

Урогенитальные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*)

М.Р.Рахматулина

ФГБУ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Введение

В последние годы значительное количество научных исследований посвящено изучению роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов урогенитальной системы. Актуальность проблемы во многом обусловлена отсутствием единой позиции специалистов в отношении патогенности *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis*, а также недостаточной четко разработанными критериями по ведению пациентов с заболеваниями, вызванными генитальными микоплазмами.

Микоплазмы объединяют в род *Mycoplasma* семейства *Mycoplasmataceae*, в который входят около 100 видов. Согласно данным современных исследователей, более чем у 40% больных с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы выявляются генитальные микоплазмы, при этом наибольшее клиническое значение имеют следующие представители класса *Mollicutes* (микоплазм): *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp., *M. hominis*. В последние годы дополнительное изучение *Ureaplasma* spp. с использованием данных, полученных в результате секвенирования 16 рибосомальных РНК, привело к разделению серотипов на два биовара или кластера. Существенные различия, обнаруженные в генах уреазы, многополосного мембранного антигена, 16S рРНК и 16S-23S рРНК спейсерной области двух биоваров *Ureaplasma*, позволили дифференцировать биовары как отличные друг от друга разновидности: *Ureaplasma parvum* и *U. urealyticum* [1–3].

Многочисленными эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными исследованиями было убедительно доказано, что *M. genitalium* является патогенным микроорганизмом, способным вызывать уретрит у лиц обоего пола и, согласно ограниченным данным, цервицит у женщин. При негонококковых уретритах *M. genitalium* обнаруживают в 11,5–41,7% наблюдений, а при негонококковых нехламидийных уретритах – в 3–54,5% наблюдений. Существуют подтверждения этиологической роли возбудителя при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин, в частности при трубноперитонеальном бесплодии, вызванном окклюзией фаллопиевых труб, при плазмоцитарном эндометрите, а также при реактивном артрите. У 7–10% женщин с признаками ВЗОМТ в образцах шейки матки и/или эндометрия выделяются *M. genitalium*. При этом достоверные данные о связи между инфицированием *M. genitalium* и неблагоприятными исходами беременности на сегодняшний день отсутствуют [4–7].

В отличие от *M. genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. в настоящее время оцениваются исследователями как условно-патогенные микроорганизмы, реализация патогенных свойств которых происходит при определенных условиях. Уреаплазмы способны

вызывать уретрит у мужчин (*U. urealyticum*) и, вероятно, цервицит, цистит, ВЗОМТ, а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения у женщин. Микроорганизмы могут выявляться и у клинически здоровых лиц, однако, согласно современным эпидемиологическим исследованиям, частота их обнаружения не превышает 15–20% [8, 9].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2006) *U. urealyticum* определена как потенциальный возбудитель неспецифических негонококковых уретритов у мужчин и, возможно, ВЗОМТ у женщин. В то же время эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) не считают доказанной этиологическую роль и клиническое значение генитальных микоплазм (за исключением *M. genitalium*) [10, 11].

Клиническая характеристика заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами

С клинической точки зрения урогенитальная инфекция, вызванная генитальными микоплазмами, подразделяется на неосложненную (в случае развития уретрита у мужчин и уретрита и/или цервицита у женщин) и осложненную (в случае развития ВЗОМТ).

При инфицировании *M. genitalium* более чем у 50% женщин отмечается бессимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие субъективные симптомы: слизисто-гнойные выделения из половых путей, болезненность во время половых контактов, явления дизурии (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании), дискомфорт или боль в нижней части живота, мажущие кровянистые выделения. При объективном обследовании определяются клинические признаки цервицита (отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала), реже – уретрита (отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное уретральное отделяемое) [12, 13].

У мужчин воспалительный процесс, вызванный *M. genitalium*, протекает, как правило, с более выраженной клинической симптоматикой. Пациенты предъявляют жалобы на слизисто-гнойные выделения из уретры, болезненность во время половых контактов, зуд, жжение, болезненность в области уретры, в том числе при мочеиспускании; при проксимальном распространении воспалительного процесса возможно учащенное мочеиспускание и императивные позывы на мочеиспускание, боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку. При объективном обследовании определяются гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеис-

пускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные уретральные выделения [14, 15].

Урогенитальные заболевания, вызванные *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, также могут протекать в форме уретрита и цервицита. Кроме того, доказана ассоциация данных микроорганизмов с бактериальным вагинозом.

Осложненное течение инфекционного процесса, вызванного генитальными микоплазмами, характеризуется развитием сальпингоофорита и/или эндометрита у женщин, эпидидимита, эпидидимоорхита и простатита – у мужчин.

