

# Тактика ведения пациенток с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта, ассоциированными с *M. hominis*

Н.П. Евстигнеева<sup>1</sup>, Ю.Н. Кузнецова<sup>1</sup>, М.Р. Рахматулина<sup>2</sup>, О.О. Михайлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург

<sup>2</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии, Москва

Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №6. – С. 84–88.

На основании опубликованных данных представлен алгоритм обследования пациенток с подозрением на инфекционные заболевания уrogenитального тракта (УГТ). Обследованы 59 женщин с воспалительными заболеваниями УГТ, ассоциированными с *M. hominis*. Установлено, что показан дифференцированный подход к лечению и динамическому наблюдению таких пациенток в зависимости от вида, диагностического титра возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам, наличия/отсутствия мутаций в гене 16S рибосомальной РНК штамма *M. hominis*.

**Ключевые слова:** уrogenитальные микоплазмы, воспалительные заболевания уrogenитального тракта, дифференцированный подход к лечению.

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта особое место занимают микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* [4]. Многие исследователи выявляли микоплазмы изолированно или в сочетании с другими микроорганизмами у мужчин и женщин при негонококковом, нехламидийном уретрите, вагините, цервиците, эндометрите, сальпингоофорите, преждевременных родах, самопроизвольных выкидышах, мертворождениях, хориоамнионите [1, 8, 9, 11]. Если в случаях подтвержденной инфекции, вызванной *M. genitalium*, рекомендуется назначение антибактериальной терапии, то вопрос о клинической значимости *M. hominis* в развитии воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у женщин и таких серьезных осложнений, как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), до настоящего времени остается предметом дискуссий в научно-медицинской литературе.

Несмотря на неоднозначность мнений исследователей о патогенной роли *M. hominis*, в этиологической классификации Всемирной организации здравоохранения и синдромальной классификации Centers for Disease Control and Prevention [10] эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты ВЗОМТ.

Вопрос о том, какие условия являются решающими для реализации патогенного потенциала условно-патогенных микоплазм, остается невыясненным. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что об этиологической роли указанных возбудителей можно с той или иной долей вероятности судить только по результатам количественного анализа [3]. По общему мнению, диагностическое значение имеет обнаружение микоплазм в концентрации более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. При этом подразумевается, что все штаммы *M. hominis* обладают одинаковым патогенным потенциалом, и решающая роль в развитии воспалительного заболевания принадлежит неким «условиям». В то же время в доступной литературе отсутствуют данные о внутривидовой гетерогенности *M. hominis* по степени вирулентности, т.е. способности вызывать патологический процесс.

