

На правах рукописи

УДК 616.6 - 022: 579. 8871- 092.9

Мешков Валерий Васильевич

**«Клинико-микробиологическая характеристика
воспалительного процесса нижних мочевых путей,
ассоциированного с *Ureaplasma urealyticum* у женщин
(клинико-экспериментальное исследование).**

14.00.40 – урология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2004

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте
урологии МЗ РФ и 47 ГКУБ г. Москвы

Научный руководитель:

доктор медицинских наук К.И.Забиров

Научный консультант:

доктор медицинских наук В.И.Кирпатовский

Официальные оппоненты:

Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., - Е.Б.Мазо
Профессор, д.м.н. - А.В.Зайцев

Ведущее учреждение:

**Российская медицинская академия последипломного
образования.**

Защита состоится

« 14 » декабря 2004 года в 14 часов

на заседании Диссертационного совета Д 208.056.01 при НИИ
урологии МЗ РФ (105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д.51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ урологии
МЗ РФ по адресу: Москва, ул. 3-я Парковая, д.51.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2004 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 208. 056. 01

При НИИ урологии МЗ РФ, доктор медицинских наук

Т.С.Перепанова

ВВЕДЕНИЕ.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

В последние годы неуклонно возрастает интерес исследователей к роли генитальных микоплазм в развитии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у лиц обоего пола [Calleri L.F., et al., 2000; Srugo I., et al., 2003; Varela J.A., et al., 2003].

По данным различных авторов, число выявлений *Ureaplasma urealyticum* коррелирует с такими заболеваниями мочевых и половых органов у женщин, как уретрит, цистит, цервицит, сальпингит, эндометрит и хориоамнионит [Башмакова М.А., 1991; Савичева А.М., и соавт., 1996; Лоран О.Б., и соавт., 1997; Cassel G.H. et al., 1993; Calleri L.F., 2000].

В ряде научных исследований имеются указания на то, что *Ureaplasma urealyticum* реализует свои патогенные свойства при сочетании с другими патогенными/условно-патогенными микроорганизмами [Moreno, 1993; Erbelding E.J. et al., 1998; Zvulunov A., et al., 2000; Varela J.A., et al., 2003]. Наряду с этим, существуют работы, посвященные изучению клинического значения биовар-принадлежности *Ureaplasma urealyticum*, результаты которых зачастую являются диаметрально противоположными [Безруков В.М. и соавт., 1998; Donders G.G. et al., 2000; Gamova N.A., Goncharova S.A. 2003].

Проведенные различными авторами экспериментальные исследования так и не дали окончательного ответа на вопрос о роли *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительного

процесса органов мочевыделительной системы [Taylor-Robinson D., 1979, 1998].

По данным А.М.Савичевой и соавт. (1996), А.Е.Гущина и соавт. (1998), А.С.Анкирской (1999), D. Taylor-Robinson (1998), частое обнаружение *Ureaplasma urealyticum* у практически здоровых лиц затрудняет решение вопроса об их значении в развитии воспалительных процессов мочеполовых органов, что определяет актуальность проведения дальнейших научных исследований в данном направлении.

Цель исследования: разработать алгоритм диагностических и терапевтических мероприятий при воспалительных заболеваниях нижних мочевых путей, ассоциированных с *Ureaplasma urealyticum* у женщин.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и массивность диссеминации *Ureaplasma urealyticum* в органах мочевыделительной системы у женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей.

2. Изучить клинико-микробиологические и морфологические особенности воспалительного процесса нижних мочевых путей у женщин в зависимости от принадлежности *Ureaplasma urealyticum* к различным биоварам (Parvo или T 960).

3. Разработать экспериментальную модель патогенеза воспалительного процесса в органах мочевыделительной системы при использовании *Ureaplasma urealyticum*, относящихся к различным биоварам (Parvo или T 960).

4. Разработать алгоритм ведения женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей, ассоциированными с *Ureaplasma urealyticum*.

Научная новизна.

Установлена статистически значимая разница в частоте выделения *Ureaplasma urealyticum* у женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей по сравнению с группой сравнения –69,1% и 59,4% соответственно. У 33,7% пациенток с воспалительными процессами в мочеполовых органах обнаружена ассоциация *Ureaplasma urealyticum* с патогенными (*T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*) и у 43,7% с условно-патогенными (*E. coli*, *Proteus spp*, *Staphylococcus spp*, *S. faecalis*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, *Mobiluncus*) микроорганизмами.

В результате комплексного клинического и морфологического обследования у 78,3% пациенток с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей выявлено наличие воспалительного процесса в половых органах, что делает целесообразным выбор комплексного подхода к обследованию и лечению женщин.

Установлено, что характер клинико-морфологических проявлений воспалительного процесса в органах мочеполовой системы женщин зависит от принадлежности *Ureaplasma urealyticum* к определенному биовару (Parvo или T960), а также от массивности диссеминации возбудителя.

Создана экспериментальная модель уреаплазменной инфекции на животных (крысы), при использовании *Ureaplasma urealyticum* различных биоваров (авторское свидетельство N4215 от 16 июня 2000 года).

Практическая значимость.

Обоснована целесообразность выполнения комплексного обследования пациенток с воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы с привлечением смежных

специалистов - гинекологов, дерматовенерологов. Показана необходимость применения культурального метода идентификации *Ureaplasma urealyticum* с обязательным количественным определением возбудителя.

Разработан алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при обнаружении *Ureaplasma urealyticum* в мочевых и/или половых органах женщин, с различным количественным содержанием возбудителя.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Воспалительные заболевания нижних мочевых путей у женщин в 69,1% наблюдений обусловлены *Ureaplasma urealyticum*, из которых 75% относятся к биовару Parvo, 10% - к биовару T960.

В подавляющем числе наблюдений *Ureaplasma urealyticum* сочеталась с патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

2. Сочетанные воспалительные изменения мочевых путей и половых органов у 78,3% пациенток диктуют необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению женщин.

3. Клинико-морфологическая картина воспалительного процесса нижних мочевых путей у женщин коррелирует с биоварами *Ureaplasma urealyticum* (Parvo; T-960) и массивностью диссеминации возбудителя.

4. В эксперименте на животных (беспородные крысы) показана возможность индуцирования воспалительной реакции, морфологические особенности которой зависят от методики инфицирования и принадлежности *Ureaplasma urealyticum* к определенному биовару (Parvo или T960).