Показания к обследованию на генитальные микоплазмы и методы лабораторных исследований

Основными показаниями к обследованию на *M. genitalium* являются:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта;
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- обследование женщин во время беременности;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- перинатальные потери и бесплодие в анамнезе;
- половой контакт с партнером, больным инфекциями, передающимися половым путем (ИППП);
- сексуальное насилие.

Обследование на *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis* показано при наличии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта при отсутствии патогенных возбудителей. При отсутствии клинических проявлений обследованию подлежат:

- доноры спермы;
- пациенты с диагнозом «бесплодие»;
- пациенты, имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери;
- пациенты, которым предстоит оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений.

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *M. genitalium*, осуществляется только с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК микроорганизма с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Другие методы лабораторных исследований, в том числе прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *M. genitalium*, культуральный метод недопустимо использовать для диагностики заболеваний, вызванных *M. genitalium* [16, 17].

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, базируется на результатах лабораторных исследований с помощью:

- молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*;
- культурального исследования, при этом целесообразность применения методики количественного определения, как и клиническое значение полученных результатов, убедительно не доказаны.

В комплекс методов диагностики заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, необходимо включать и микроскопическое исследование клини-

ческого материала из уретры, влагалища и цервикального канала, которое проводится с целью:

- оценки степени лейкоцитарной реакции;
- оценки состояния эпителия уретры, влагалища, цервикального канала;
- исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз);
- оценки состояния микробиоценоза влагалища.

Диагностическими критериями, подтверждающими наличие уретрита у мужчин, являются:

- обнаружение 5 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$;
- обнаружение 10 и более лейкоцитов в осадке первой порции мочи (при увеличении светового микроскопа $\times 400$).

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$.

При наличии вагинита наблюдается изменение соотношения полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия более чем 1:1. Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа $\times 1000$. Диагноз может быть установлен при одновременном наличии клинических и лабораторных признаков [18].

Другие методы лабораторных исследований, в том числе ПИФ, ИФА для обнаружения антител к *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, недопустимо использовать для диагностики.

Лечение

Показаниями к проведению лечения заболеваний, вызванных *M. genitalium*, являются:

- идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов у пациента либо у его полового партнера, при этом одновременное лечение половых партнеров является обязательным;
- отсутствие возможности выполнения тестов на выявление *M. genitalium* у пациентов с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, особенно в случае часто рецидивирующих или плохо поддающихся антибактериальной терапии рекомендуемыми препаратами.

Показанием к проведению лечения заболеваний, вызванных *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители, например *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *M. genitalium*. Половые партнеры лиц, инфицированных *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовых органов (при исключении иной этиологии данного воспалительного процесса).

Препаратами выбора в лечении заболеваний, вызванных *M. genitalium*, являются:

- джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней или
- доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней

или

- азитромицин внутрь первый прием 500 мг, затем по 250 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней.

Альтернативными препаратами в лечении заболеваний, вызванных *M. genitalium*, являются левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней или офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней [19–21].

Лечение заболеваний, вызванных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., проводится доксициклином моногидратом по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или джозамицином по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней [22–25].

С позиций доказательной медицины проведение дополнительной терапии (системной энзимотерапии, иммуномодулирующей, местными антисептическими препаратами) не рекомендовано.

Лечение беременных с заболеваниями, вызванными *M. genitalium*, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушеров-гинекологов.

До настоящего времени не получено достаточного количества данных о причинной связи *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. с рецидивирующими спонтанными абортными и невынашиванием беременности. В тоже время при отягощенном акушерском анамнезе целесообразно проведение диагностических и лечебных мероприятий, направленных на выявление и эрадикацию потенциальных возбудителей ВЗОМТ. Для лечения заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, у беременных применяется джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Лечение заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний. Лечение детей с массой тела менее 45 кг проводится джозамицином из расчета 50 мг на 1 кг массы тела в 3 приема в течение 10 дней.

Основными требованиями к результатам лечения заболеваний, вызванных *M. genitalium*, являются: эрадикация *M. genitalium* и клиническое выздоровление пациента.

При проведении лечебных мероприятий при заболеваниях, вызванных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp. Основными критериями эффективности терапии являются клиническое выздоровление пациента и ликвидация лабораторных признаков воспаления. При этом достижение эрадикации условно-патогенных микроорганизмов не должно являться целью проводимой терапии.

