

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ UREAPLASMA SPP.,
MYCOPLASMA HUMANUM**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Урогенитальные заболевания, вызванные *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*»:

1. Рахматулина Маргарита Рафиковна – заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.
2. Соколовский Евгений Владиславович - заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.
3. Малова Ирина Олеговна – заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.
4. Аполихина Инна Анатольевна – заведующая гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, г. Москва.
5. Мелкумян Алина Грантовна – научный сотрудник отдела микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ НЦАГ и П им. В.И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *UREAPLASMA SPP.*, *MYCOPLASMA HOMINIS*

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
A63.8

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Mycoplasma hominis и *Ureaplasma spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, которые при реализации своих патогенных свойств способны вызывать уретрит (*U. urealyticum*), цервицит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения.

Частота обнаружения *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10% до 50% (по данным ряда авторов – до 80%). Уреаплазмы и *M. hominis* могут выявляться у клинически здоровых лиц (в 5-20% наблюдений).

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2006 г.) *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 генитальных микоплазм (за исключением *M. genitalium*) в развитии воспалительных процессов мочеполовой системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A63.8 Другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем, например:

A63.8 (+N34.1) Уретрит, вызванный *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*

A63.8 (+N72) Цервицит, вызванный *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*

A63.8 (+N76.0) Вагинит, вызванный *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Женщины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойные выделения из уретры;

- отечность и гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки, слизисто-гнойные выделения в боковых и заднем своде влагалища и из цервикального канала.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры.

ДИАГНОСТИКА

*Показанием к обследованию на *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* является наличие клиничко-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта и репродуктивной системы, дисбиотических нарушений вагинальной микробиоты при отсутствии патогенных возбудителей.*

При отсутствии клиничко-лабораторных признаков воспалительного процесса обследованию подлежат:

- доноры спермы;
- пациенты с диагнозом бесплодие;
- пациенты, имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери.

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

- у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, влагалища, цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);
- у мужчин: отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами);
- у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1. сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации культуральным методом – не ранее, чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) - не ранее, чем через месяц после окончания приема препаратов;
2. получение клинического материала из уретры не ранее, чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15 - 20 минут после мочеиспускания;
3. получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
4. соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики нецелесообразно.

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

- молекулярно-биологических, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, с использованием тест - систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

или

культурального исследования, с использованием тест-систем (разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации), позволяющих идентифицировать и оценить количество микоплазм (*Ureaplasma spp.* и *M. hominis*), основываясь на степени гидролиза мочевины или аргинина и определять чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При этом целесообразность применения методики количественного определения, как и клиническое значение полученных результатов, убедительно не доказаны. Традиционная диагностика, основанная на культивировании микроорганизмов (уреаплазм, микоплазм) на чашках с агаровой средой и последующей микроскопической идентификацией колоний в широкой практике не рекомендуется.

С целью оценки степени лейкоцитарной реакции и состояния микробиоценоза уретры, влагалища, цервикального канала проводится микроскопическое исследование клинического материала.

Диагностическими критериями, подтверждающими наличие уретрита у мужчин, являются обнаружение:

- в отделяемом уретры 5 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000;

– в осадке первой порции мочи 10 и более лейкоцитов при увеличении светового микроскопа x400.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является обнаружение 15-20 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом влагалища при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000, а также отношение 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 отделяемом цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000 и наличие слизистых выделений из цервикального канала.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* недопустимо использовать для диагностики заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*.

Консультации других специалистов рекомендованы по показаниям в следующих случаях:

- акушера-гинеколога - при вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза, при ведении беременных с заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*;
- уролога - с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомы урогенитальных заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* – уретрит, вагинит и цервицит - не являются специфичными, что диктует необходимость проведения лабораторных исследований для исключения других урогенитальных заболеваний, обусловленных патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при

котором не выявлены другие, более вероятные возбудители: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*.

При выявлении *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* в количестве $> 10^4$ КОЕ (ГЭ)/мл(г) и при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы лечение не проводится.

Показанием к проведению лечения при отсутствии клинических признаков воспалительного процесса является выявление *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* у доноров спермы, лиц с диагнозом бесплодие и женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.

Половые партнёры 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).

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- ликвидация лабораторных признаков воспаления;
- предотвращение развития осложнений.

Общие замечания по терапии

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций).

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

До настоящего времени не получено достаточного количества данных о причинной связи генитальных микоплазм (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*) с рецидивирующими спонтанными абортами и невынашиванием беременности. В то же время, при отягощённом акушерском анамнезе целесообразно проведение диагностических и лечебных мероприятий, направленных на выявление и эрадикацию потенциальных возбудителей ВЗОМТ (С).

