

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ MYCOPLASMA GENITALIUM**

Москва - 2013

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

1. Рахматулина Маргарита Рафиковна – заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по лечебной 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. Москва.
4. Савичева Алевтина Михайловна - заведующий лабораторией микробиологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» РАМН, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.
5. Иванов Андрей Михайлович - начальник кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, главный лаборант Минобороны России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

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 |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А | 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 |
| В | 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+ |
| С | 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++ |
| Д | 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 *Mycoplasma genitalium*

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
A63.8**

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Mycoplasma genitalium – патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоего пола (А) и, согласно ограниченным данным, цервицит у женщин (В).

При негонококковых уретритах *M. genitalium* обнаруживают в 11,5% - 41,7% (в среднем в 19,8%) наблюдений, а при негонококковых нехламидийных уретритах - в 3-54,5%. У 7%-10% женщин с признаками воспалительных заболеваний органов малого таза в образцах шейки матки и/или эндометрия выделяются *M. genitalium*.

Данные о достоверной связи между инфицированием *M. genitalium* и неблагоприятными исходами беременности на сегодняшний день отсутствуют.

КЛАССИФИКАЦИЯ

A63.8

+B96.8 Уретрит, вызванный *M. genitalium*

A63.8

+B96.8 Цервицит, вызванный *M. genitalium*

A63.8

+B96.8 Вагинит, вызванный *M. genitalium*

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У мужчин и женщин:

– половой контакт.

У детей:

– прохождение через родовые пути больной матери;

– половой контакт.

ПОЛУЧЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

При сборе анамнеза выясняют:

– предполагаемый источник инфицирования пациента;

– время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;

– количество половых партнеров и результаты их обследования;

– формы практикуемых сексуальных контактов;

– результаты обследования половых партнеров;

– данные акушерско-гинекологического, урологического и полового

- анамнеза;
- наличие ИППП в анамнезе и в настоящее время;
 - особенности аллергоанамнеза;
 - наличие соматических заболеваний (гинекологических заболеваний, эндокринопатий, заболеваний желудочно-кишечного тракта и других);
 - данные о приеме лекарственных препаратов в течение последних 3 месяцев.
 - соблюдение правил личной и половой гигиены;
 - применение и методы контрацепции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С клинической точки зрения, урогенитальная инфекция, вызванная *M. genitalium*, подразделяется на неосложнённую (в случае развития уретрита у мужчин и уретрита и/или цервицита у женщин) и осложнённую (в случае развития воспалительных заболеваний органов малого таза).

Женщины

Более чем у 50% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. При наличии клинических проявлений могут быть следующие *субъективные симптомы*:

- слизисто - гнойные выделения из половых путей;
- ациклические кровянистые выделения;
- 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, слизистое или слизисто - гнойное уретральное отделяемое;
- отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения 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.

Дети:

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- зуд и/или жжение в области наружных половых органов;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизистое или слизисто-гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища; слизисто-гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища и из цервикального канала.

Особенностью клинического течения инфекционного процесса в детском возрасте является более выраженная субъективная симптоматика и поражение слизистых оболочек вульвы и влагалища, чему способствуют анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы девочек.

Осложненное течение инфекционного процесса, вызванного *M. genitalium*, характеризуется следующими симптомами:

Женщины

Субъективные симптомы:

- сальпингоофорит: боль в области нижней части живота схваткообразного характера, обильные слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;
- эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, обильные слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении эндометрита субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются межменструальные скудные кровянистые выделения.

Объективные симптомы:

- сальпингоофорит: при остром течении процесса определяются увеличенные, резко болезненные маточные трубы и яичники, укорочение сводов влагалища; при хроническом течении отмечается незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;
- эндометрит: при остром течении процесса определяется болезненная, увеличенная матка мягковатой консистенции; при хронизации процесса отмечается плотная консистенция и ограниченная подвижность матки.

