антибактериальное лечение было менее эффективным: *Mycoplasma genitalium* продолжала определяться у 15/41,67% женщин через 1 месяц.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последнее десятилетие в структуре воспалительных заболеваний УГТ отмечается увеличение доли инфекционных процессов, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* [44, 115, 173, 199]. Частота выявления данного патогена колеблется от 1% до 6,4% среди женщин в общей популяции и от 4% до 38% в группах высокого риска ИППП [18, 87, 110, 111]. Патология УГТ, вызванная *Mycoplasma genitalium*, встречается у пациентов сексуально активного возраста, с пиком в репродуктивный период [27, 69, 121, 135].

Актуальность проблемы диагностики и лечения урогенитальных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, обусловлена микробиологическими особенностями возбудителя, такими, как отсутствие клеточной стенки, сходство строения клеточной мембраны с мембранами клеток организма-хозяина, обеспечивающими внедрение микоплазм в мембрану клеток макроорганизма и делающими их более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета [179, 194, 203]. Этими специфическими особенностями можно объяснить своеобразие воспалительных заболеваний УГТ, вызываемых *M. genitalium*, протекающих преимущественно латентно, бессимптомно, как при поражении нижних отделов мочеполового тракта (цервикальный канал, уретра), так и верхних (эндометрий, маточные трубы) [81, 118, 141, 185]. В то время, как инфицирование *M. genitalium* эндометрия приводит к самопроизвольным абортам [50,61], поражение патогеном маточных труб вызывает деструкцию микроворсинок эпителия и, как следствие, ведет к нарушению репродуктивной функции, что определяет медицинскую и социальную значимость инфекции [103, 147].

В научной литературе в основном рассматриваются вопросы ведения пациентов с моноинфекцией, тогда как в последние годы отмечается увеличение количества случаев микст-инфицирования [31, 35, 38, 48, 84, 187]. Согласно данным метаанализа, полученным Lis R. с соавт. (2015), *M. genitalium* в ассоциации с другими возбудителями приобретает цитопатические свойства и

увеличивает риск развития цервицита в 2 раза, ВЗОМТ 2,5 раза, преждевременных родов в 2,5 раза, бесплодия - более чем в 3 раза [152].

В исследованиях *in vitro* отмечено, что цитотоксический эффект *M. genitalium* имеет прямую корреляцию с концентрацией микроорганизма, чем она выше, тем выраженнее лизис клеток [71, 112, 169, 213]. Несмотря на существенный прогресс в понимании основных механизмов взаимодействия ассоциаций условно-патогенных и патогенных микроорганизмов УГТ, достигнутый в последнее десятилетие, патогенез остается не до конца изученным и по-прежнему является предметом научных исследований [34, 124].

Лечение воспалительных процессов мочеполовой системы, вызванных *M. genitalium*, в настоящее время представляет трудности. За последние 10 лет отмечается снижение эффективности эрадикации патогена [95, 109, 141, 159]. Согласно CDC (2015) около 50% пациентов, инфицированных *M. genitalium*, не отвечают на терапию азитромицином [195]. Средний уровень эффективности азитромицина в отношении данного микроорганизма составляет 85%, однако в последних исследованиях уровень эффективности снизился до 40%, причем эскалация дозы незначительно превосходит стандартный режим дозирования (1,0 г) [141]. Одной из причин является появление резистентности к антибактериальным препаратам, также рассматриваются предположения о влиянии на эффективность терапии концентрации возбудителя, продолжительности антибактериального лечения, сопутствующей условно-патогенной микробиоты [24, 64, 86, 133].

Соответственно, своевременная качественная диагностика и успешное лечение ВЗНО УГТ, обусловленных *M. genitalium*, у женщин определяет не только медицинскую, но и социальную значимость, так как инфекционный процесс и его осложнения могут оказывать влияние, как на соматическое, прежде всего репродуктивное, так и психическое здоровье, способствовать возникновению социально - психической дезадаптации.

Таким образом, **целью исследования** явилась оптимизация диагностики и лечения воспалительных заболеваний нижних отделов уrogenитального тракта,

ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* с учетом концентрации возбудителя, у женщин репродуктивного возраста.

Для решения поставленных целей и задач был проведен скрининг 747 женщин, обратившихся на амбулаторный прием и проходивших ежегодные профилактические медицинские осмотры, на наличие *Mycoplasma genitalium* в отделяемом УГТ.

В соответствии с критериями включения и несоответствии с критериями исключения в исследование было включено 97 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $22,61 \pm 3,34$ лет), с выявленной *Mycoplasma genitalium*. Всеми женщинами были подписаны информированные согласия. Критериями невключения являлись беременность, кормление грудью, инфицирование *N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C.trachomatis*, *T. pallidum*, ВИЧ, гепатитами В, С, наличие тяжелых нарушений со стороны печени и почек, злокачественные эстрогензависимые новообразования, в т.ч. молочных желез, матки, яичников или влагалища, кровотечения из влагалища неясной этиологии и ВЗОМТ, а также местное и системное антибактериальное лечение менее 3-х недель назад, повышенная чувствительность к назначаемым препаратам и тяжелые соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, онкологические заболевания.

В рамках программы исследования проводились следующие мероприятия по обследованию больных: анализ анамнеза жизни, анализ анамнеза болезни, гинекологическое обследование, микроскопическое, бактериологическое, культуральное, молекулярно-генетическое исследования отделяемого УГТ с целью определения ДНК микроорганизмов при помощи ПЦР-РВ (с количественной оценкой).

Для выявления демографических, социальных и клинико-лабораторных особенностей течения ВЗНО мочеполового тракта в зависимости от концентрации *Mycoplasma genitalium* [133], больные были разделены на две группы: группу I составила 71 пациентка с наличием *Mycoplasma genitalium* в высокой (от 10^6 до 10^7 копии/мл) и средней (от 10^4 до 10^5 копии/мл) концентрациях, вторую (группа

II) - 26 больных с *Mycoplasma genitalium* в низкой (от 10^2 до 10^3 копии /мл) концентрации.

Анализ данных возрастных характеристик пациенток, вошедших в исследование, показал отсутствие статистических различий по возрасту, преобладающее большинство женщин обеих групп находились в возрасте от 18 до 25 лет (62/87,32% - группа I и 22/84,62% - группа II), что коррелирует с более высокой сексуальной активностью и, соответственно, большим риском заражения ИППП [129].

По уровню образования значимых различий между респондентками сравниваемых групп выявлено не было: одинаково часто пациентки имели высшее, среднее профессиональное и среднее образование. Необходимо отметить, что независимо от уровня образования и социального статуса, информированность об инфекционных заболеваниях УГТ, ИППП, способах их передачи и предупреждения инфицирования у всех респонденток была крайне низкой, что согласуется с рядом социологических исследований, показывающих заболеваемость ИППП в группах с различным социальным статусом и уровнем образования [26, 33, 80].

Была установлена достоверная разница по семейному положению. На момент включения в исследование статистически большее число респонденток первой группы не состояли в браке (49/69,01%)($p < 0,05$), тогда как в группе II в законных брачных отношениях находилось 17/65,38% больных.

Во многих отечественных и зарубежных работах отмечена связь между ВЗНО УГТ с возрастом начала половой жизни, количеством половых партнеров [101, 201]. Полученные в ходе исследования результаты не противоречат данной концепции. При изучении особенностей сексуального поведения установлено, что большинство женщин, как первой, так и второй группы вступили в половую жизнь в среднем $14,27 \pm 2,06$ лет и $13,56 \pm 1,2$ лет, соответственно.

Анализ результатов по количеству половых партнеров за последние 6 месяцев позволил выявить статистически значимые различия у пациенток сравниваемых групп. В группе женщин с ВЗНО мочеполового тракта,

ассоциированными с *Mycoplasma genitalium* в высокой и средней концентрациях, в достоверно большем количестве случаев (41/57,75%)($p<0,05$) отмечалось от 3-х до 5-ти партнеров, тогда как в группе II у 18/69,23% женщин был один-два партнера.

Данные сексуального анамнеза пациенток показали, что достоверно большее число исследуемых в группе I практиковали орогенитальные (65/91,55%)($p<0,05$) и аногенитальные контакты (50/70,42%)($p<0,05$), в сравнении с группой II (10/38,46% и 7/26,92%, соответственно). Респондентки первой группы так же статистически чаще имели незащищенные контакты (генитальные - 59/83,1%, орогенитальные - 47/66,2% и аногенитальные - 36/50,70%) ($p<0,05$).

Таким образом, у пациенток с ВЗНО УГТ, вызванными *Mycoplasma genitalium* в высоких и средних концентрациях, чаще отмечалась широкая практика незащищенных оро- и аногенитальных контактов, большее количество половых партнеров. Других различий по сексуальному анамнезу между группами выявлено не было.

На основании анализа данных об инфекционно-воспалительных заболеваниях УГТ в прошлом было отмечено, что инфекции, ассоциированные с УПМ, такие как бактериальный вагиноз (36/50,70%)($p<0,05$), неспецифический вагинит (17/23,94%)($p<0,05$), воспалительные заболевания УГТ, ассоциированные с уреаплазменно-микоплазменной инфекцией (36/50,70%)($p<0,05$), кандидозный вульвовагинит (40/56,34%), у респонденток группы I регистрировалась чаще по сравнению с женщинами группы II (6/23,08%, 3/11,54%, 5/19,23%, 8/30,77%, соответственно). Данные о наличии вирусных инфекций показали, что в группе пациенток с *M.genitalium* в высокой и средней концентрациях, генитальный герпес и папилломавирусная инфекция отмечались у достоверно большего числа женщин (25/35,21% и 48/67,61%, соответственно)($p<0,05$), чем в группе женщин с *M.genitalium* в низких концентрациях (4/15,38% и 6/23,08%, соответственно). Полученные результаты согласуются с выводами отечественных и зарубежных исследователей, относящих бактериальный вагиноз и вирусные инфекции к

факторам риска инфицирования возбудителями ИППП, в том числе *M. genitalium* [44, 78, 156].