Лечение заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Показания к госпитализации

Отсутствуют

Схемы лечения

- доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней (В) [1-14]

или

- джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 10 дней (B) [1-14]

Особые ситуации

Лечение беременных:

- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней (C) [15-17].

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг):

- джозамицин 50 мг на кг массы тела, разделенные на 3 приема в сутки, перорально в течение 10 дней (D) [12, 18].

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных — течения настоящей беременности. В зависимости от вышеперечисленных факторов, а также выраженности ответа на проводимую антибактериальную терапию (клинические показатели, при необходимости – результат промежуточного теста ПЦР в реальном времени), длительность лечения может быть увеличена до 14 дней.

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- ликвидация лабораторных признаков воспаления.

Эрадикация *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* не является требованием к результатам лечения.

Установление излеченности заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, проводится на основании микроскопического исследования клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала (для оценки лабораторных признаков воспалительного процесса), культурального метода исследования – через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее, чем через месяц после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- дополнительное обследование на наличие иных возбудителей инфекционного процесса;
- назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы;
- увеличение длительности терапии до 14 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sloan B, Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other Second generation tetracyclines. *Expert opinion on drug safety* 2008 Sep;7(5):5717.
2. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Comparative in vitro susceptibilities of human mycoplasmas and ureaplasmas to a new investigational ketolide, CEM-101. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009 May;53(5):2139-41.
3. Guangyong Ye, Zhou Jiang, Min Wang, Jiamin Huang, Guochen Jin. The Resistance Analysis of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in Female Reproductive Tract Specimens Shiming Lu *Cell Biochem Biophys* DOI 10.1007/s12013-013-9691-8
4. Zhou Jiang, Min Wang, Jiamin Huang, Guochen Jin, Shiming Lu. Detection and the antibiotic susceptibility analysis of mycoplasma and chlamydia in urogenital tract infections of 327 cases patients with tubal infertility. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2011 Jun;25(3):201-4.
5. Sonia Caracciolo, Carlo Bonfanti, Nino Manca, Maria Antonia De Francesco. Incidence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum isolated in Brescia, Italy, over 7 years. *J Infect Chemother* DOI 10.1007/s10156-012-0527-z.
6. Lysenko O.V., Kuznechenkova T.V., Iglikov V.A., Deryabina V.P. Prevalence of urogenital inflammatory diseases associated with genital mycoplasmas. treatment efficacy. *Vest Dermatol Venerol* 2010; 83-88.
7. Leli C, Mencacci A, Bombaci JC, D'Alo F, Farinelli S, Vitali M, *et al*. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in a population of Italian and immigrant outpatients. *Infez Med* 2012,20:82-87.
8. Zhu C, Liu J, Ling Y, Dong C, Wu T, Yu X, *et al*. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in Chinese women with genital infectious diseases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012,78:406-407.
9. Farkas B, Ostorhazi E, Ponyai K, Toth B, Adlan E, Parducz L, *et al*. [Frequency and antibiotic resistance of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in genital samples of sexually active individuals]. *Orv Hetil* 2011,152:1698-1702.
10. Krausse 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* 2010,16:1649-1655.
11. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis* 2004,57:17-20.
12. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и уrogenитальными инфекциями (РОДВК) Москва 2012
13. Кубанова А.А., Рахматулина М.Р. Уrogenитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. - №3. – С.78-84.
14. Рахматулина М.Р. Уrogenитальные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами (Mycoplasma genitalium, Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis) Consilium medicum. – 2012. - №2. – С.22-25.
15. Eunha Koh, Sunjoo Kim, In-Suk Kim, Kook-Young Maeng, Soon-Ae Lee Antimicrobial Susceptibilities of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in Pregnant Women *Korean J Clin Microbiol* Vol. 12, No. 4, December, 2009
16. Seong Jin Choi, M.D., Soon Deok Park, M.S., In Ho Jang, M.S., Young Uh, M.D., Anna Lee, M.D The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth *Ann Lab Med*. 2012 May; 32(3): 194–200. Published online 2012 April 18. doi: 10.3343/alm.2012.32.3.194 PMID: PMC3339299

17. Mehmet Refik Bayraktar, Ibrahim Halil Ozerol, Nilay Gucluer, Onder Celik. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women *International Journal of Infectious Diseases* (2010) 14, e90—e95.
18. Рахматулина М.Р., Касаткина И.С. Современные представления о роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов уrogenитальной системы, методах их диагностики и лечения у детей. *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2011. – №1 – С. 15-23.