Внедрение результатов диссертации в практику.

Результаты диссертации внедрены в работу урологического отделения 70 ГКБ г.Москвы и городской поликлиники № 18 ВАО г.Москвы.

В Российском авторском обществе зарегистрирована научная разработка «Экспериментальное моделирование на крысах воспалительного процесса половых и мочевых органов с применением культуры *Ureaplasma urealyticum*», (авторское свидетельство N4215 от 16 июня 2000 года).

Связь с планом НИР НИИ урологии МЗ РФ.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) НИИ урологии МЗ РФ, N гос. Регистрации 01.200.200270 а также в соответствии с планом НИР Межведомственного научного совета по Уронефрологии (№24) и проблемной комиссии 24.04 РАМН и МЗ РФ.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены на VII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в 2000 году.

Диссертационная работа апробирована на заседании координационного совета N 1 НИИ урологии МЗ РФ (Москва, 04 июня 2003 года).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2-х глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 79 отечественных и 99 зарубежных авторов.

Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Характеристика экспериментального и клинического материала.

Для проведения эксперимента были использованы 120 белых беспородных крыс. В ходе экспериментального исследования использовали штаммы *Ureaplasma urealyticum*, выделенные из клинического материала уретры и цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей и половых органов.

Для морфологического исследования производили забор ткани уретры, мочевого пузыря, почек, матки, семенных пузырьков, полученных в ходе эксперимента на крысах.

В основу работы положены результаты обследования 157 женщины, в возрасте от 17 до 43 лет, которые были разделены на две группы. Основная (I) группа представлена 120 пациентками с наличием жалоб, указывающих на наличие заболеваний нижних мочевых путей. II группу составили 37 практически здоровых женщин, возраст которых соответствовал пациенткам основной группы.

Клинический раздел работы выполнен на базе НИИ урологии МЗ РФ, Клинической урологической больницы N 47, ГУ "ЦНИКВИ МЗ РФ".

Обследование больных включало сбор анамнеза, осмотр наружных мочеполовых органов женщин, бимануальную пальпацию, бимануальное гинекологическое исследование.

Осуществляли исследование мочи и клинического материала уретры, цервикального канала, влагалища и анальной области для идентификации патогенных (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*) и условно-патогенных микроорганизмов с количественной оценкой последних.

Выделение генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*) с их количественной оценкой и определением чувствительности к антибиотикам осуществляли с помощью тест-системы DUO (Sanofi, Франция). Определение биоваропринадлежности *Ureaplasma urealyticum* (Parvo и T 960) проводили с помощью ПЦР – диагностики (НИИ ФХМ МЗ РФ). Для идентификации *Chlamydia trachomatis* использовали полимеразную цепную реакцию – ПЦР («Литек», Москва) и выделение хламидий в культуре клеток. Выявление *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* (микроскопическое и культуральное исследования) осуществляли в соответствии с Приказом Минздрава СССР № 936 от 12.07.85. «Об унификации лабораторных методов исследования в диагностике гонореи и трихомониаза». Для диагностики бактериального вагиноза (БВ) использовали критерии Amsell (1984): оценка pH вагинального отделяемого, амино-теста с 10% КОН, микроскопическое изучение вагинального отделяемого (идентификация *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, «ключевых» клеток).

Уретроцистоскопию и получение ткани мочевого пузыря проводили с помощью цистоскопа и биопсийных щипцов (Storz). Ультрасонографические исследования (надлонное и промежностное сканирование) выполнялись на ультразвуковом аппарате Philips Sonodiagnost 360 с применением конвексного датчика (рабочая частота 3.5 МГц).

Для статистической обработки полученных данных использовался Персональный компьютер IBM с применением специальной программы обработки и детерминационного анализа результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Экспериментальное исследование.

Моделирование уреоплазменной инфекции в эксперименте выполнено на 120 белых беспородных крысах.

Задачами экспериментального раздела работы явилось:

1) изучение возможности индуцирования мочевого инфекции у крыс при различных методиках инфицирования животных биоварами (Parvo и T 960) и с различным количественным содержанием *Ureaplasma urealyticum*;

2) определение роли *Ureaplasma urealyticum* в генезе мочевого камней;

3) изучение роли половых контактов в передаче и развитии мочевого инфекции уреоплазменной этиологии.

Экспериментальное исследование состояло из двух частей:

- внутривульварное введение культуры *Ureaplasma urealyticum* с предварительным перерастяжением мочевого пузыря избыточным количеством вводимой жидкости;

- инфицирование преддверия влагалища крыс-самок культурой *Ureaplasma urealyticum* одного из двух биоваров (Parvo или T960), в титре $10^3 - 10^6$ ЦОЕ/мл с дальнейшим содержанием их со здоровыми самцами (табл. 1;2).

Таблица 1.

Результаты микробиологического исследования мочи (смыва из мочевого пузыря) экспериментальных животных.

Характер экспериментального моделирования	3-и сутки		7-е сутки		14-е сутки		30-е сутки	
	Метод диагностики U.urealyticum							
	ПЦР	посев	ПЦР	посев	ПЦР	Посев	ПЦР	посев
Внутрипузырное введение культуры Ureaplasma Urealyticum T-960 (n-30)	+	T-960	+	T-960	+	T-960	+	T-960
Parvo (n-30)	+	Parvo	+	Parvo	+	Parvo	+	Parvo

Таблица 2.

Микробиологическое исследование мочи самок крыс.

Характер экспериментального моделирования	Исследуемый материал и метод идентификации U.urealyticum	
	14-е сутки	30-е сутки
Инфицирование преддверия влагалища крыс – самок U. Urealyticum (T-960 10 ⁶ ЦОЕ/мл)	Самки (n-6)	Самки (n-6)
	Моча (посев) U.Urealyticum (T-960)	Моча (посев) U.urealyticum (T-960)
Инфицирование предверия влагалища крыс - Самок U. Urealyticum (Parvo 10 ⁶ ЦОЕ/мл)	Самки (n-6)	Самки (n-6)
	Моча (посев) U.urealyticum (Parvo)	Моча (посев) U.urealyticum (Parvo)
Контрольная группа (n-12)	Роста микрофлоры не выявлено	

Проведенное экспериментальное исследование позволило установить, что сроки возникновения и выраженность воспалительной реакции, развивающейся при моделировании уреоплазменной инфекции имеет ряд особенностей в зависимости от использованной методики инфицирования и принадлежности *Ureaplasma urealyticum* к определенному биовару: Parvo или T960. Морфологическими исследованиями показано, что альтерация, являющаяся инициальным моментом любой этиологической формы воспаления, проявляется двумя взаимосвязанными друг с другом вариантами: гидропической дистрофией и колликвационным некрозом. Данное обстоятельство позволяет предположить, что *Ureaplasma urealyticum* реализует свое патогенное действие через мембранную патологию, т.к. именно нестабильность клеточных мембран ведет с одной стороны к образованию внутриклеточных вакуолей, а с другой стороны способствует активации гидролаз с последующим увеличением объема вакуолей и развитию колликвационного некроза (рис. 1;2;3).