Полученные результаты акушерско-гинекологического анамнеза показали, что ВЗОМТ в 1,8 раз чаще выявлялось в группе I (30/42,25%), чем в группе II (6/23,08%), патология шейки матки и бесплодие отмечались у статистически большего числа пациенток первой группы (42/59,15% и 6/8,45%)($p<0,05$), что согласуется с данными ряда научных работ о роли *M. genitalium* в нарушении репродуктивной функции [81, 118, 141, 152, 185].

Сравнительный анализ жалоб определил их достоверное преобладание у больных первой группы. При оценке субъективных симптомов было установлено, что статистически большее число пациенток ($p<0,05$) имели жалобы на обильные выделения из влагалища (64/90,14% случаев), желто-белого цвета (34/47,89%), с запахом (48/67,61% случаев), выраженный или умеренный зуд (43/60,56% случаев), жжение (25/35,21% случаев), дизурические расстройства (44/61,97%) и посткоитальные кровянистые выделения (11/15,49%). В то время как во второй группе, течение ВЗНО УГТ у преобладающего количества респонденток (18/69,23%) было асимптомным. Дизурические расстройства, выделения с неприятным запахом, зуд, жжение в области половых органов, кровянистые выделения после сексуальных контактов отмечались в 8/30,77%, 6/23,08% 5/19,23%, 2/7,69%, 2/7,69% случаях.

Анализ клинической симптоматики у женщин с ВЗНО УГТ, вызванными *M. genitalium* в высокой и средней концентрациях, показал, что выделения преимущественно обильные (40/56,34%) ($p<0,05$) и умеренные (27/38,03%), желто-белого цвета (34/47,89%) ($p<0,05$), с запахом (48/67,61%) ($p<0,05$), гомогенные (67/94,37%), у двоих регистрировались пенистые выделения и у такого же количества пациенток - с творожистыми включениями. У женщин с ВЗНО УГТ, вызванных *M. genitalium* в низкой концентрации, при осмотре в зеркалах отмечались преимущественно скудные выделения (16/61,54%), слизистого характера (8/30,77%), белого цвета (14/53,85%), без запаха (20/76,92%), гомогенные (26/100%). Следует отметить, что у больных в группе I

достоверно чаще при гинекологическом осмотре регистрировались клинические признаки воспаления в виде гиперемии и отежности слизистой вульвы (8/11,26%) ($p<0,05$), влагалища (32/45,07%) ($p<0,05$), несколько чаще эктоцервикса и/или наружного зева шейки матки (67/94,34%) и контактная кровоточивость при заборе материала из цервикального канала (34/47,89%)($p<0,05$) в сравнении с пациентками группы II.

Таким образом, полученные при осмотре в зеркалах клинические данные, свидетельствуют о более выраженной клинической симптоматике в нижних отделах УГТ при наличии высокой и средней концентраций *M.genitalium*.

По данным микроскопического исследования в группе женщин с высокой и средней бактериальной нагрузкой патогена была выявлена статистическая разница ($p<0,05$) по выраженности лейкоцитарной реакции воспалительных процессов по отношению ко второй группе больных.

Анализ результатов бактериоскопии мазков, окрашенных по Граму, из цервикального канала и влагалища, показал, что у преобладающего числа женщин группы I регистрировалось повышенное количество лейкоцитов (более 25 ПМЯЛ в поле зрения) (46/64,79% и 48/67,61%)($p<0,05$) с большим количеством эпителиальных клеток в мазках (52/73,24% и 50/70,42%)($p<0,05$) и обильной микробиотой (53/74,65% и 46/64,79%)($p<0,05$) в сравнении с респондентками группы II. Во второй группе в цервиксе и влагалище преимущественно отмечалась умеренная лейкоцитарная реакция (от 11 до 25 ПМЯЛ в поле зрения) (11/42,31% и 14/53,85%, соответственно), количество эпителиальных клеток и микробиоты определялось в умеренном количестве, у 10/38,46% и 12/46,15%, соответственно, исследуемых лабораторно воспаление отсутствовало. Статистически значимые отличия регистрировались по выраженности лейкоцитарной реакции и в уредре: у респонденток первой группы количество лейкоцитов более 25 в поле зрения встречалось достоверно чаще (29/40,85%) ($p<0,05$) по отношению к группе II (1/3,85%).

Полученные данные позволили сделать вывод о наличии корреляции между выраженностью лейкоцитарной реакции и концентрацией возбудителя.

Анализ результатов культурального и молекулярно-генетического исследований при помощи метода ПЦР-РВ иллюстрировали разнообразие спектра УПМ в диагностически значимых титрах у пациенток обеих групп. Однако, следует отметить, что в группе I достоверно чаще ($p < 0,05$) преобладали анаэробные бактерии (*Gardnerella vaginalis* – 29/40,85%, *Atopobium vaginae* – 23/32,39%) в ассоциации с аэробными микроорганизмами (*Enterobacteriaceae spp.* – 22/30,99%, *Streptococcus spp.* – 12/16,90%) и *Ureaplasma urealyticum* (22/30,99%), определяемых преимущественно в высоких диагностических титрах (от 10^6 до 10^8 ГЭ/мл). Тогда как во второй группе чаще наблюдалось сочетание условно-патогенных *Mycoplasma hominis* (10/38,46%) и *Ureaplasma parvum* (11/42,31%) с *Staphylococcus spp.* (12/46,15%) и несколько реже анаэробами (*Gardnerella vaginalis* – 7/26,92%, *Atopobium vaginae* – 7/26,92%) со средней бактериальной нагрузкой (от 10^4 до 10^5 ГЭ/мл). Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов об увеличении доли микст-инфекций УГТ [38, 51, 88, 110, 179].

Уравнение линейной регрессии $y = 0,4474x + 19,447$ ($R^2 = 0,2002$) показало достоверную среднюю прямую корреляционную связь между высокими, средними концентрациями *Mycoplasma genitalium* и высокими диагностическими титрами условно-патогенной микробиоты у пациенток первой группы.

Полученные результаты клинико-лабораторного обследования определили деление больных на терапевтические группы в зависимости от концентрации *Mycoplasma genitalium* и сопутствующей условно-патогенной микробиоты.

Пациентки группы I методом случайной выборки были разделены на две подгруппы - I(A) и I(B), сопоставимые по исходным показателям. В подгруппу I(A) (основная группа) вошло 33 женщины, которые согласно федеральным клиническим рекомендациям РОДВК для элиминации *Mycoplasma genitalium*, получали терапию препаратом джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+ нистатин (500 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 свече на ночь в течение 8 дней, активным в отношении диагностированной условно-патогенной микробиоты. После окончания приема

джозамицина, учитывая высокую концентрацию *Mycoplasma genitalium* и преобладание спектра аэробно-анаэробных микроорганизмов, с 11-го дня лечения дополнительно назначался моксифлоксацин по 400 мг х 1 раз в сутки - 5 дней.

Подгруппу I(B) (группа сравнения) составило 36 больных, в терапии которых применялся джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин (500 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 свече на ночь в течение 8 дней.

В группе II (n=25) также назначался джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин (500 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 свече на ночь в течение 8 дней.

На момент лечения и в течение месяца после его окончания всем пациенткам было рекомендовано использовать барьерные методы защиты при половых контактах. Анализ динамики жалоб, объективного осмотра и микроскопического исследования проводились после лечения и через 1 месяц после терапии, результаты культурального и молекулярно-генетического исследований анализировались спустя 30 дней после лечения.

В результате проведенного лечения в подгруппе I(A) достоверно увеличилось количество женщин, не предъявляющих жалоб на выделения, зуд, запах, дизурические расстройства и посткоитальные кровянистые выделения после терапии (27/81,82%)($p<0,05$) и через 1 месяц (30/90,91%)($p<0,05$). Подобная положительная динамика наблюдалась в группе II (23/92,00%)($p<0,05$) и (23/92,00%)($p<0,05$), соответственно. В подгруппе сравнения I(B) клинический эффект после лечения регистрировался у 29/80,55% женщин, а спустя 1 месяц - у 28/77,78% больных.

Динамика результатов гинекологического осмотра демонстрировала высокую клиническую эффективность терапии в подгруппе I(A) и второй группе, что проявлялось нормализацией выделений у подавляющего числа больных (30/90,91% и 23/92,00%, соответственно), достоверно уменьшились гиперемия и отек слизистой вульвы, влагалища, шейки матки и наружного отверстия уретры. Тогда как через месяц после лечения у 8/22,22% женщин подгруппы I(B)

сохранялись обильные выделения с гиперемией и отечностью слизистой влагалища и шейки матки. После окончания терапии отмечалась гиперемия слизистой влагалища и наружного зева шейки матки в 6,5 и 2,6 раз чаще по сравнению с показателями в подгруппе I(A), соответственно.

При оценке динамики показателей микроскопического исследования соскобов из урогенитального тракта у женщин подгруппы I(A) и группы II было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества женщин с явлениями цервицита, вагинита, уретрита. В подгруппе I(B) отмечалась достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика по отношению к показателям до лечения, однако цервицит и вагинит наблюдались чаще по отношению к пациентам подгруппы I(A).

Динамика показателей культурального и молекулярно-генетических исследований соответствовала результатам микроскопического метода.

Анализ результатов культурального исследования позволил констатировать высокую эффективность проводимого лечения в подгруппе I(A) и группе II, которая выражалась в отсутствии роста микроорганизмов в 93% и 92% соответственно, тогда как в подгруппе I(B) УПМ высеивались в 9,2 раза чаще.