Современные данные литературы свидетельствуют о вы-

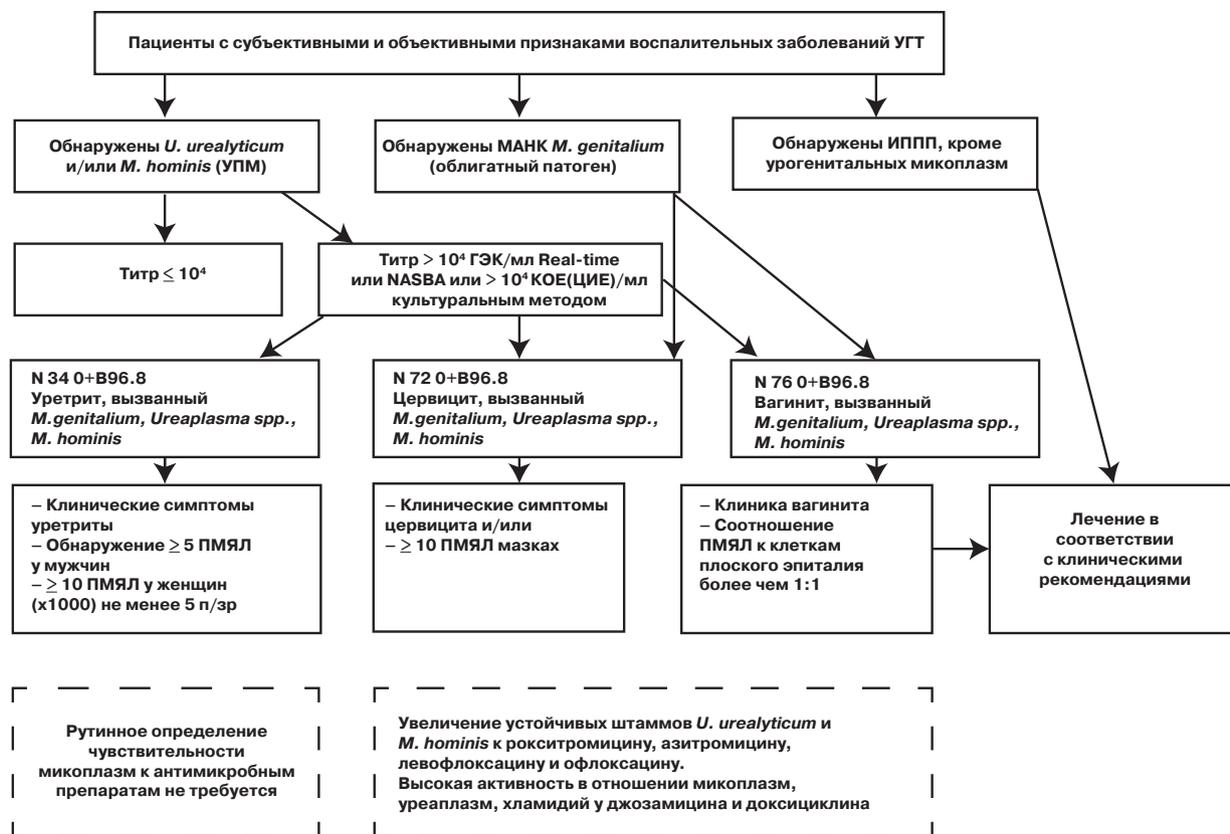
сокой чувствительности уrogenитальных микоплазм к антибактериальным препаратам тетрациклинового ряда и макролидам: доксициклину, азитромицину и джозамицину [5–7, 9]. Стандартизованные подходы к лабораторной верификации диагноза уrogenитальной микоплазменной инфекции разработаны недостаточно [2].

Для оптимизации клинико-лабораторной диагностики, определения показаний и тактики ведения больных с уrogenитальной микоплазменной инфекцией в зависимости от генетической вариабельности штаммов генитальных микоплазм разработана медицинская технология на основе клинических рекомендаций [2] и решения Роспатента о выдаче патентов на изобретения «Способ дифференциации штаммов бактерий *Mycoplasma hominis* по гену рибосомальной РНК» (регистрационный № 2008117941/13 от 26.06.2009 г.), «Способ дифференциации штаммов бактерий по гену рибосомальной РНК» (регистрационный №2008139123/13 от 12.01.2010 г.).

Обследование пациенток проводится по следующей схеме: сбор анамнеза, общеклинический осмотр и бимануальное исследование, общий анализ крови и мочи, диагностика инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в соответствии с протоколами ведения больных с ИППП [2, 3, 10], бактериологическое исследование микрофлоры уrogenитального тракта (УГТ) с определением количества, видов микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам стандартными методами [5], а также ультразвуковое исследование органов малого таза. При верификации сопутствующих ИППП и условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах лечение пациенткам и их половым партнерам назначается в соответствии с чувствительностью к антибиотикам.

Особое внимание следует уделять анализу данных акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза; клинико-лабораторного обследования полового партнера; сведений о наличии в анамнезе инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, либо других уrogenитальных инфекционных заболеваний, в том числе передаваемых половым путем; о рецидивирующих патологических процессах уrogenитальной системы, ассоциированных с нарушением микробиоценоза слизистых оболочек мочеполовой системы (бактериальный вагиноз, неспецифический уретрит и др.); о приеме лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, в течение последних 3 мес.

Показаниями к обследованию на *M. hominis* являются наличие клинических признаков воспалительного процесса в мочеполовом тракте (уретрит, вагинит, цистит, цервицит, ВЗОМТ, простатит, пиелонефрит); прегравидарная подготовка; предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений; наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза; рецидивирующие



Алгоритм обследования пациенток с подозрением на инфекционные заболевания урогенитального тракта (УГТ)

патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинальной микрофлоры.