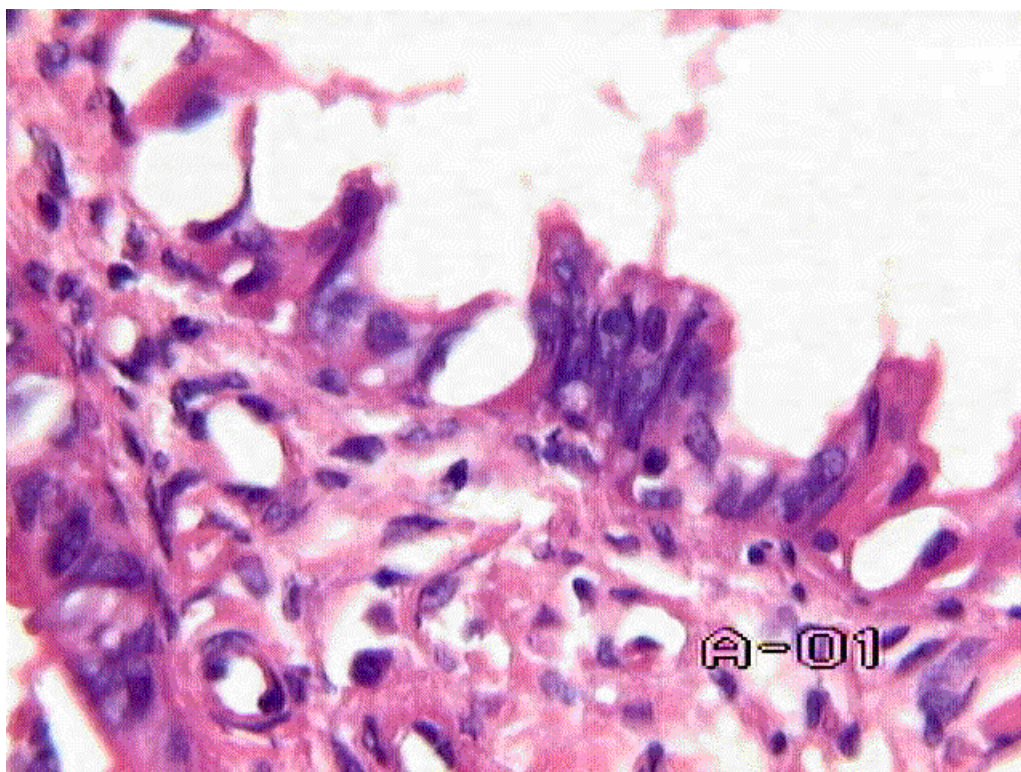


рис.1. Гидропическая дистрофия эпителиоцитов слизистой оболочки мочевого пузыря крыс. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

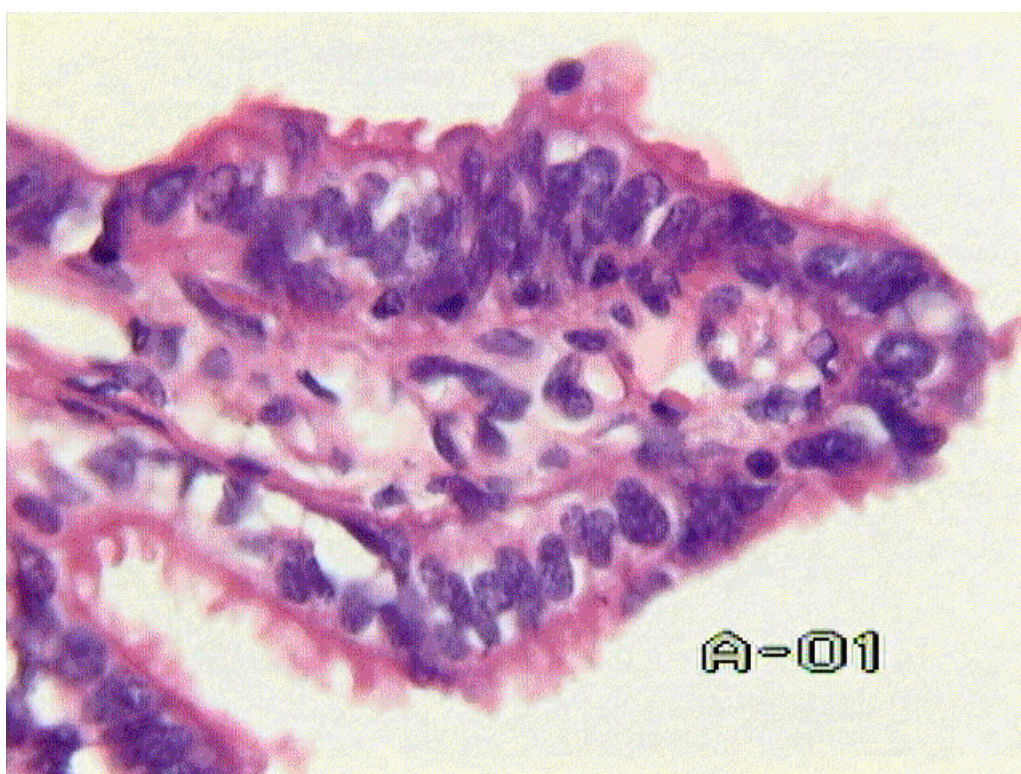


рис. 2. Воспалительные тельца в слизистой оболочке мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