В результате дифференцированной терапии была констатирована высокая эффективность лечения, которое способствовало снижению количества женщин с выделением ДНК условно-патогенных возбудителей. По результатам молекулярно-генетического исследования у абсолютного числа пациенток подгруппы I(A) отмечалось уменьшение частоты выявления в диагностически значимых титрах всех УПМ в сравнении с данными до лечения, что говорит о высокой эффективности терапии в отношении нормализации микробиоценоза. Объяснение данного результата на наш взгляд было обусловлено действием антибактериальных препаратов в отношении как абсолютного патогена, так и УПМ, обеспечивающее снижение активности инфекционных агентов, соответственно и воспалительных реакций, что в конечном итоге привело к нормализации показателей микробиоценоза.

В подгруппе I(B) после проведенной терапии у достоверно меньшего числа женщин снизился титр условных патогенов (*Gardnerella vaginalis* – 10/27,78%, *Atopobium vaginae* – 8/22,22%, *Streptococcus spp.* 3/8,33%, *Ureaplasma urealyticum* – 6/16,67%, *Mycoplasma hominis* – 4/11,11%, *Ureaplasma parvum* – 3/8,33%).

Во второй группе терапевтическая эффективность была идентична подгруппе I(A), что характеризовалось снижением или элиминацией УПМ у преобладающего числа больных (23/92,00%).

Результаты контрольного обследования на *Mycoplasma genitalium* показали высокую эффективность комбинированной терапии в отношении элиминации возбудителя в подгруппе I(A) (31/93,93%) и группе II (24/96,0%), тогда как в подгруппе I(B) короткий курс антибактериального лечения был менее эффективен, ДНК *Mycoplasma genitalium* определялась у 15/41,67% женщин через 1 месяц после проведенной терапии.

Таким образом, было показано, что детальное обследование пациенток до лечения позволило определить дифференцированную тактику ведения, а проведенные терапевтические мероприятия способствовали выраженной клинической и лабораторной эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у женщин с ВЗНО УГТ определяется высокий удельный вес ассоциации *Mycoplasma genitalium* с условно-патогенными микроорганизмами (97/100%), из них у 71/73,20% пациенток - в высоких диагностически значимых титрах.

2. Выявлены клинико-лабораторные особенности течения ВЗНО УГТ, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* в зависимости от концентрации возбудителя и условно-патогенной микробиоты. У женщин с высокой и средней концентрацией *Mycoplasma genitalium* регистрировалось преобладание жалоб на выделения из половых путей (64/90,14%), зуд (43/60,56%), запах (48/67,61%) и дизурические расстройства (44/61,97%). При микроскопическом исследовании у данной категории больных достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировался цервицит (46/64,79%), уретрит (29/40,85%) и вагинит (48/67,61%) с высокой лейкоцитарной реакцией. У пациенток с низкой концентрацией *Mycoplasma genitalium* жалобы отсутствовали в 18/69,23% случаев, клинические проявления характеризовались скудными выделениями (16/61,54%), при микроскопии цервицит (11/42,31%), уретрит (10/38,46%) и вагинит (14/53,85%) диагностировались преимущественно с умеренной лейкоцитарной реакцией.

3. Определены основные факторы риска развития ВЗНО УГТ, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* в средней и высокой концентрациях у женщин. По отношению к группе пациенток с низкими концентрациями патогена в первой группе отмечалось достоверно большее количество половых партнеров в течение 6 месяцев (41/57,75%)($p<0,05$), незащищенных генитальных (59/83,1%)($p<0,05$), аногенитальных (50/70,42%)($p<0,05$) и орогенитальных контактов (65/91,55%)($p<0,05$).

4. Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией *Mycoplasma genitalium* и количеством условно-патогенной микробиоты: при выявлении *Gardnerella vaginalis* (29/40,85%), *Atopobium vaginae* (23/32,39%), *Ureaplasma urealyticum* (22/30,99%), *Enterobacteriaceae* spp.

(22/30,99%), *Streptococcus spp.* (12/16,90%) в высоких диагностических значениях - *Mycoplasma genitalium* определялась в концентрации более 10^5 ГЕ/мл. При выявлении *Ureaplasma parvum* (11/42,31%), *Mycoplasma hominis* (10/38,46%), *Staphylococcus spp.* (12/46,15%) в низких диагностически значимых титрах - *Mycoplasma genitalium* определялась в концентрации менее 10^4 ГЕ/мл.

5. Применение комплексной антибактериальной терапии с последовательным назначением джозамицина в течение 10 дней и моксифлоксацина в течение 5 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатина длительностью 8 дней показало высокую клинико-лабораторную эффективность в подгруппе I(A) и группе II, что выражалось в устранении клинической симптоматики (30/90,91% и 23/92,0%), нормализации уровня условно-патогенной микробиоты (31/93,93% и 23/92,0%) и элиминации *Mycoplasma genitalium* в 31/93,93% и 24/96,0% случаев, соответственно. В подгруппе I(B) в результате назначения джозамицина в течение 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатина длительностью 8 дней определялось отсутствие клинических проявлений у 28/77,78% больных, нормализация уровня условно-патогенной микробиоты у 28/77,78% женщин и элиминация *Mycoplasma genitalium* – в 21/58,23% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие выраженной субъективной и клинической симптоматики воспалительных заболеваний нижних отделов урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста обуславливает необходимость обследования на наличие *Mycoplasma genitalium* с количественной оценкой ДНК возбудителя и сопутствующего микробиоценоза методом ПЦР в режиме «реального времени».

2. При определении *Mycoplasma genitalium* из отделяемого урогенитального тракта в высокой и средней концентрациях ($\geq 10^5$ ГЭ/мл) и условно-патогенной микробиоты в высоких диагностических титрах показано проведение комбинированной терапии с последовательным назначением препарата джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней, затем

моксифлоксацина 400 мг по 1 таблетке 1 раз в день 5 дней вместе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин по 1 свече на ночь 8 дней с 1-го дня лечения.

3. Выявление *Mycoplasma genitalium* из отделяемого уrogenитального тракта в низкой концентрации ($\leq 10^4$ ГЭ/мл) и условно-патогенной микробиоты в низких диагностически значимых титрах рекомендована терапия препаратом джозамицин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней в комплексе с вагинальными суппозиториями нифурател+нистатин по 1 свече на ночь 8 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петрова И. С. Состояние микробиома генитального тракта и полости рта у сексуально активных лиц // Тезисы научных работ VII Международного форума дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 19-21 марта 2014.- С. 106.

2. **Чернова, Н. И. Диагностика и лечение нарушений микробиома влагалища: все ли так просто? / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, И. С. Петрова // Consilium Medicum. - 2014. - № 4. – Т. 16 - С. 7-11.**

3. Петрова И. С. Тезисы научных работ XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 2015.- С.170-172.

4. **Чернова, Н. И. Пути повышения эффективности лечения наиболее распространенных бактериальных инфекций уrogenитального тракта / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, И. С. Петрова // Клиническая дерматология и венерология». - 2016. - № 3. – С. 38-42.**

5. Петрова И. С. Современная тактика ведения половых пар с воспалительными заболеваниями нижних отделов уrogenитального тракта, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* // Тезисы научных работ XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 2016. – С. 198-200.

6. Петрова И. С. Оптимизация диагностики и лечения воспалительных заболеваний нижних отделов уrogenитального тракта, ассоциированных с

Mycoplasma genitalium, у женщин репродуктивного возраста и их половых партнеров // Тезисы научных работ IX Международного форума дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 19-21 марта 2016. - С. 138-139.

7. Петрова И. С. Пути повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных *Mycoplasma genitalium*, у женщин репродуктивного возраста // Тезисы научных работ XXXX Итоговой научной конференции общества молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 2018. – С. 155-157.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

С	- cervix
HSV	- вирус простого герпеса
U	- urethra
V	- vagina
БВ	- бактериальный вагиноз
ВЗНО	- воспалительные заболевания нижних отделов
ВЗОМТ	- воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВПГ	- вирус простого герпеса
ВПЧ	- вирус папилломы человека
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗППП	- заболевания, передающиеся преимущественно половым путем
ИЛ	- интерлейкин
ИППП	- инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
КВВ	- кандидозный вульвовагинит
МАНК	- методы амплификации нуклеиновых кислот
МСМ	- мужчины, практикующие секс с мужчинами
НВ	- неспецифический вагинит
ПВИ	- папилломавирусная инфекция
ПМЯЛ	- полиморфноядерные лейкоциты
ППМ	- первая порция мочи
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РКС	- работники коммерческого секса
РОДВК	- Российское общество дерматовенерологов и косметологов
УГТ	- уrogenитальный тракт
УЗИ	- ультразвуковое исследование
УПБ	- условно-патогенная биота
УПМ	- условно-патогенные микроорганизмы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, А. Р. Роль микоплазменной инфекции в формировании характера и структуры воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы / А. Р. Абдрахманов, А. С. Петрова, З. Р. Садыкова, Р. М. Абдрахманов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. - № 9. – С. 15 – 18.
2. Абрамовских, О. С. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией / О. С. Абрамовских, К. А. Алехина, А. Ю. Савочкина // Вестник Челябинского государственного университета. - 2013. - № 7. – С. 46-47.
3. Айзятулов, Р. Ф. Клинические особенности смешанной инфекции мочеполовой сферы у женщин и комплексная терапия / Р. Ф. Айзятулов // Здоровье женщины. – Т. 96. - №10. - С. 140-142.
4. Акабышева, К. С. Женщины-работники секс-бизнеса: инфекции, передаваемые половым путем и факторы риска / К. С. Акышбаева, С. М. Нурушева, Ж. З. Трумова и др. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. - № 1. – С. 95 – 100.
5. Акабышева, К. С. Клинико-эпидемиологические факторы, определяющие распространенность и клиническое течение урогенитального трихомоноза у женщин / К. С. Акышбаева, С. М. Нурушева, Л. Т. Альметова // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6. - № 1. – С. 73 – 80.
6. Анисимова, Н. С. Оценка эффективности применения молекулярно-биологических методов диагностики инфекций, передающихся половым путем, в рамках периодических медицинских осмотров лиц декретированных профессий / Н.С. Анисимова, А.Е. Гущин, А.Б. Захарова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – Т. 65. - № 4. – С. 53-55.
7. Белова, А. В. Генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) в развитии осложнений беременности, родов и послеродового периода / А. В. Белова, О. Р.