Мужчины

Субъективные симптомы

- эпидидимит: болезненность в области придатка яичка и паховой области, чаще односторонняя, дизурия, слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, диспареуния;
- эпидидимоорхит: слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, дизурия, боль в промежности с иррадиацией в область прямой кишки, в нижней части живота, в области мошонки; боль может распространяться на семенной канатик, паховый канал, область поясницы, крестца;
- простатит, сопутствующий уретриту: боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, дизурия.

Объективные симптомы

- эпидидимоорхит: при пальпации определяется увеличенный, плотный и болезненный придаток яичка;
- простатит, сопутствующий уретриту: при пальпации определяется болезненная, уплотненная предстательная железа.

ПОКАЗАНИЯ К ОБСЛЕДОВАНИЮ

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов уrogenитального 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 партнёром больным ИППП;
- сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое обследование на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С - через 3-6-9 месяцев.

ДИАГНОСТИКА

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *M. genitalium*, осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *M. genitalium*, 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*.

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

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

- у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, 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); при наличии показаний - секрет предстательной железы;
- 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 *M. genitalium* методом амплификации РНК (NASBA) – 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 не целесообразно.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомы урогенитальных заболеваний, вызываемых *M. genitalium* – 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*) и условно - патогенными микроорганизмами (грибами рода *Candida*, микроорганизмами, ассоциированными с бактериальным вагинозом) и вирусами (вирусом простого герпеса).

КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ рекомендованы в следующих случаях:

- акушера-гинеколога при:
 - беременности и ее планировании;
 - вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза.
- уролога:

- с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы;
- при длительном течении и неэффективности ранее проводимой терапии эпидидимита, эпидидимоорхита, простатита.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является идентификация *M.genitalium* с помощью молекулярно - биологических методов у пациента либо у его полового партнера.

Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Цели лечения:

- эрадикация *M. genitalium*;
- клиническое выздоровление;
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

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.

При осложненном течении заболеваний дополнительно рекомендуется назначение патогенетической и физиотерапевтической терапии.

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

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

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Схемы лечения

Препараты выбора:

- доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней (А) [1-5,9]

или

- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней [А] [5,6]
- Альтернативный препарат:*
- офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней (В) [5,7,9]

Особые ситуации

Лечение беременных:

- джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней [В] [5, 6]

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг):

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

Требования к результатам лечения

- эрадикация *M. genitalium*;
- клиническое выздоровление.

КОНТРОЛЬ ИЗЛЕЧЕННОСТИ

Установление излеченности заболеваний, вызванных *M. genitalium*, на основании методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) - не ранее, чем через месяц после окончания лечения.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

ТАКТИКА ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЯ

- исключение реинфекции;
- назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы.

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):571-7.
2. Mroczkowsky TF, Mena L, Nsuami M, Martin DH. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium* (MG) positive urethritis. 16th Biennial Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease (ISSTD), Amsterdam, The Netherlands 2005;304-305.
3. Wikstrom A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006; 82(4):276-279.
4. Bjornelius E, Anagrius C, Bojs G, Carlberg H, Johannisson G, Johansson E et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008; 84(1):72-76.
5. Daley GM, Russell DB, Tabrizi SN, J McBride. *Mycoplasma genitalium*: a review *Int J STD AIDS OnlineFirst*, published on February 11, 2014.
6. David Taylor-Robinson^{1*} and Jørgen Skov Jensen² *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to Multicolored Butterfly *Clinical microbiology reviews*, July 2011, p. 498–514 Vol. 24, No. 3.
7. Гуцин АЕ, Бурцев ОА, Рыжих ПГ, Гомберг МА, Шипулин ГА. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium* с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени. *Клиническая дерматология и венерология* 2009;4:58-63.
8. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011 Jan;52(2):163-70.
9. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for Microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *International journal of STD & AIDS* 2008 Oct;19(10):676-9.
10. Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. *PLoS ONE* 2008;3(11):e3618.
11. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (РОДВК) Москва 2012