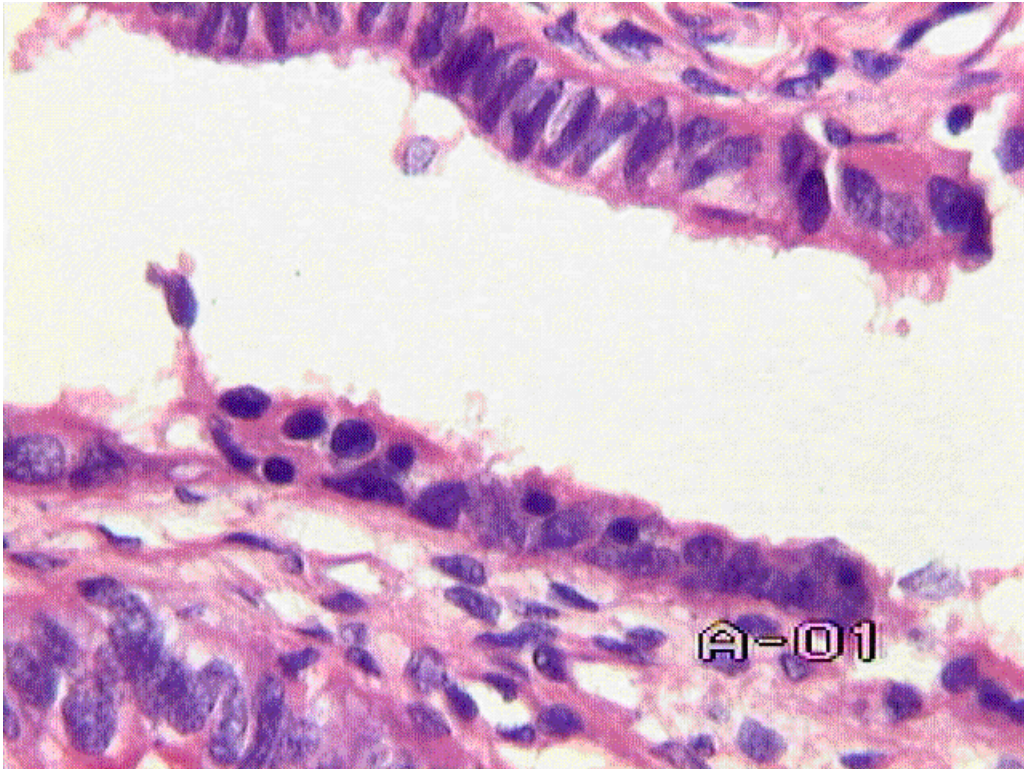


Рис. 3. Гидропическая дистрофия и фокальный коагивационный некроз Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

Экссудативная реакция при уреоплазменной инфекции характеризовалась очень незначительным количеством полиморфноядерных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате, в связи с чем, по видимому, резорбция некротических масс происходила в несколько замедленном темпе. При инфицировании *Ureaplasma urealyticum* биовара Parvo воспалительный инфильтрат носил более агрессивный характер, по сравнению с биоваром T960 (табл.3).

Кроме этого, полученные результаты экспериментального исследования позволили высказать предположение, что уреоплазменная инфекция является своеобразным проводником, способствующим колонизации мочеполовых органов условно-патогенными микроорганизмами (эндогенными и экзогенными) и реализации патогенных свойств последних.

Таблица 3.
Клеточные формы при инфекционном процессе в зависимости от
биоварпринадлежности *U.urealyticum*

Срок	Биовар U.u.*	Клеточные формы (в % от общего числа клеток)					
		ПЯЛ*	ЛИМФ*	МАКРОФ*	ПЛ.КЛ.*	ПОЛИБЛ*	ФИБРОБЛ*
3 сутки	Parvo	35,8±0,3	15,3±1,7	21,4±2,5	18,2±2,5	7,6±0,3	1,7±0,5
	T-960	32,7±2,7	12,6±3,1	23,8±0,2	19,8±0,9	9,2±0,7	1,9±0,3
7 сутки	Parvo	16,8±2,7	18,2±0,4	25,8±0,6	26,1±0,7	9,4±0,4	3,7±0,4
	T-960	15,3±0,9	16,9±2,8	28,9±1,7	29,3±0,2	7,1±0,6	2,5±1,7
14 сутки	Parvo	5,4±0,1	28,2±2,9	24,1±0,3	21,4±0,8	5,5±0,5	15,4±0,4
	T-960	5,2±0,9	25,8±0,3	25,6±0,8	22,5±0,5	5,8±3,1	15,1±0,3
30 сутки	Parvo	4,1±0,4	31,9±0,2	22,7±0,8	19,0±0,7	6,3±0,4	16,0±0,9
	T-960	4,3±0,8	31,7±2,1	23,2±0,4	19,4±0,5	5,1±0,3	16,3±0,4

* 1. Сокращения: U.u. - *U.urealyticum*; ПЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты; ЛИМФ. - лимфоциты; МАКРОФ.- макрофаги; ПЛ.КЛ.- плазматические клетки; ПОЛИБЛ. - полибласты; ФИБРОБЛ. - фибробласты.

При анализе результатов экспериментальной части исследования установлено, что *Ureaplasma urealyticum* играет определенную роль в патогенезе воспалительных процессов мочевых и половых органов подопытных животных (крыс-самок). Степень выраженности этих процессов, а так же ряд морфологических особенностей зависят от биоварпринадлежности *Ureaplasma urealyticum*, механизма инфицирования и в меньшей степени – от массивности диссеминации возбудителя. Развитие воспалительного процесса в мочевом пузыре сопряжено с возникновением дополнительных предпосылок: нарушение и/или ослабление межклеточных контактов между поверхностно расположенными эпителиальными

клетками, что в свою очередь благоприятствует адгезии возбудителя, его микроколонизированию и способствует проникновению внутрь эпителия. Камнеобразование в мочевом пузыре подопытных животных нами не установлено.

Клиническое исследование.

Клиническая часть исследования представлена основной (I) (120 пациенток) и контрольной (II) группой (37 практически здоровых женщин). Исследуемые группы составили пациентки в возрасте от 22 лет до 27 лет 36,7% и 40,0% соответственно ($p < 0,06$), т.е. находились в возрасте наибольшей половой активности.

Результаты анализа анамнестических данных показали, что раннее начало половой жизни выявлено у 48 (40%) и 7 (18,8%) пациенток I и II групп, соответственно.