Асцатурова, Л. С. Александров и др. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. - № 2. – С. 26 – 31.

8. Бенькович, А. С. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии / А. С. Бенькович, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева и др. // Дерматология, венерология и косметология. – 2008. - № 4. – С. 97 – 103.

9. Бондаренко, Г. М. Урогенитальный микоплазмоз: акцент на эффективность антибиотикотерапии / Г. М. Бондаренко, Т. В. Федорович // Дерматология и венерология. - 2013. – Т. 61. - № 3. - С. 45-50.

10. Бондаренко, Г. М. Урогенитальный микоплазмоз: особенности этиологии и эпидемиологии (обзор литературы) / Г. М. Бондаренко, Т. В. Федорович // Журнал дерматовенерологии и косметологии. - 2013. – Т. 30. - № 2. - С. 121-126.

11. Боровкова, Л. В. Современные методы диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем / Л. В. Боровкова, Е. В. Челнокова // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 11. - № 2. – С. 150-156.

12. Власова, М. А. Применение теста «Фемофлор-16» для оценки состояния биоценоза генитального тракта у женщин с воспалительными и пролиферативными заболеваниями шейки матки / М. А. Власова, О. В. Островская, Н. М. Ивахнишина и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. - № 61. – С. 90-95.

13. Воробьева, Н. Е. Элиминация возбудителя при этиотропной терапии урогенитальной хламидийной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.10 / Воробьева Надежда Евгеньевна. – Санкт-Петербург, 2007. - 24 с.

14. Геворкян, Л. С. Лечение хронической урогенитальной инфекции у женщин с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции / Л. С. Геворкян, В. С. Горин, О. Г. Богун и др. // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. - №6. - С. 841-848.

15. Губерницкая, С. В. Особенности распространения урогенитального хламидиоза и микоплазмоза у военнослужащих / С. В. Губерницкая // Экология человека. – 2013. - № 3. – С. 54-62.

16. Гуцин, А. Е. Алгоритм лабораторного обследования пациентов на наличие инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, методами полимеразно-цепной реакции и реакции транскрипционной амплификации / А. Е. Гуцин, П. Г. Рыжих, Г. А. Хайруллина и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. - Т. 14. - № 3. – С. 74-81.

17. Гуцин, А. Е. Амплисенс-мультипраймер ПЦР-тест для дифференциальной диагностики и эпидемиологического контроля за ИППП, вызванных *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* // Сборник научных трудов к 50-летию ЦНИИЭ Роспотребнадзора. – 2013. – С. 51-52.

18. Гуцин, А. Е. Изучение распространенности возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*) с помощью ПЦР в реальном времени в формате «МУЛЬТИПРАЙМ» / А. Е. Гуцин, П. Г. Рыжих, Ю. А. Савочкина и др. // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - № 4. – С. 90-93.

19. Гуцин, А. Е. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium* с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени / А. Е. Гуцин, О. А. Бурцев, П. Г. Рыжих и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - № 4.- С. 58—63.

20. Гуцин, А. Е. Самостоятельная этиологическая роль *Mycoplasma genitalium* в развитии уретрита у мужчин – результаты эпидемиологических и клинико-лабораторных исследований / А. Е. Гуцин, О. А. Бурцев, М. А. Гомберг и др. // Сборник научных трудов к 50-летию центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2013. – С. 47-48.

21. Гуцин, А. Е. Современный взгляд на проблемы диагностики и лечения моно- и микстинфекций, передаваемых половым путем // А. Е. Гуцин, В.

И. Кисина, Г. А. Хайруллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 85-93.

22. Данусевич, И. Н. Характеристика микробиоценоза генитального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями / И. Н. Данусевич, Е. И. Иванова, И. М. Михалевич // Acta Biomedica Scientifica. - 2017. – Т. 2. - № 5. – С. 15-20.

23. Демина, М. А. Медико-социальные аспекты эпидемиологии и профилактики заболеваний, передающихся половым путем, и ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.02.03 / Демина Мария Александровна. – М., 2011. - 5с.

24. Додова, Е. Г. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин / Е. Г. Додова, И. А. Аполихина, Е. А. Горбунова // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 6. - С. 129-135.

25. Дорошевич, В.В. Особенности течения беременности на фоне инфекций уrogenитального тракта, обусловленных *Mycoplasma genitalium* / В. В. Дорошевич, Н. Л. Андреева, Т. В. Руденкова и др. // ARS medica. – 2011. – Т. 50. - № 14. – С. 147.

26. Жильцова, Е. Е. Анализ здоровьесберегающего поведения женщин репродуктивного возраста / Е. Е. Жильцова // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2014. - № 3. – С. 102 – 108.

27. Зотова, М. А. Выявление генитальных микоплазм у женщин репродуктивного возраста / М. А. Зотова, С. С. Тихонова, А. И. Лебедева и др. // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – Т. 298. - № 7. – С. 50.

28. Иванова, Т. А. Выбор локуса для получения биологического материала при обследовании беременных на генитальные инфекции / Т. А. Иванова, А.Е. Гущин, А. В. Белова и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 3. – С. 98-101.

29. Исмаилов, Е. Н. Поведенческие факторы риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, среди молодых людей / Е. Н.

Исламов, Н. О. Цой, А. И. Баев и др. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2015. - С. 69-71.

30. Кисина, В. И. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем: проблемы сложившейся практики ведения больных в дерматовенерологических учреждениях Москвы / В. И. Кисина, А. Е. Гуцин, Г. Л. Колиева и др. // Клиническая дерматология и венерология. - 2013. - № 6. – С. 67-72.

31. Кондратьева, Ю. С. Эпидемиология урогенитальных инфекций у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой системы / Ю. С. Кондратьева, А. И. Неймарк // Бюллетень медицинской науки. – 2017. - № 1 – С. 79-84.

32. Костюк, С. А. Выявление генетических маркеров устойчивости к антибактериальным препаратам в клинических изолятах *Mycoplasma genitalium* / С. А. Костюк, Т. В. Руденкова. Н. А. Бадыгина и др. // Медицинский журнал. – 2013. – Т. 46. - № 4. – С. 76-79.

33. Красносельских, Т. В. Факторы риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, по данным учреждений венерологического профиля / Т. В. Красносельских, Н. Абдала // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2010. – № 3. – С. 48-51.

34. Кремлёва, Е. А. Характеристика уровня цитокинов и состояния микробиоценоза репродуктивного тракта у женщин с бесплодием / Е. А. Кремлёва, С. В. Черкасов и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. - № 3. – С. 11-14.

35. Кузнеченкова, Т. В. Анализ частоты встречаемости и особенностей клинической картины генитальной микроплазменной инфекции у женщин различных социальных групп / Т. В. Кузнеченкова, О. В. Лысенко, С. Н. Теплова // Вестник ЮУрГУ. – 2010. - № 6. – С. 69 – 72.

36. Кудрявцева, Л. В. Нормоценоз. Бактериальный вагиноз. Комплексная лабораторная диагностика бактериального вагиноза: современное состояние

проблемы / Л. В. Кудрявцева, Е. А. Гущин // Лабораторная служба. – 2013.- № 1. – С. 3-24.

37. Куприянов, П. Д. *Mycoplasma genitalium* как этиологический фактор возникновения уретритов у мужчин / П. Д. Куприянов, С. В. Юров // Сборник статей международной научно-практической конференции: в 4 частях. Научные преобразования в эпоху глобализации. – 2017. – С. 107-110.

38. Летяева, О. И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. ... док. мед. наук.: 14.01.10 / Летяева Ольга Ивановна. – М., 2014. - 31 с.

39. Липова, Е. В. Бактериальный вагиноз как дисбиотический синдром: пути решения проблемы / Е. В. Липова, А. Б. Яковлев, А. И. Пахомова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2016. - №1. – С. 59-67.

40. Лысенко, О. В. Распространенность воспалительных заболеваний мочеполовых органов, ассоциированных с генитальными микроплазмами. Эффективность лечения / О. В. Лысенко, Т. В. Кузнеченкова, В. А. Игликов и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. - № 2. – С. 83 – 88.

41. Мавров, Г. И. Альтернативный подход к этиотропному лечению инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза (обзор литературы и собственные исследования) / Г. И. Мавров, Л. И. Пиньковская, К. С. Орлова // Дерматология и венерология. – 2014. – Т. 66. - № 4. – С. 21-34.

42. Мавров, Г. И. Урогенитальный микоплазмоз: непростой выбор антибактериальной терапии (обзор литературы и собственные исследования) / Г. И. Мавров, Т. В. Федорович // Украинский журнал дерматологии и венерологии. – 2016. - Т. 60. - № 1. – С. 74-79.

43. Махова, Т. И. Оптимизация скрининга беременных на наличие инфекций, передаваемых половым путем с помощью мультиплексной ПЦР и метода двойного пулирования / Т. И. Махова, Т. А. Руменяцева, Е. Н. Головешкин // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. - Т. 23. - № 3. – С. 97–105.