Симптомами вагинита и цервицита, обусловленных *M. hominis*, являются слизистые или слизисто-гнойные выделения из половых путей; дискомфорт, зуд, жжение слизистой оболочки влагалища; дискомфорт или боль в нижней части живота; болезненность во время половых контактов (диспареуния), гиперемия слизистой оболочки влагалища; отечность, рыхлость, гиперемия слизистой оболочки цервикального канала, эктопия шейки матки.

Колонизация мочеполовой системы женщин *M. hominis* нередко ассоциирована с бактериальным вагинозом. В этом случае основными симптомами заболевания будут являться гомогенные беловато-серые вагинальные выделения, часто с неприятным запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта или после менструации; дискомфорт в области наружных половых органов; диспареуния; иногда зуд и/или жжение в области слизистой оболочки половых органов, дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании). При проведении дополнительных исследований определяется повышение pH вагинального экссудата (>4,5), положительный результат амниотеста и изменения микробиоценоза влагалища, выявляемые при микроскопическом исследовании вагинального содержимого.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований при идентификации генитальных микоплазм требуется соблюдение сроков взятия клинического материала – до начала лечения или не ранее чем через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии. Клинический материал из уретры следует получать не ранее чем через 3 ч после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15–20 мин после мочеиспускания; из цервикального канала и влагалища – перед менструацией или через 1–2 дня после ее окончания.

Забор клинического материала у женщин производится из уретры, влагалища и цервикального канала.

С целью оценки состояния эпителия уретры, влагалища и цервикального канала, степени лейкоцитарной реакции, исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз), оценки состояния микробиоценоза влагалища проводится микроскопическое исследование. Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является соотношение полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) к клеткам плоского эпителия более чем 1:1. Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 ПМЯЛ и более в поле зрения в мазках из цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа 1000. Для установления диагноза цервицита обязательно наличие клинических признаков воспаления (слизисто-гнойных выделений из цервикального канала), т.е. диагноз может быть установлен при наличии совокупности клинических и лабораторных показателей.

Диагностика урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, методом иммуноферментного анализа нецелесообразна в связи с низкими иммуногенными свойствами микроорганизмов и возможностью перекрестных реакций с другими представителями своего класса. Для идентификации *M. hominis* проводятся культуральное (бактериологическое) исследование с количественным определением выделенных микроорганизмов и полимеразная цепная реакция (в режиме реального времени либо электрофорез). Клинически значимым является обнаружение *M. hominis* в количестве  $10^4$  КОЕ/мл и более.

После установления топического диагноза и определения показаний к лечению назначается антибактериальная терапия. Последовательность действий врача представлена в виде алгоритма (см. рисунок).

Показаниями к антибактериальной терапии у пациенток с выявленными *M. hominis* в количестве  $>10^4$  КОЕ/мл служат клинические проявления воспалительного процесса, предстоящие оперативные или инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и возможность инфицирования плода при осложненном течении настоящей беременности в отсутствие других значимых возбудителей инфекции.

Решение о проведении антибактериальной терапии заболеваний, вызванных *M. hominis* у беременных, принимается акушерами-гинекологами после оценки предполагаемого риска возникновения патологии беременности и возможного влияния инфекционных агентов на плод.

Рекомендованы следующие схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. hominis*:

– джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней;

– альтернативная схема лечения: доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Лечение беременных – джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов в мочеполовых органах, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных – течения настоящей беременности. В зависимости от перечисленных факторов длительность терапии может быть увеличена до 14 дней.

Установление клинико-микробиологических критериев излеченности урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. hominis*, проводится через 1 мес после окончания лечения культуральным методом с количественным определением. При отрицательных результатах обследования или при выявлении *M. hominis* в количестве менее  $10^3$  КОЕ/мл пациентки дальнейшему наблюдению не подлежат.

В случае сохранения клинических проявлений заболевания и выявления при контрольном обследовании *M. hominis* в количестве  $>10^4$  КОЕ/мл рекомендуется назначение другого антибактериального препарата. В отсутствие клинических проявлений заболевания и при выявлении *M. hominis* в количестве  $>10^4$  КОЕ/мл возможно динамическое наблюдение пациентки с оценкой клинической картины заболевания и лабораторных показателей, при необходимости – повторное назначение терапии.