Число половых партнеров более 3-х в течение жизни отмечено - у 69 (57,5%) пациенток I группы, в то время как во второй группе их число составляло всего лишь 6 (16,2%) (табл. 4).

Таблица 4.
Анамнестические данные пациенток основной
и контрольной групп *

Анализируемые Признаки	1 группа (n-120)		2 группа (n-37)	
	абс.	%	абс.	%
Раннее начало половой жизни (до 17 лет)	48	40	7	18,9
Частая смена половых партнеров в течение жизни до 3 и более	69	57,5	6	16,2
Число беременностей (до 2-х и более)	72	60	32	86,5
Число родов (до 2-х)	41	34,1	22	59,4
Число медицинских аборт до 2-х и более	16	34,2	5	13,5
Нарушение личной гигиены и гигиены половой жизни	79	65,8	14	37,8

* - $p < 0,0007$ (статистически достоверно)

Наличие в анамнезе указаний на ИППП (гонорея, трихомониаз, хламидиоз) были у 48 (40%) пациенток основной группы.

У 32 (26,4%) женщин в анамнезе имелись указания на воспалительные заболевания матки, яичников, маточных труб. Учитывая литературные данные о роли *Ureaplasma urealyticum* в генезе циститов, уретритов, этот вопрос был изучен отдельно (табл. 5).

Таблица 5.
Жалобы и анамнез заболеваний мочевых и половых органов у пациенток основной группы.

Показатели	Число больных (n-120)	
	абс.	%
Дизурия	78	65
Цистит:		
- 1 эпизод в жизни	32	26,7
- рецидивирующий цистит	19	15,8
длительность заболевания:		
До 1 года	10	52,6
До 2 лет	6	34,8
До 3 лет	3	15,7
перенесенные ИППП: в анамнезе	48	40
нарушение менструального цикла	9	7,5
Диспареуния	18	15
вагинальный кандидоз	23	19
бактериальный вагиноз	25	20,8
воспаление матки и/или ее придатков	31	25,8
эктопия шейки матки	28	23,3

Установлено, что из 120 пациенток основной группы единственный эпизод цистита в анамнезе отмечен у 32 (26,7%), рецидивирующий цистит – у 18 (15,8%), при этом длительность заболевания составляла у 10 из 19 (52,6%) – 1 год, у 6 (34,8%) – до 2-х лет, у 3 (15,7%) – до 3 лет.

У 78 (65%) обследованных пациенток основной группы имелись жалобы на дизурию, у 48 (30,9%) пациенток имелись указания на имевшие место ИППП и другие урогенитальные инфекции (бактериальный вагиноз, урогенитальный кандидоз), а у 31 (25,8%) пациентки - воспалительные гинекологические заболевания, что может создавать благоприятные условия для реализации патогенных свойств различных микроорганизмов, в том числе *U.urealyticum*.

Инвазия микроорганизмов является лишь одним из условий развития воспалительного процесса, т.к. эпителий мочевого пузыря вырабатывает мукополисахаридную субстанцию, являющуюся антиадгезивным фактором.

Этот процесс является гормональнозависимым: эстрогены контролируют синтез мукополисахарида, а прогестерон его выделение эпителиальными клетками.

При анализе полученных данных установлено: наличие дисфункции яичников у 8 (6,6%); 18 (14,9 %) пациенток отмечали во время менструации наличие дизурии. Значительно чаще у пациенток основной группы по сравнению с группой сравнения имелось большое число аборт и преждевременного прерывания беременности: 34,2% и 13,5% соответственно.

В развитии воспалительного процесса в мочевом пузыре у женщин важное значение, имеет половая активность. Так, у большинства пациенток первой группы начало заболевания

пришлось на период половой зрелости и высокой половой активности.

Особенности топографо-анатомических взаимоотношений наружного отверстия уретры и наружных половых органов, создают благоприятные условия при coitus для ретроградного транспорта микроорганизмов в мочевые пути женщины.

Ретроградному проникновению инфекции в мочевой пузырь способствуют различные инструментальные вмешательства, ведущие к повреждению защитного мукополисахаридного слоя на слизистой оболочке мочевого пузыря. В нашем случае обострение хронического цистита было отмечено у 2 из 60 пациенток основной группы спустя 3 суток после инструментального обследования.

У пациенток основной (I) группы, для микробиологической оценки спектра возбудителей воспалительного процесса нами было проведено исследование средней порции мочи, клинического материала уретры, цервикального канала и влагалища.

При этом: *Ureaplasma urealyticum* обнаружена у 83 (69,1%) женщин из них в 94,1% наблюдений - титре $>10^4$ ЦОЕ/мл. У 69 (57,5%) пациенток *Ureaplasma urealyticum* обнаружена в уретре и цервикальном канале, у 9 (7,5%) - только в клиническом материале уретры и у 11 (9,1%) - только в клиническом материале цервикального канала.

В большинстве наблюдений - у 28 (33,8%) пациенток основной группы *Ureaplasma urealyticum* сочеталась с 3-мя и более патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами: *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *M.hominis*, *G.vaginalis*); у 17 (20,5%) - в ассоциации с *C.albicans*; у

23 (27,7%) – с условно-патогенной микрофлорой: (*E.coli*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus spp.* - 10^3 - 10^6 КОЕ/лм; *S.epidermidis* 10^3 - 10^5 КОЕ/мл; *E.coli* 10^3 - 10^6 КОЕ/мл). Полученные данные согласуются с точкой зрения исследователей о том, что клиническое значение имеет массивность диссеминации *Ureaplasma urealyticum* и ассоциация возбудителя с другими инфекционными агентами [Савичева А.М. и соавт., 1996].

При сравнительном микробиологическом обследовании 37 практически здоровых женщин группы сравнения (2), *Ureaplasma urealyticum* обнаружена у 22 (59,4%) обследованных: в титре $>10^4$ ЦОЕ/мл – у 17 (77,3%), в титре $< 10^4$ ЦОЕ/мл – у 5 (22,7%) и у 16 (40,0%) женщин *Ureaplasma urealyticum* не обнаружена.

Сочетание *Ureaplasma urealyticum* с *C.trachomatis* констатировано у 3 (8,1%) пациенток.

Наличие сочетания *Ureaplasma urealyticum* и условно-патогенных микроорганизмов (*E.coli*, *S.epidermidis*, *S.saprofiticus*, *Candida spp.* в титре 10^3 - 10^5 КОЕ/мл) имело место у 31 (87,5%) обследованной.