44. Махова, Т. И. Частота выявления возбудителей ИППП у женщин при различных состояниях вагинальной микробиоты / Т. И. Махова, Е. А. Гуцин // Молекулярная диагностика. - 2017. - Т. 1. – С. 364-365.
45. Молочков, В. А. Генитальная папилломавирусная инфекция / В. А. Молочков, В. И. Киселёв, Ю. В. Молочкова. - Москва, 2015. – 126 с.
46. Молочков, В. А. Вильпрафен в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза / В.А. Молочков, А.Е. Гуцин, Е. В. Балюра // Сеченовский вестник. - 2013. - № 1 - С. 55-58.
47. Нурадилова, Д. С. Влияние урогенитальных микоплазм и уреаплазм на заболеваемость женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (обзор литературы) / Д. С. Нурадилова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. - № 3. – С. 1-4.
48. Нургалиева, Е. В. Микробиота женских половых органов при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий / Е.В. Нургалиева, А.О. Духин, А.Е. Гуцин // Вестник РУДН. – Москва. – 2016. – № 2. - С. 197-201.
49. Олина, А. А. Бактериальный вагиноз, *Atopobium vaginae* и неразвивающаяся беременность / А. А. Олина, Н. В. Буничева, Т. А. Метелева // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – С. 105-114.
50. Островская, О. В. Роль урогенитальных микоплазм в формировании репродуктивных патологий / О.В. Островская, М.А. Власова, О.В. Кожарская, С.В. Супрун // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. - № 65. – С. 71 – 76.
51. Пандырева, О. Н. Изучение распространенности возбудителя ИППП (*Mycoplasma genitalium*) с помощью ПЦР в реальном времени на территории Хабаровского края / О. Н. Пандырева, М. И. Аршинский, Т. Г. Бондаренко // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2014. - № 1. – С. 32-35.
52. Перламутров, Ю. Н. Сравнительная эффективность нифуратела и метронидазола в терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae* / Ю. Н. Перламутров, М. А. Гомберг, Н. И. Чернова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 22-25.

53. Пестрикова, Т. Ю. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015 – Т. 15. - № 4. – С. 23-28.

54. Пестрикова, Т. Ю. Чувствительность микробной флоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. Т. – 13. № 3. – С. 46-50.

55. Плахова, К. И. Клиническое значение генетической вариабельности генитальных микоплазм / К. И. Плахова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - № 2. – С. 76 – 83.

56. Померанцев, О. Н. Эффективность комплексной терапии урогенитальной хламидийной инфекции у больных репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.11 / Померанцев Олег Николаевич. – М., 2008. - 24 с.

57. Потатуркина-Нестерова, Н. И. Использование ПЦР в диагностике возбудителей воспалительных заболеваний репродуктивного тракта [Электронный ресурс] / Н. И. Потатуркина-Нестерова, И. С. Немова // Современные проблемы науки и образования. – Москва, 2013. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/pdf/2013/2/15.pdf> (дата обращения 14.06.2016).

58. Потатуркина-Нестерова, Н. И. Патогенный потенциал микоплазм, эпидемиологически ассоциированных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта / Н. И. Потатуркина-Нестерова, И. С. Немова, А. М. Магомедова и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 89 – 92.

59. Почерников Д. Г. Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах / Д. Г. Почерников, И. С. Галкина, Н. Т. Постовойтенко и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 2. – С. 37-41.

60. Протас, В.В. Характеристика методов определения инфекций бактериальной природы / В.В. Протас, Г.В. Болтикова // Материалы конференций КарГУ им. Е. А. Букетова. – 2016. – С. 209-216.

61. Радзинский, В. Е. Биоценоз влагалища при сверххранних преждевременных родах / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, В. Ф. Аракелян // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - № 4. - С. 90-94.

62. Рахматулина, М. Р. Современные подходы к терапии вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, с учетом антибактериальной резистентности инфекционных агентов / М. Р. Рахматулина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - №2. – С. 44-52.

63. Рахматулина, М. Р. Современные представления о генетической вариабельности генитальных микоплазм и их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы / М. Р. Рахматулина, С. В. Кириченко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - № 3. – С. 17-25.

64. Рахматулина, М. Р. Эффективность, безопасность и переносимость антимикробных препаратов в терапии ассоциированных урогенитальных инфекций / М. Р. Рахматулина // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 1. – С. 95 – 100.

65. Рищук, С. В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению / С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Н. А. Татарова // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. – 2015. - № 4. – С. 4-15.

66. Рищук, С. В. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар / С. В. Рищук, Н. А. Татарова, В. Е. Мирский и др. // Материалы научно-практической конференции с международным участием посвящённые 90-летию образования Витебского областного клинического кожно-венерологического диспансера «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии». – 2013. – С. 72-75.

67. Рищук, С. В. Особенности патогенеза урогенитальной микоплазменной инфекции / С. В. Рищук, И. О. Смирнова, В. Е. Мирский и др. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. - № 1. – С. 1 – 23.
68. Рищук, С. В. Проблемы диагностики урогенитальной микоплазменной инфекции / С. В. Рищук, В. Е. Мирский, И. Е. Афолина // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. - № 1. – С. 5-6.
69. Рищук, С. В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар / С. В. Рищук // Репродуктология. Терра Медика. – 2013. - № 3. – С. 5-11.
70. Руденкова, Т. В. Изучение устойчивости-чувствительности *Mycoplasma genitalium* к антибактериальным препаратам / Т. В. Руденкова, О. К. Кулага, С. А. Костюк и др. // Медицинский журнал. – 2013. - Т. 46. - № 4. – С. 93-95.
71. Руденкова, Т. В. Методика ПЦР- исследования в режиме реального времени для количественного анализа ДНК *Mycoplasma genitalium* и оценки перинатального инфицирования / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, О. К. Кулага // Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2012. - № 1. – С. 81-82.
72. Руденкова, Т. В. Микробиологические свойства и генетические особенности микоплазм / Т. В. Руденкова, В. В. Дорошевич, С. А. Костюк и др. // Медицинские новости. – 2011. - № 8. – С. 13-15.
73. Руденкова, Т. В. *Mycoplasma genitalium*: биологические особенности и возможности диагностики инфекций / Т. В. Руденкова // Лабораторная диагностика Восточной Европы. – 2016. – Т. 17. - № 1. – С. 53 – 63.
74. Румянцева, Т. А. Сравнение информативности исследования биологического материала, полученного из цервикального канала и влагалища, при обследовании небеременных пациентов на наличие генитальных инфекций / Т. А. Румянцева, Т. И. Долгова, Е. Н. Головешкина // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 10. - С. 86-90.
75. Рыжкова, О. С. Разработка и оценка диагностической микрочиповой панели для выявления возбудителей урогенитальных инфекций / О. С. Рыжкова,

Е. В. Шипицына, А.И. Анискина и др. //Молекулярная медицина. – 2014. - № 5. – С. 41 – 45.

76. Рыкова, О. В. Обследование на *Mycoplasma genitalium*: кому, когда и зачем. Рекомендации CDC 2015 / О. В. Рыкова // Лабораторная диагностика. – 2015. – № 7. - С. 62-65.

77. Савичева, А. М. Лечение инфекций, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium* / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Гинекология. – 2013. – Т. 15. № 2. – С. 51-54.

78. Симонова, Г.В. Диагностика ИППП у студентов северного государственного медицинского университета методом полимеразной цепной реакции / Г. В. Симонова, Т. А. Бажукова, О. Г. Малыгина // Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI Веке". – 2012. - Т. 14. - № 10. – С. 292-293.

79. Соловьев, А. М. Иммуноterapia в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта / А. М. Соловьев // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. - № 6. – С. 1-12.

80. Сырнева, Т. А. Современное состояние профилактической работы в кожно-венерологических учреждениях / Т.А. Сырнева, Н. П. Малишевская, М.А. Уфимцева // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. - № 2. - С. 11-15.

81. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Mycoplasma genitalium* [Электронный ресурс] / М. Р. Рахматулина, Е. В. Соколовский, И. О. Малова и [др.] // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2015. – 6 с. - Режим доступа: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-rolovym-putem/ (дата обращения 12.12.2017).

82. Федорович, Т. В. Этиологическая и патогенетическая терапия урогенитальной инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium* / Т. В. Федорович // Дерматология и венерология. - 2015. - Т. 68. - № 2. – С. 71-78.

83. Хайруллина, Г. А. Изучение распространенности штаммов *Mycoplasma genitalium*, устойчивых к макролидам в Москве / Г. А. Хайруллина, Т.

И. Махова, А. Е. Гуцин // Молекулярная диагностика. - 2017. - Т. 1. – С. 357-358.

84. Хворик, Д. В. Ассоциации урогениатльного хламидиоза с другими инфекциями, передаваемыми половым путем / Д. В. Хворик, Т. М. Романчук, Е. Ф. Романова // Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта: сб. науч. работ. – Гродно. – 2012. – С. 132-135.

85. Хилькевич, Л. Д. К вопросу о генитальных микоплазменных инфекциях / Л. Д. Хилькевич // Гинекология. – 2012. - № 1. - С. 128 – 132.

86. Хромова, С. С. Влияние терапии на состав микрофлоры при смешанной урогенитальной инфекции у мужчин / С. С. Хромова, Х. Б. Ахмедов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2015 - № 1. - С. 29 – 31.

87. Хрянин, А. А. Эпидемиология генитальной микоплазменной и хламидийной инфекций и дифференцированный подход к лечению [Электронный ресурс] / А.А. Хрянин, Н.Б. Куликова // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2012. - № 1. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-genitalnoy-mikoplazmennoy-i-hlamidiynoy-infektsiy-i-differentsirovannyy-podhod-k-lecheniyu> (дата обращения: 08.10.2017).

88. Шаталова, А. Ю. Анализ факторов риска и клинико-лабораторных особенностей воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста / А.Ю. Шаталова, М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. - № 1. – С. 43-48.

89. Шипицына, Е.В. *Mycoplasma genitalium* как возбудитель инфекций урогенитального тракта: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Е.В. Шипицына, А.М. Савичева, А.С. Бенькович, и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. - № 2. – С. 111 – 116.