Установление излеченности заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, на основании методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (полимеразная цепная реакция – ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее чем через 1 мес после окончания лечения. При проведении контроля излеченности заболеваний, вызванных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., культуральным методом обследование пациента проводится через 14–21 день после окончания лечения.

При отсутствии эффекта от лечения заболеваний, вызванных *M. genitalium* проводится назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы. При отсутствии эффекта от лечения заболеваний, вызванных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp. рекомендуется проведение дополнительного обследования на наличие иных возбудите-

лей инфекционного процесса, а при отрицательных результатах такового – назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы или увеличение длительности терапии до 14 дней. При отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса вне зависимости от количественного определения генитальных микоплазм пациенты не подлежат дальнейшему лечению, но требуют наблюдения.

Литература

1. Robertson JA et al. Expanded serotyping scheme for *Ureaplasma urealyticum* strains isolated from humans. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 873–8.
2. Robertson JA et al. Polymerase chain reaction using 16S rRNA gene sequences distinguishes the two biovars of *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 824–30.
3. Robertson JA et al. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard M et al. 1974). *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 587–97.
4. Oakeshott P, Agbaizu A, Hay P et al. Is *Mycoplasma genitalium* in Women the «New Chlamydia»? A Community-Based Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2010 15; 51 (10): 1160–6.
5. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359 (9308): 765–6.
6. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, Ness RB. *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, nonchlamydial pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 2006: 30184.
7. Henry CH, Hughes CV, Gerard HC et al. Reactive arthritis: preliminary microbiologic analysis of the human temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58 (10): 1137–42; discussion 43–4.
8. Yokoi S, Maeda S, Kubota Y et al. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (7): 866–71.
9. Poulsen K, Bjornelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21 (2): 97–101.
10. WHO 2006. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006–2015: breaking the chain of transmission. Available at: http://wqlibdoc.who.int/publications/2007/9789244563472_rus.pdf. last access 19, Sept 2010.
11. Centers for Disease Control and Prevention. STD Treatment Guidelines 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR-12): 1–114.
12. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK et al. *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003; 187 (4): 650–7.
13. McGowan CL, Spagnuolo RA, Pyles RB. *Mycoplasma genitalium* rapidly disseminates to the upper reproductive tracts and knees of female mice following vaginal inoculation. *Infection and immunity* 2010; 78 (2): 726–36. Preliminary microbiologic analysis of the human temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58 (10): 1137–42; discussion 43–4.
14. Taylor-Robinson D, Renton A, Jensen JS et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with acute non-gonococcal urethritis in Russian men: a comparison with gonococcal and chlamydial urethritis. *Int J STD & AIDS* 2009; 20 (4): 234–7.
15. Manhart LE, Golden MR, Marrazzo JM. Expanding the spectrum of pathogens in urethritis: implications for presumptive therapy? *Clin Infect Dis* 2007; 45 (7): 872–4.
16. Савичева АМ, Шитицына ЕВ, Золотоверхая ЕА et al. Лабораторная диагностика инфекций, вызванной *Mycoplasma genitalium*. Метод. рекомендации. СПб: Н-Л, 2010.
17. Шипицына Е, Савичева А, Соловьевский Е et al. Guidelines for the laboratory diagnosis of *Mycoplasma genitalium* infections in East European countries. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (5): 461–7.
18. Савичева АМ, Соколовский ЕВ, Домейка М. и др. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Методич. пособие. СПб: Н-Л, 2002.
19. Гуцин АЕ, Бурицев ОА, Рыжих ПГ. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium* с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени. *Клинич. дерматол. и венерол.* 2009; 4: 58–63.
20. Bjornelius E, Anagnrius C, Bojs G et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008; 84 (1): 72–6.
21. Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. *PLoS ONE* 2008; 3 (11): e3618.
22. Sherck V, Schonwald S, Krben I et al. Azithromycin and doxycycline in the treatment of female patients with acute urethral syndrome caused by *Ureaplasma urealyticum*: significance of duration of clinical symptoms. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27 (4): 135–9.
23. Савичева АМ, Чхартишвили МГ, Золотоверхая ЕА, Шитицына ЕВ. Эффективность доксициклина при лечении урогенитальных инфекций, ассоциированных с уреаплазмами. *Гинекология.* 2009; 11 (6): 38–41.

24. Ogasawara KK, Goodwin TM. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1999; 8 (1): 12–6.
25. Krause R, Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma ssp.* isolated in Germany over 20 years. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (11): 1649–55.

НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



Рег. №: П №012028/01

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М.: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. Lanjoui E, et al. Available from http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro/guideline_chlamyd_2010.pdf
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.