Для уточнения характера и степени распространенности воспалительного процесса мочевых органов у 60 пациенток основной группы, у которых обнаружена *Ureaplasma urealyticum*, проведено уретроцистоскопическое исследование.

При этом выявлены макроскопические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря (и уретры) у 45 (72,3%) из 60 обследованных женщин. У 18 (31,3%) из 45 женщин процесс носил тотальный характер, у 27 (60,0%) пациенток признаки воспалительного процесса локализовались в области шейки мочевого пузыря и/или мочепузырного треугольника с переходом на слизистую оболочку уретры и носили обратимый характер.

Тотальная гиперемия регистрировалась - у 15 (33,3%) из 45, мелкоочечная – у 30 (66,7%), рыхлость и повышенная кровоточивость слизистой оболочки мочевого пузыря - у 25 (55,8%) пациенток.

У 26 (57,8%) из 45 пациенток диагностированы псевдополипозные образования, имеющие фестончатый рисунок.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, выполненное 60 пациенткам с диагностированной *Ureaplasma urealyticum*, выявило следующие изменения: признаки хронического цистита – у 30 (50,0%); обострения хронического цистита – у 2 (3,3%); воспалительного процесса в матке и/или придатках – у 24 (40,0%); миома матки – у 12 (20,0%), спаечный процесс органов малого таза – у 8 (13,3%).

В связи с наличием литературных данных о зависимости клинических проявлений урогенитальных заболеваний и принадлежностью *Ureaplasma urealyticum* к определенному биовару (Parvo или T960) было проведено специальное исследование, в результате которого установлено, что из 60 выделенных штаммов *Ureaplasma urealyticum* - 45 (75,0%) штаммов (выделенных как из мочевых, так и половых органов женщин) относились к биовару Parvo, 6 (10,0%) – к биовару T960, в 6 (10,0%) наблюдениях обнаружено сочетание биоваров, в 3 (5,0%) наблюдениях биоварпринадлежность штаммов *Ureaplasma urealyticum* не установлена.

При оценке клинических и анамнестических данных у пациенток основной группы в зависимости от биоварпринадлежности *Ureaplasma urealyticum* установлено: - при наличии *Ureaplasma urealyticum* биовара Parvo, в титре $>10^4$ ЦОЕ/мл и при сочетании биовара Parvo и T960, возраст женщин

составлял от 22-32 лет; ранее начало половой жизни (до 18 лет); большое число половых партнеров (до 10) в течение жизни; более 3-х беременностей, родов и абортов; эндометриты, сальпингоофориты, дисфункция яичников, эктопия шейки матки, цистит, полип уретры. У всех пациенток *Ureaplasma urealyticum* сочетались с патогенными (*C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами (*E.coli*, *St.epidermidis*, *Candida*). В 50,0% наблюдений с сочетанием биоваров *Ureaplasma urealyticum* обнаружены клинико-лабораторные признаки бактериального вагиноза.

При наличии *Ureaplasma urealyticum* биовара Т 960 в титре $>10^4$ ЦОЕ/мл биовара Т960, установлено: возраст в среднем составлял 22-27 лет, ранее начало половой жизни у 50% пациенток, число половых партнеров – не более 3, воспалительные гинекологические заболевания - у 31%, цервикальная эктопия – у 3 (50,0%). При микробиологическом исследовании в 66,7% наблюдений обнаружена ассоциация *Ureaplasma urealyticum* с *G.vaginalis*, *Mobiluncus*, *M.hominis*, у 33,3% - с *C.trachomatis*.

При морфологическом исследовании ткани мочевого пузыря пациенток основной группы с клиникой цистита, у которых выделена *Ureaplasma urealyticum* различных биоваров, в эпителии выявлено три типа изменений: дистрофические изменения эпителиоцитов; некробиотические и репаративные в виде умеренной пролиферации эпителиальной выстилки (рис. 4).

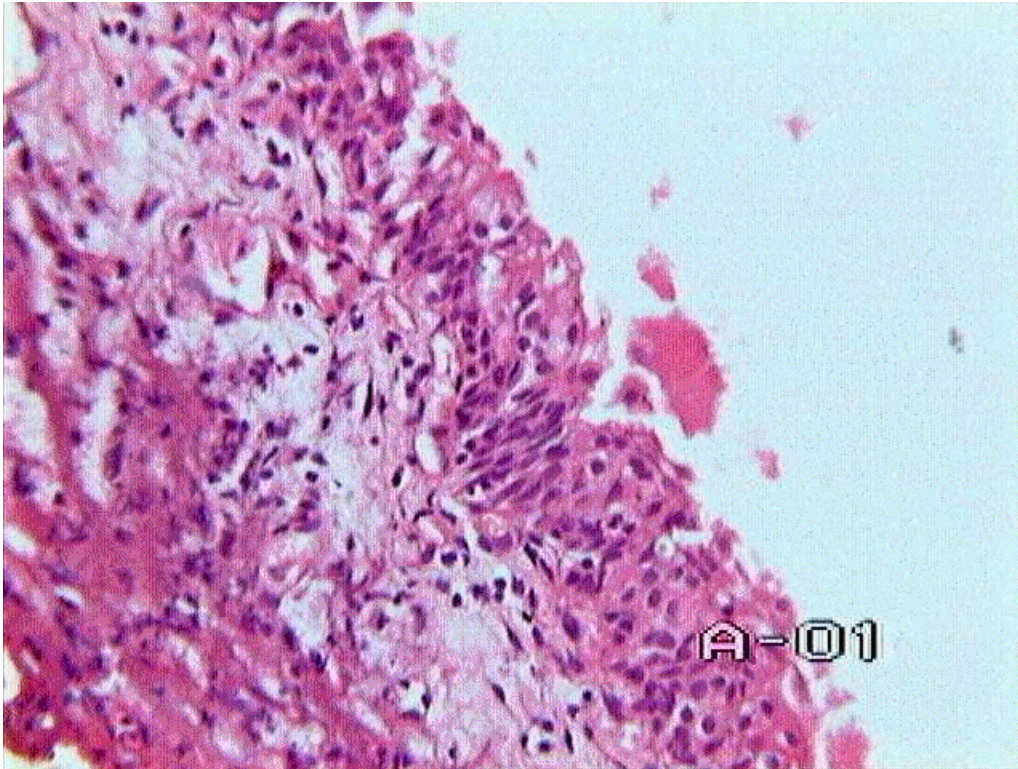


Рис. 4. Поверхностные некроза уротелия. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

Дистрофические изменения проявлялись различными вариантами белковой дистрофии (зернистой или гидropической), но с примесью к лимфогистоцитарному инфильтрату, в отдельных полях зрения полиморфноядерных лейкоцитов, наличие которых, по нашему мнению свидетельствовало о присоединении к уреаплазменной инфекции вторичной микрофлоры (рис. 5).