90. Юрьев С. Ю. К вопросу о специфичности влияния *Mycoplasma genitalium* на течение беременности / С. Ю. Юрьев, В. И. Аббасова, Л. Л. Девятьярова // Гинекология. – 2012. - № 4. – С. 60 – 63.

91. Ahmadi, M. H., Prevalence of urogenital mycoplasmas in Iran and their effects on fertility potential: a systematic review and meta-analysis / M. H. Ahmadi, A. Mirsalehian [et al.] // Iran J. Public Health. – 2016. - Vol. 45. - № 4. – P. 409-422.
92. Ajani, T. A. The prevalence of, and risk factors for, mycoplasma genitalium infection among infertile women in Ibadan: A cross-sectional study / T. A. Ajani, T. O. Oluwasola, M. A. Ajani // Int. J. Reprod. Biomed (Yazd). – 2017. – Vol. 15. - № 10. – P. 613-618.
93. Alfarraj, D. A. Isolation of *Mycoplasma genitalium* from endocervical swabs of infertile women / D. A. Alfarraj, A. M. Somily // Saudi Med. J. – 2017. - Vol. 38. - № 5. – P. 549-552.
94. Anagrus, C. Treatment of *Mycoplasma genitalium* Observations from a Swedish STD clinic / C. Anagrus, B. Lore, J. S. Jensen // PLoS One. – 2013. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620223/> (date of the application 11.10.2017).
95. Andersen, B. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population / B. Andersen, I. Sokolowski, L. Ostergaard [et al.] // Sexually Transmitted Infections. – 2007. Vol. 83. - № 3. – P. 237–241.
96. Anderson, T. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance detection and clinical implications in a selected cohort in New Zealand / T. Anderson, E. Coughlan, A. Werno // J. Clin. Microbiol. – 2017. - Vol. 55.- №11. - P. 3242-3248.
97. Andersen, B. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population / B. Andersen, I. Sokolowski, L. Ostergaard [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2007. - Vol. 83. - № 3. – P.237-241.
98. Arraiz, R. *Mycoplasma genitalium* detection and correlation with clinical manifestations in population of the Zulia State, Venezuela / R. Arraiz, Ch. Colina, J. Marcucci [et al.] // Rev. Chilena Infectol. – 2008. - Vol. 25. - № 4. – P.256-261.
99. Ashshi, A. M. Prevalence of 7 sexually transmitted organisms by multiplex real-time PCR in fallopian tube specimens collected from Saudi women with and

without ectopic pregnancy / A. M. Ashshi, S. A. Batwa, S. Y. Kutbi [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2015. – Vol. 15. P. 569.

100. Averbach, S. H. *Mycoplasma genitalium* and preterm delivery at an urban community health center/ S. H. Averbach, M. R. Hacker, T. Yiu [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2013. – Vol. 123. - P.54–57.

101. Associations between early first sexual intercourse and later sexual and reproductive outcomes: a systematic review of population-based data / W. Heywood [et al.] // Archives of sexual behavior. - 2015. - Vol. 44 (3). - P. 531–569.

102. Bacterial load in daily urine samples of patients infected with *Mycoplasma genitalium*, mutation analysis, and response to treatment [Electronic resource] / M. Gosse, S. Nordbo, B. Pukstad// Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. – 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088277/pdf/IDOG2016-8382469.pdf> (date of the application 24.11.2017).

103. Baczynska, A. Morphology of human fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* - *in vitro* organ culture study / A. Baczynska, P. Funch, J. Fedder // Hum. Reprod. - 2007. – Vol. 22. – P. 968–979.

104. Birger, R. Should we screen for the sexually-transmitted infection *Mycoplasma genitalium*? Evidence synthesis using a transmission-dynamic model / R. Birger, J. Saunders, C. Estcourt [et al.] // Sci Rep. – 2017. - Vol. 23. - № 1. – P. 161-168.

105. Bissessor, M. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens / M. Bissessor, S.N Tabrizi., J. Twin [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2015. - Vol.60. - №8. – P.1228-1236.

106. Bjartling, C. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service / C. Bjartling, S. Osser, K. Persson // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2012. – Vol. 206. - № 6. – P. 476–484.

107. Brotman, R. M. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital

infection / R. M. Brotman, M. A. Klebanoff, T. R. Nansel [et al.] // J. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 202. – P.1907–1915.

108. Braam, J.F. Multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Europe / J.F.Braam, L. van Dommelen, C.J. Henquet [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2017. – Vol.6. - № 9. - P.1565-1567.

109. Bradshaw, C. S. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy / C.S. Bradshaw, M.Y. Chen, C.K. Fairley // PLoS ONE. - 2008. - Vol. 3. - № 11. - P. 3618.

110. Campos, G. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* in urogenital tract of Brazilian women / G. Campos, T. Lobao, N. Selis [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2015. – Vol.15. – P. 2-8.

111. Cazanave, C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen / C. Cazanave, L. Manhart, C. Bebear // Med. Mal. Infect. - 2012. – Vol. 42. – P. 381-392.

112. Carlsen, K. *Mycoplasma genitalium* PCR: does freezing of specimens affect sensitivity? / K. Carlsen, J. Jensen // J. Clin. Microbiol. – 2010. - Vol. 48. - №10. – P. 3624-3627.

113. Chrisment, D. Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* in France / D. Chrisment, A. Charron, C. Cazanave [et al.] // Jour. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. - №11. – P. 2598-2601.

114. Cox, C. *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis / C. Cox, A. P. Watt, J. P. McKenna [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. - Vol. 35 - №3. – P. 481-487.

115. Daley, G. M. *Mycoplasma genitalium*: a review [Electronic resource] / G. M. Daley, D. B. Russell, S. N. Tabrizi // International Journal of STD and AIDS. – 2014. – URL: <http://std.sagepub.com/content/early/2013/12/16/0956462413515196> (date of the application 23.11.2017).

116. Das, K. *Mycoplasma genitalium* promotes epithelial crossing and peripheral blood mononuclear cell infection by HIV-1 / K. Das, G. De la Garza, E.

Siwak [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 23. - P.31–38.

117. Dehon, P. M. Histological evidence of chronic *Mycoplasma genitalium*-induced cervicitis in HIV-infected women: a retrospective cohort study / P. M. Dehon, M. E. Hagensee, K. J. Sutton [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 213. - P. 1828–1835.

118. Dehon, P. M. *Mycoplasma genitalium* infection is associated with microscopic signs of cervical inflammation in liquid cytology specimens / P. M. Dehon, C. L. McGowin // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – P. 2398–2405.

119. Dehon, P. M. The immunopathogenesis of *Mycoplasma genitalium* infections in women: a narrative review / P. M. Dehon, C. L. McGowin // Sex. Transm. Dis. - 2017. – Vol. 44. - № 7. – P. 428-432.

120. Di Paola, M. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk human papillomavirus infection / M. Di Paola, C. Sani, A. Clemente // Sci Rep. – 2017. - Vol.7. -№1. – P.100 - 106.

121. Edouard, S. *Mycoplasma genitalium*, an agent of reemerging sexually transmitted infections / S. Edouard, H. Tissot-Dupont, G. Dubourg [et al.] // APMIS – 2017. - Vol. 125. - № 10. – P. 916-920.

122. Esber, A. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: a systematic review and meta-analysis / A. Esber, R. Vicetti Miguel [et al.] // J. Infect. Dis. – 2015. - Vol. 212. - №1. – P. 8-17.

123. Falk, L. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women / L. Falk, M. Enger, J. S. Jensen // J. Antimicrob. Chemother. – 2015. Vol. 70. - № 11. - P. 3134–3140.

124. Filardo, S. Diversity of cervical microbiota in asymptomatic *Chlamydia trachomatis* genital infection: a pilot study / S. Filardo, M. Di Pietro [et al.] // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2017. – Vol. 7. – P. 1- 8.

125. Francis, S. Prevalence of rectal *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium* in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005–2006 / S. Francis, C. Kent, J. Klausner // Sex. Transm. Dis. – 2008. - Vol. 35. - №9. – P. 797-800.

126. Gaydos, C. *Mycoplasma genitalium* as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics / C. Gaydos, N. Maldeis, A. Hardick // Sex. Transm. Dis. – 2009. – Vol. 36. - № 10. – P. 598-606.

127. Gesink, D. C. *Mycoplasma genitalium* in Toronto, Ont: estimates of prevalence and macrolide resistance / D. C. Gesink, C.S. Racey, C. Seah // Can. Fam. Physician. – 2016. – Vol.62. - № 2. – P.96-101.

128. Gesink, D. C. *Mycoplasma genitalium* presence, resistance and epidemiology in Greenland / D. C. Gesink, G. Mulvad, R. Montgomery-Andersen [et al.] // Int. J. Circumpolar. Health. 2012. – Vol. 71. - P.1–8.

129. Getman, D. *Mycoplasma genitalium* prevalence, coinfection, and macrolide antibiotic resistance frequency in a multicenter clinical study cohort in the united states / D. Getman, A. Jiang, M. O'Donnell // J. Clin. Microbiol. – 2016. - Vol. 54. — №9. - P. 2278 - 2283.

130. Gomih-Alakija, A. Clinical characteristics associated with *Mycoplasma genitalium* among female sex workers in Nairobi, Kenya / A. Gomih-Alakija, J. Ting, N. [et al.] // Mugo Journal of Clinical Microbiology. – 2014. – Vol. 52. - № 10. - P. 3660–3666.

131. Gratrix, J. Prevalence and antibiotic resistance of *Mycoplasma genitalium* among STI clinic attendees in Western Canada: a cross-sectional analysis / J. Gratrix, S. Plitt, L. Turnbull [et al.] // BMJ - 2017. – Vol. 7. - № 7.- P. 163.

132. Grzesko, J. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in fertile and infertile women / J. Grzesko, M. Elias, B. Maczynska // Fertil. Steril. – 2009. - Vol. 91. - P. 2376–2380.