Половые партнеры лиц, у которых выявлены *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптома-

тики воспалительного процесса в мочеполовых органах и при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе. В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления критерия излеченности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии проведено клинико-лабораторное обследование 59 женщин с воспалительными заболеваниями УГТ, ассоциированными с *M. hominis*. Возраст пациенток составил от 16 до 52 лет ( $28,3 \pm 8,7$  года). Обратились самостоятельно на прием с различными жалобами 44,1% пациенток, по направлению специалистов (акушеров-гинекологов, урологов) – 25,4%, для профилактического обследования и при планировании беременности – 30,5%.

Основными жалобами пациенток были наличие патологических выделений из влагалища и зуд наружных половых органов различной степени выраженности. Структура жалоб представлена в табл. 1.

Отмечено, что длительное наличие симптомов заболевания (более 1 года) было характерно для 13,6% пациенток. При сборе анамнеза установлено, что 33 (55,9%) пациентки ранее обследовались на ИППП, и у 26 (78,8%) из них были выявлены различные возбудители урогенитальных инфекций, по поводу которых все женщины получали терапию различными антибактериальными препаратами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинического осмотра и бимануального исследования показали, что выраженные симптомы воспаления (гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и в сводах влагалища, контактная кровоточивость при заборе патологического материала) отмечались у 71,2% пациенток (табл. 2). Частое выявление эктопий цервикального эпителия у пациенток данной группы (38,9%) могло быть связано с высоким удельным весом женщин молодого возраста.

При клиническом и ультразвуковом обследовании 59 пациенток с выявленными урогенитальными микоплазмами эндоцервицит был выявлен у 15 (25,4%). В то же время сальпингофорит, эндометрит и/или спаечный процесс в органах малого таза были диагностированы у 16 (27,1%) женщин. При бактериоскопическом исследовании окрашенных по Граму мазков содержимого заднего свода влагалища выявленный лейкоцитоз отмечен у 18,6%. Повышенное коли-

Таблица 1

Жалобы, предъявляемые пациентками с воспалительными заболеваниями репродуктивных органов, ассоциированными с *M. hominis*

Жалобы	Число больных	
	абс.	%
Патологические выделения из влагалища	41	69,5
Зуд вульвы	11	18,6
Жжение вульвы	8	13,6
Дизурия	4	6,8
Диспареуния	7	11,9
Абдоминальный болевой синдром	7	11,9
Нарушение менструального цикла	5	8,5
Болезненные менструации	18	30,5
Отсутствие беременности в течение 2 лет и более	10	16,9

Данные клинического осмотра и бимануального обследования пациенток исследуемых групп

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Гиперемия слизистой оболочки вульвы	15	25,4
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала	18	30,5
Контактная кровоточивость	9	15,3
Гиперемия слизистой оболочки цервикального канала	18	30,5
Эктопия цервикального эпителия	23	38,9
Гиперемия слизистой оболочки влагалища	17	28,8
Слизисто-гнойное влагалищное содержимое	12	20,3
Сливкообразное влагалищное содержимое	3	5,1
Пенистое влагалищное содержимое	11	18,6
Неприятный запах влагалищного содержимого	28	47,5

чество лейкоцитов в цервикальном канале наблюдалось у 50% пациенток. При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого с количественной оценкой титра *M. hominis* было установлено, что высокие титры возбудителя ( $10^5$ – $10^9$  КОЕ/мл) отмечались у 86,4% пациенток. У пациенток с выявленной *M. hominis* в 71,2% случаев отсутствовали или были в недостаточном количестве (менее  $10^3$  КОЕ/мл) лактобактерии.