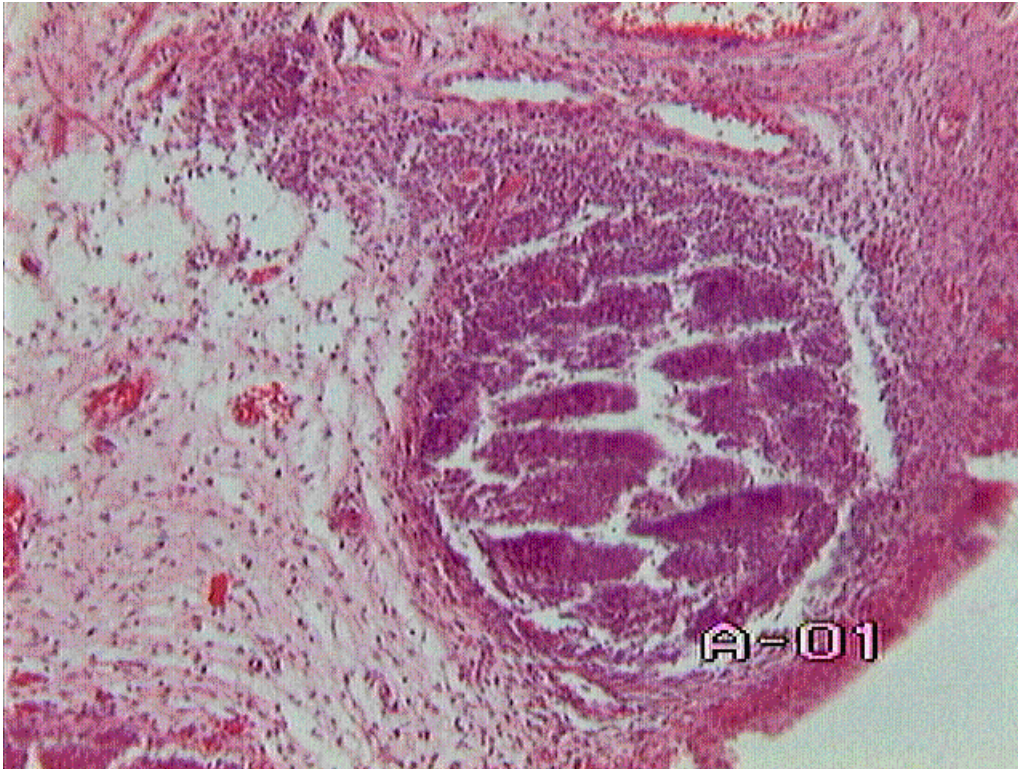


Рис. 5. Примесь большого количества полиморфноядерных лейкоцитов к лимфогистиоцитарному инфильтрату. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

При морфологическом исследовании биопсийного материала мочевого пузыря выявлена пролиферация уротелия с его плоскоклеточной метаплазией, что свидетельствует о длительно текущем воспалительном процессе, способствующем трансформации переходного эпителия в многослойный плоский, т.е. развитию процесса метаплазии.

В случае выделения *Ureaplasma urealyticum* биовара Parvo морфологические изменения были выражены в большей степени, по сравнению с наблюдениями в которых выявляли *Ureaplasma urealyticum* биовара T960.

Для определения рациональной тактики терапии пациенток с воспалительными процессами в мочевых и половых органах

изучена чувствительность 60 культур *Ureaplasma urealyticum* к антибактериальным препаратам с помощью тест-системы DUO (Sanofi, Франция).

Установлено, что 56 (94,4%) выделенных штаммов *U.urealyticum* оказались чувствительными к ровамицину, 17 (28,2%) - к клиндамицину, 44 (73,2%) - к эритромицину, 57 (95,8%) – к доксициклину и 46 (76,1%) - к офлоксацину (табл. 6).

Таблица 6.

Результаты изучения чувствительности штаммов *U.urealyticum*.

Использованные антибиотики	Число штаммов <i>U.urealyticum</i> (n- 60)	
	Число чувствительных штаммов	
	абс.	%
Спирамицин	56	94,4
Клиндамицин	17	28,2
Эритромицин	44	73,2
Доксициклин	57	95,8
Офлоксацин	46	76,1

Лечение и динамическое клинико-микробиологическое наблюдение в течение 2 лет проведено 52 больным.

Выбор антибактериального химиопрепарата основывался на результатах комплексного клинико-микробиологического обследования и антибиотикочувствительности *Ureaplasma urealyticum* и условно-патогенных микроорганизмов.

В результате этого 32 (61,5%) пациентки получали доксициклин, 20 (38,5%) – спирамицин. При клинико-микробиологических признаках сопутствующих урогенитальных заболеваний (урогенитального трихомониаза, кандидоза, бактериального вагиноза) назначали лечение в соответствии с

имеющимися методическими рекомендациями. Пациенткам с клиникой цистита дополнительно назначали необходимую патогенетическую, симптоматическую и антибактериальную терапию. Последнюю проводили в соответствии с имеющейся чувствительностью к антибактериальным препаратам, выделенных условно-патогенных микроорганизмов.

В процессе исследования выявлена положительная динамика субъективных и объективных клинических симптомов воспалительного процесса нижних мочевых путей (уретрит, цистит), у пациенток с клиническим и микробиологическим излечением включая эрадикацию возбудителя (*Ureaplasma urealyticum*).

Динамическое наблюдение за пациентками с циститом и уретритом в течение 2 лет выявило рецидив воспалительного процесса уреоплазменной этиологии у 1 из 10 пациенток. Однако, учитывая наличие в анамнезе смены 2-х половых партнеров за 2 года, уверено говорить о рецидиве или реинфекции не представляется возможным.