133. Guschin, A. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin / A. Guschin, P. Ryzhikh, T. Rumyantseva // BMC Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15. – Article 40.

134. Haggerty, C.L. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic

inflammatory disease / C.L. Haggerty, P.A. Totten, S.G. Astete [et al] // Sex. Transm. Infect. – 2008. - Vol. 84. - P.338–342.

135. Hancock, E. B. Comprehensive assessment of sociodemographic and behavioral risk factors for *Mycoplasma genitalium* infection in women / E. B. Hancock, L.E. Manhart, S. J. Nelson et al] // Sex. Transm. Dis. – 2010. - Vol. 37. - № 12.- P. 777-783.

136. Hitti, J. Correlates of cervical *Mycoplasma genitalium* and risk of preterm birth among Peruvian women / J. Hitti, P. Garcia, P. Totten [et al] // Sex. Transm. Dis. - 2010. – Vol. 37. - P. 81–85.

137. Horner, P. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis / P. Horner, D. Taylor-Robinson // Sex. Transm. Infect. – 2011. - Vol. 87. - № 1.- P. 38-40.

138. Horner, P. *Mycoplasma genitalium* Infection in Men [Electronic resource] / P. Horner, D. Martin // J. Infect. Dis. – 2017. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838074> (date of the application 12.09.2017).

139. Horner, P. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1 g! / P. Horner, K. Blee, E. Adams // Curr. Opin. Infect. Dis. 2014. – Vol. 27. - № 1. – P. 68–74.

140. Huppert, J. S. *Mycoplasma genitalium* detected by transcription-mediated amplification is associated with *Chlamydia trachomatis* in adolescent women / J. S. Huppert, J. E. Mortensen, J. L. Reed [et al] // Sex. Transm. Dis. – 2008. Vol. 35. – P. 250–254.

141. Jensen, J. S. European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections / J. Jensen, M. Cusini, M. Gomberg [et al.] // Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2016. - Vol. 30. - № 10. - P. 1650 – 1656.

142. Jensen, J. S. Management of *Mycoplasma genitalium* infections – can we hit a moving target? / J. S. Jensen, C. Bradshaw // BMC Infect. Dis. – 2015. –Vol. 15. P. 343.

143. Jensen, A. *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* among students in northern Norway / A. Jensen, C. Kleveland,

A. Moghaddam [et al.] // Jour. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2013. - Vol. 27. - № 1. - P. 91 – 96.

144. Jernberg, E. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study / E. Jernberg, A. Moghaddam, H. Moi // Int. J. STD. AIDS. – 2008. - Vol. 19. - № 10. – P. 676–679.

145. Johnston-MacAnanny, E. B. Chronic endometritis is common in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann // Fertil Steril. - Vol. 93. - № 2. – P. 437-441.

146. Kenny, G. E. Genital mycoplasmas: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma species* / G. E. Kenny // Principles and practice of infectious diseases, 2010. – P. 2491–2493.

147. Kim, S. J. Effects of infections with five sexually transmitted pathogens on sperm quality / S. J. Kim, D. J. Paik, J. S. Lee // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2017. - Vol. 44. - № 4. - P. 207 – 213.

148. Koumans, E. H. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health / E. H. Koumans, M. Sternberg, C. Bruce [et al.] // Sex. Transm. Dis. - 2007. – Vol. 34. – P. 864–869.

149. Lallemand, A. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting HIV counselling institutions in North-Rhine-Westphalia, Germany (STI-HIT study) / A. Lallemand, V. Bremer, K. Jansen // Sex. Transm. Infect. – 2015. - Vol. 91. - № 2. - P. 150.

150. Li, C. Risk factors for ectopic pregnancy: a multicenter case-control study / C. Li, W. H. Zhao, Q. Zhu // BMC Pregnancy Childbirth. - 2015. – Vol.15. – P. 187.

151. Lillis, R. A. Utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* in women / R. A. Lillis, M. J. Nsuami, L. Myers [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2011. - Vol. 49. - № 5. - P. 1990–1992.

152. Lis, R. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis / R. Lis, A. Rowhani-Rahbar, L. Manhart // Clin. Infect. Dis. - 2015. - Vol. 61. - № 3. - P. 418-426.

153. Lefebvre, M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and relationship with symptoms among adults attending a sexual health centre / M. Lefebvre, J. Couterut, S. Gibaud [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2017. - Vol.97 - №4. - P. 543-545.

154. Le Roux, M. Quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Mycoplasma genitalium* infection in south african men with and without symptoms of urethritis / M. Le Roux, A. Hoosen // Sex Transm. Dis. – 2017. - Vol. 44. - № 1. - P. 17-20.

155. Le Roy, C. French prospective clinical evaluation of the Aptima *Mycoplasma genitalium* CE-IVD assay and macrolide resistance detection using three distinct assays / C. Le Roy, S. Pereyre, N. Henin / J. Clin. Microbiol. – 2017. - Vol. 55 - № 11. - P. 3194-3200.

156. Lokken, E. Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of *Mycoplasma genitalium* / E. Lokken, J. Balkus // Am. J. Epidemiol. – 2017. – Vol.186. - №2. – P. 194-201.

157. Ma, L. Extensive variation and rapid shift of the MG192 sequence in *Mycoplasma genitalium* strains from patients with chronic infection / L. Ma, M. Mancuso, J.A. Williams [et al.] // Infect. Immun. – 2014. – Vol. 82. – P. 1326–1334.

158. Manhart, L. High *Mycoplasma genitalium* organism burden is associated with shedding of HIV-1 DNA from the cervix / L. Manhart, S. Mostad, J. Baeten [et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. - Vol. 197. - P.733-736.

159. Manhart, L. *Mycoplasma genitalium*: should we treat and how? / L. Manhart, J. Broad, M. Golden // Clinical. Infectious Diseases. - 2011. – Vol. 53. - №3. - P.129-142.

160. Manhart, L. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial / L. Manhart, C. Gillespie, M. Lowens [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2013. – Vol. 56. – P. 934–944.

161. Manhart, L. *Mycoplasma genitalium*: an emergent sexually transmitted disease? / L. Manhart // Infectious Disease Clinics of North America. - 2013. – Vol. 27. - № 4. – P. 779–792.

162. Mascarenhas, M. N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M. N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // PLoS Med. – 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271957> (date of the application 13.09.2017).

163. Mavedzenge, S. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis / S. Mavedzenge, H. Weiss // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 611-620.

164. Mavedzenge, S. The association between *Mycoplasma genitalium* and HIV-1 acquisition in African women / S. Mavedzenge, B. Van Der Pol, H. Weiss [et al.] // AIDS. – 2012. – Vol. 26. – P. 617-624.

165. Mavedzenge, S. *Mycoplasma genitalium* is associated with increased genital HIV type 1 RNA in Zimbabwean women / S. Mavedzenge, E. Muller, D. Lewis [et al.] // J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 211.- P. 1388-1398.

166. McGowin, C. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of sexually transmitted disease in women [Electronic resource] / C. McGowin, C. Anderson-Smits // PLoS Pathog. – 2011. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102684/> (date of the application 27.11.2017).

167. McGowin, C. *Mycoplasma genitalium* infection activates cellular host defense and inflammation pathways in a 3-dimensional human endocervical epithelial cell model / C. McGowin, A. Radtke, K. Abraham [et al.] // J. Infect. Dis. – 2013. - Vol. 207. - №12. - P. 1857-1868.

168. McGowin, C. *Mycoplasma genitalium* rapidly disseminates to the upper reproductive tracts and knees of female mice following vaginal inoculation / C. McGowin, R.A. Spagnuolo, R.B. Pyles // Infect. Immun. – 2010. – Vol. 78. – P. 726–736.

169. McGowin, C. Persistent *Mycoplasma genitalium* infection of human endocervical epithelial cells elicits chronic inflammatory cytokine secretion / C. McGowin, R. Annan, A. Quayle [et al.] // Infect. Immun. – 2012. - Vol. 80. - №11. - P. 3842-3849.

170. McGowin, C. The unique microbiology and molecular pathogenesis of *Mycoplasma genitalium* / C. McGowin, P. Totten // J. Infect. Dis. – 2017. - Vol. 216. - №2. - P. 382-388.

171. Mena L. A. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men / L. A. Mena, T. F. Mroczkowski, M. Nsuami // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48. - № 12. - P. 1649–1654.

172. Mo, X. Prevalence and correlates of *Mycoplasma genitalium* infection among prostatitis patients in Shanghai, China [Electronic resource] / X. Mo, C. Zhu, J. Gan [et al.] // Sex Health. – 2017. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27372963/> (date of the application 27.11.2017).

173. Mobley, V.L. *Mycoplasma genitalium* infection in women attending a sexually transmitted infection clinic: diagnostic specimen type, coinfections, and predictors / V.L. Mobley, M.M. Hobbs, K. Lau, B.S. Weinbaum [et al.] // Sex. Transm. Dis. - 2012. - Vol. 39. - № 9. – P. 706-709.

174. Moi, H. *Mycoplasma genitalium* in women with lower genital tract inflammation / H. Moi, N. Reinton, A. Moghaddam // Sex. Transm. Infect. – 2009. - Vol. 85. - № 1. – P. 10-14.

175. Munson, E. Clinical laboratory assessments for *Mycoplasma genitalium* in a high-prevalence sexually-transmitted infection community reveal epidemiologic dichotomies with *Trichomonas vaginalis* / E. Munson, K. Munson, R. Schell // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2017. - Vol. 15. - № 2. – P. 133-145.

176. Munson, E. Clinical laboratory assessments of *Mycoplasma genitalium* Transcription-Mediated Amplification Using Primary Female Urogenital Specimens / E. Munson, H. Bykowski, K. L. Munson // J. Clin. Microbiol. – 2016. - Vol. 54. - № 2. – P. 432-438.