До настоящего времени *M. hominis* считается условно-патогенным возбудителем, способным относительно редко вызывать патологический процесс. Проведенные исследования выявили генетическую неоднородность циркулирующих штаммов *M. hominis*. При исследовании отделяемого урогенитального тракта у 59 женщин с воспалительными заболеваниями, ассоциированными с *M. hominis*, у 49,2% штаммов была обнаружена ранее не описанная мутация – замена тимина на цитозин (Т→С) в консервативной области гена рибосомальной РНК (в позиции 179 гена 16S рРНК). При сравнительном анализе результатов клинического и лабораторного обследования в группах женщин, инфицированных штаммами *M. hominis*, имеющими и не имеющими указанную мутацию, было обнаружено, что мутантные штаммы *M. hominis* в большинстве случаев ассоциированы с воспалительными заболеваниями верхних отделов УГТ: эндометритом, сальпингоофоритом и/или спайчным процессом. Штаммы *M. hominis*, у которых данная мутация отсутствовала, достоверно чаще выявлялись у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела УГТ. По чувствительности/устойчивости к антибиотикам мутантные штаммы *M. hominis* не отличались от штаммов, не имеющих мутации. Полученные результаты позволяют сделать обоснованное предположение о том, что штаммы *M. hominis*, имеющие мутацию в гене 16S рРНК, обладают более высоким патогенным потенциалом по сравнению с «дикими» немутантными штаммами, что требует дифференцированного подхода к лечению.

Таким образом, воспалительные заболевания органов малого таза у пациенток, у которых были выделены мутантные штаммы *M. hominis*, диагностировались в 15,7 раза чаще, чем среди женщин, у которых были изолированы штаммы, не имеющие мутации.

## Выводы

Внедрение разработанной технологии способствует дифференцированному подходу к терапии и динамическому наблюдению пациенток с воспалительными заболеваниями УГТ, обусловленными генитальными микоплазмами, в зави-

симости от вида и диагностического титра возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам, наличия/отсутствия мутаций в гене 16S рибосомальной РНК; повышению эффективности терапии.

## Management of patients with inflammatory urogenital tract diseases associated with *M. hominis* N.P. Evstigneyeva, YU.N. Kuznetsova, M.R. Rakhmatulina, O.O. Mikhailova

Based on the published data, the authors present an algorithm for examining the patients suspected of having infectious diseases of the urogenital tract (UGT). The examination of 59 women with inflammatory UGT diseases associated with *M. hominis* has established that a differential approach to treating and following up is shown in such patients depending on the species and diagnostic titer of the pathogen, its susceptibility to antibacterial agents, the presence/absence of mutations in the 16S ribosomal RNA gene of the *M. hominis* strain.

**Key words:** urogenital mycoplasma, inflammatory diseases of the urogenital tract, differential approach to treatment.

## ЛИТЕРАТУРА

- Балабанов Д.Н., Раковская И.В. Микоплазмы при негонококковом уретрите. *Клин лаб диагн* 2007; 86: 49–51.
- Дерматовенерология: Клинические рекомендации: Российское общество дерматовенерологов. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс 2008; 368.
- Кисина В.И., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В. и др. Дискутабельные вопросы клинического значения генитальных микоплазм. *Клин дерматол и венерол* 2007; 1: 71–77.
- Кубанова А.А., Ракматулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами: Клинические рекомендации. *Вестн дерматол и венерол* 2009; 3: 78–82.
- Практическая дерматовенерология: от новых возможностей к новой стратегии: Сб. матер, межрегион, науч.-практ. конф. дерматовенерологов. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та 2006; 136.
- DeGrange S., Renaudin H. Tetracyclin resistance in *Ureaplasma* spp. and *M. hominis*. *Antimicrob Agents and Chemoter* 2008; 2: 20–23.
- Garcias C.M., Morosini M.I., Baquero F. et al. Difference in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *U. urealyticum* and *U. parvum* isolates. *J Antimicrob Chemoter* 2008; 8: 38–40.
- Kacerovsky M., Boudys L. Preterm premature rupture of membranes and *Ureaplasma urealyticum*. *Ceska Gynecol* 2008; 73: 3: 154–159.
- Nektaria Kechagia, Sotiris Bersimis, Stylianos Chatzipanagiotou. Incidence and antimicrobial susceptibilities of genital mycoplasmas in outpatient women with clinical vaginitis in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemoter* 2008; 62: 1: 122–125.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR-12): 1–114.
- Teague R., Fairley C.K., Newton D. et al. How men with non-chlamydial, non-gonococcal urethritis are managed in Australasia. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 9: 581–585.