Анализ полученных результатов лечения позволяет сделать заключение, что выбор оптимальной тактики лечения воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин, должен основываться на результатах комплексного клинико-микробиологического обследования. Выявление *Ureaplasma urealyticum* в титре $>10^4$ ЦОЕ/мл, делает необходимым включение в комплекс лечения соответствующих антимикробных препаратов, среди которых, по данным нашего исследования, наибольшей эффективностью в отношении *Ureaplasma urealyticum* обладает доксициклин.

Таким образом, проведенное нами клинико-экспериментальное исследование позволило разработать алгоритм ведения пациенток с воспалительными заболеваниями нижних мочевыводящих путей и половых органов, ассоциированных с *Ureaplasma urealyticum*, и получить экспериментальную модель воспалительного процесса у животных с использованием *Ureaplasma urealyticum* (Parvo и T 960).

ВЫВОДЫ.

1. Установлено наличие *Ureaplasma urealyticum* при воспалительных заболеваниях нижних мочевых путей у женщин в 69,1% наблюдений, при этом у 75% пациенток *Ureaplasma urealyticum* относятся к биовару Parvo, у 10% - к биовару T960.

2. Воспалительный процесс мочевых путей, клинико-морфологическая картина которого зависит от биоварпринадлежности и массивности (титра) *Ureaplasma urealyticum*, у 78,3% женщин сочетается с поражением половых органов.

3. При экспериментальном моделировании уреаплазменной инфекции на беспородных самках крыс установлено, что морфологическая характеристика воспалительного процесса зависит от биоварпринадлежности штаммов *Ureaplasma urealyticum* (Parvo и T960) .

4. Разработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях нижних мочевых путей ассоциированных с *Ureaplasma urealyticum*, у женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При выявлении у женщин воспалительных изменений нижних мочевых путей целесообразно проводить комплексное клинико-микробиологическое и инструментальное (по показаниям) обследование с участием смежных специалистов (гинекологов, дерматовенерологов и др.).

2. Для идентификации *Ureaplasma urealyticum* рекомендуется использовать культуральный метод с количественным определением микроорганизмов.

3. У женщин с острым и рецидивирующим циститами целесообразно оценить наличие таких факторов риска воспалительного процесса мочеполовых органов как: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, большое число беременностей родов и аборт, инвазивные диагностические или лечебные манипуляции, нарушение личной и половой гигиены.

4. При выборе тактики ведения женщин с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей, рекомендуется проведение тщательного анализа анамнестических данных, клинических проявлений урогенитальных заболеваний, результатов комплексного клинико-микробиологического и инструментального обследования и оценки факторов риска воспалительного процесса в мочеполовой системе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Связь воспалительных заболеваний нижних мочевых путей женщин с уреоплазменной и смешанной инфекциями // Первая Международная конференция по первичной и вторичной профилактике инфекций, передающихся преимущественно половым путем: Тезисы докладов. Алматы. 1998. С.19. (соавт. Кисина В.И., Забиров К.И., Загребина О.С.).
2. Комплексная диагностика воспалительных изменений нижних мочевых путей у женщин с заболеваниями, передаваемыми половым путем // Пленум правления Российского общества урологов. Материалы. Саратов. М. 1998. С.182.
3. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в генезе воспалительных заболеваний мочеполовых путей у женщин // Сб. научных трудов НИИ урологии «Новые технологии в лечении урологических заболеваний» М., 1999. С.128-130. (соавт. Яненко Э.К., Забиров К.И., Кисина В.И., Загребина О.С.).
4. Клинические аспекты уреоплазменной инфекции у женщин // Сб. научных трудов НИИ урологии «Новые технологии в лечении урологических заболеваний» М., 1999. С.130-134. (соавт. Забиров К.И., Кисина В.И., Загребина О.С.).
5. Циститы у женщин, ассоциированные с *Ureaplasma urealyticum*: проблема оптимизации терапии // Сб. научных трудов НИИ урологии «Новые технологии в лечении урологических заболеваний» М., 1999. С.135-140. (соавт. Забиров К.И., Загребина О.С.).
6. Воспалительные уrogenитальные заболевания у женщин: вопросы оптимизации терапии с помощью

- антигомотоксических препаратов // Биологическая медицина. 1999. № 1. С.48-51. (соавт. Кисина В.И., Забиров К.И., Загребина О.С.).
7. Экспериментальное моделирование уреоплазменной урогенитальной инфекции // Сб.науч. работ «Достижения и перспективы развития отечественной урологии» под ред. Акад. Н.А.Лопаткина. М., 1999. кн. 2. С. 104-110. (соавт. Забиров К.И., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Марчук Н.В.).
 8. Морфологическая оценка мочевых и половых органов крыс при экспериментальном уреоплазмозе // VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. Москва. 2000. С. 496. (соавт. Забиров К.И., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Говорун В.М.).
 9. Клиническая характеристика биоваров *U.urealyticum* у пациенток с дизурией // Сб.науч. работ. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. М. 2000. С.76-77. (соавт. Кисина В.И., Забиров К.И., Загребина О.С.).
 10. Особенности диагностики и терапии воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин, ассоциированных с *U.urealyticum* // Антибиотики и химиотерапия. М. 2000. Том.45. № 6. С. 29-32. (соавт. Кисина В.И., Забиров К.И., Загребина О.С.).
 11. Предварительная оценка клинического значения генотипирования *U.urealyticum* при воспалительных заболеваниях мочевых и половых органов женщин // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. №3. С.4-8. (соавт. Кисина В.И., Говорун В.М., Забиров К.И., Загребина О.С., Екимов А.Н.).

12. Связь биологических вариантов *U.urealyticum* с клинико-морфологическими проявлениями воспалительного процесса мочевых и половых органов экспериментальных животных // Урология. 2001. N2. С.17-22. (соавт. Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Забиров К.И., Говорун В.М., Кисина В.И., Загребина О.С.).
13. Современное состояние вопроса о значении *U.urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний // ИППП. 2002. N1. С.8-16. (соавт. Кисина В.И., Загребина О.С., Забиров К.И.).
14. Цистит при гипермобильной уретре у женщин // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. Москва. 2002. С.159-60. (соавт. Забиров К.И., Борисенко Н.И.).
15. Экспериментальное моделирование воспалительного процесса в органах мочеполовой системы с *U.urealyticum* различных биоваров // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. N3. С. 9-12. (соавт. Кисина В.И., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Забиров К.И., Загребина О.С.).