177. Munson, E. Molecular diagnostics update for the emerging (if not already widespread) sexually transmitted infection agent *Mycoplasma genitalium*: just about ready for prime time // J. Clin. Microbiol. – 2017. - Vol. 55. - № 10. – P. 2894-2902.

178. Nijhuis, R. H. High levels of macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* warrant antibiotic susceptibility-guided treatment / R. H. Nijhuis, T. T. Severs, D. S. Van der Vegt // J. Antimicrob. Chemother. - 2015. -70. Vol. 9. – P. 2515–2518.

179. Oakeshott, P. Is *Mycoplasma genitalium* in women the “new chlamydia?” A community-based prospective cohort study / P. Oakeshott, A. Aghaizu, P. Hay // Clin. Infect. Dis. – 2010. - Vol. 51. - № 10. – P. 1160-1116.

180. Oliphant, J. Cervicitis: limited clinical utility for the detection of *Mycoplasma genitalium* in a cross-sectional study of women attending a New Zealand sexual health clinic / J. Oliphant, S. Azariah // Sexual Health. - 2013. – Vol. 10. – P. 263–267.

181. Olsen, B. Population-based assessment of *Mycoplasma genitalium* in Vietnam—low prevalence among married women of reproductive age in a rural area / B. Olsen, P. Lan, C. Stalsby Lundborg [et al.] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. - Vol. 23. - № 5. – P. 533-537.

182. Ona, S. *Mycoplasma genitalium*: an overlooked sexually transmitted pathogen in women? / S. Ona, R. Molina, K. Diouf // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. - 2016. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860244/#B15> (date of the application 10.11.2017).

183. Paulsen, L. Prevalence of *M.genitalium* and *U.urealyticum* in urine tested for *C. rachomatis* / L. Paulsen, M. Dahl, D. Skaare [et al.] // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2016. - Vol. 136. - №2. – P. 121-125.

184. Paz-Bailey, G. High rates of STD and sexual risk behaviors among Garífunas in Honduras / G. Paz-Bailey, S. Morales-Miranda, J. Jacobson [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2009. - Vol. 51. - № 1. – P. 26-34.

185. Pereyre, S. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases / S. Pereyre,

C. Laurier Nadalie, C. Bebear // Clin. Microbiol. Infect. – 2017. - Vol. 23. - № 2. – P. 1221-1227.

186. Polatti, F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and Nifuratel / F. Polatti // Current Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 7. – P. 36-40.

187. Powell, A. Recurrent vulvovaginitis / A.M. Powell, P. Nyirjesy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2014. – Vol. 7. – P. 967-976.

188. Quentin, R. Microbiologic basis of diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease / R. Quentin, R. Verdon // Journal de gynecologie obstetrique et biologie de la reproduction. – 2012. – Vol. 41. - № 8. - P. 850–863.

189. Rajkumari, N. Association of *Mycoplasma genitalium* with infertility in North Indian women / N. Rajkumari, H. Kaur, A. Roy [et al.] // Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS. – 2015. - Vol. 36. - № 2. – P. 144-148.

190. Reinton, N. Anatomic distribution of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* infections in men who have sex with men / N. Reinton, H. Moi, A. Olsen [et al.] // Sex. Health. – 2013. - Vol. 10. - № 3. – P. 199-203.

191. Ross, J. *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic patients: implications for screening / J. Ross, L. Brown, P. Saunders // Sexually Transmitted Infections. - 2009. – Vol. 85. - № 6. - P. 436–437.

192. Samra, Z. Direct simultaneous detection of 6 sexually transmitted pathogens from clinical specimens by multiplex polymerase chain reaction and auto-capillary electrophoresis / Z. Samra, S. Rosenberg, L. Madar-Shapiro // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 17–21.

193. Schwebke, J. R. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens - a randomized clinical trial / J. R. Schwebke, A. Rompalo, S. Taylor [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52. – P. 163–170.

194. Sethi, S. *Mycoplasma genitalium*: an emerging sexually transmitted pathogen / S. Sethi, G. Singh, P. Samanta [et al.] // Indian J. Med. Res. – 2012. - Vol. 136. - № 6. – P. 942-955.

195. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K. A. Workowski, G. A. Bolan // Morbidity and mortality weekly report. – 2015. – Vol. 64. - № 3. – P. 1-137.
196. Shimada, Y. Macrolide resistance-associated 23S rRNA mutation in *Mycoplasma genitalium*, Japan / Y. Shimada, T. Deguchi, K. Nakane [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. № 6. – P. 1148–1150.
197. Shipitsyna, E. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* in five cities in Russia and Estonia [Electronic resource] / E. Shipitsyna, T. Rumyantseva, D. Golparian [et al.] // PLoS One. – 2017. - URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175763> (date of the application 11.10.2017).
198. Simms, I. Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and pelvic inflammatory disease / I. Simms, K. Eastick, H. Mallinson // Sex. Transm. Infect. — 2009. — Vol. 79. — P. 154 - 156.
199. Sonnenberg, P. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3) / P. Sonnenberg, C.A. Ison, S. Clifton [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2015. - Vol. 44. - № 6. – P. 1982-1994.
200. Swift, B. E. The effect of age, ethnicity, and level of education on fertility awareness and duration of infertility / B. E. Swift, K. E. Liu // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2014. – Vol. 36. – P. 990–996.
201. Sexual debut before the age of 14 leads to poorer psychosocial health and risky behaviour in later life / A. A. Kastbom [et al.] // Acta Paediatrica. - 2015. - Vol. 104. - № 1. - P. 91–100.
202. Taylor-Robinson, D. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease / D. Taylor-Robinson, H. Jensen [et al.] // Int. J. STD AIDS - 2012. – Vol. 23. - P. 18–24.
203. Taylor-Robinson, D. *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly / D. Taylor-Robinson, J. Jensen // Clin. Microbiol. Rev. - 2011. – Vol. 24.- № 3. - P. 498–514.

204. Thurman, A. *Mycoplasma genitalium* symptoms, concordance and treatment in high-risk sexual dyads / A. Thurman, O. Musatovova, S. Perdue [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2015. - Vol. 21. - № 3. - P. 177-183.

205. Trembizki, E. High levels of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* in Queensland, Australia / E. Trembizki, C. Buckley, C. Bletchly // J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 66. - № 10. - P. 1451-1453.

206. Togni, G. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? / G. Togni, V. Battini, A. Bulgheroni, et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 2490- 2492.

207. Tosheva-Daskalova, K. Multiplex PCR detection of problematic pathogens of clinically heterogeneous bacterial vaginosis in Bulgarian women / K. Tosheva-Daskalova, T. V. Strateva, I. G. Mitov [et al.] // Turkish journal of medical sciences. – 2017. - Vol. 5. – P. 1492-1499.

208. Trent, M. Clinical and sexual risk correlates of *Mycoplasma genitalium* in urban pregnant and non-pregnant young women: cross-sectional outcomes using the baseline data from the Women's BioHealth Study [Electronic resource] / M. Trent, J. S. Coleman, J. Perin [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2017. – URL: <https://sti.bmj.com/content/early/2017/03/29/sextrans-2017-053367.long> (date of the application 25.08.2017).

209. Twin, J. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis / J. Twin, J. S. Jensen, C. S. Bradshaw [et al.] // PLoS One. – 2012. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3331984/> (date of the application 11.02.2016).

210. Unemo, M. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium* / M. Unemo, J. S. Jensen // Nat. Rev. Urol. – 2017. – Vol. 14. - № 3. - P. 139–152.

211. Unemo, M. Five-day azithromycin treatment regimen for *Mycoplasma genitalium* infection also effectively eradicates chlamydia trachomatis / M. Unemo, K. M. Endre, H. Moi // Acta. Derm. Venereol. – 2015. - Vol. 95. - № 6. - P. 730–732.

212. Vandepitte, J. Association between *Mycoplasma genitalium* infection and HIV acquisition among female sex workers in Uganda: evidence from a nested case-control study / J. Vandepitte, H. Weiss, J. Bukonya [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2014. – Vol. 90.- P. 545-549.

213. Walker, J. The difference in determinants of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* in a sample of young Australian women [Electronic resource] / J. Walker, C. Fairley, C. Bradshaw [et al.] // BMC Infect Dis. – 2011. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038161/> (date of the application 24.08.2016).

214. Weinstein, S. A review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of *Mycoplasma genitalium* / S. Weinstein, B. Stiles // Sex Health. – 2011. – Vol. 8. - № 2. - P. 143–158.

215. Wiesenfeld, H. C. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen / H. C. Wiesenfeld, L. E. Manhart // J. Infect. Dis. – 2017. - Vol. 216. - № 2. - P. 389 - 395.

216. Wiesenfeld, H. C. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / H. C. Wiesenfeld, S. L. Hillier, L. A. Meyn [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120. – P. 37–43.

217. Wang, H. An epidemiological study on vaginitis in 6,150 women of reproductive age in Shanghai / H. Wang, Z. Huang, Z. Wu // New Microbiology. - 2017. – Vol. 2. – P.113-118.

218. Wood, G. Experimental infection of pig-tailed macaques (*Macacca nemestrina*) with *Mycoplasma genitalium* [Electronic resource] / G. Wood, D. Patton, P. Cummings [et al.] // Infect. Immun. – 2017. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278179/> (date of the application 10.06.2016).

219. Xiang, Z. Risk factors for *Mycoplasma genitalium* infection among female sex workers: a cross-sectional study in two cities in southwest China [Electronic resource] / Z. Xiang, Y. Yin, M. Shi [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532228/> (date of the application 10.10.2017).

220. Zarei, O. *Mycoplasma genitalium* and cancer: a brief review / O. Zarei, S. Rezania, A. Mousavi // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2013. – Vol. 14. - № 6. – P. 3425-3428.