

Сравнительная эффективность лечения акушерских и перинатальных осложнений хламидиоза

П.В. Буданов, П.А. Асланова, М.В. Буданова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова РМАПО

Одной из актуальнейших проблем современной клинической медицины являются инфекции с внутриклеточной персистенцией возбудителя. Несмотря на широкое изучение хламидийной инфекции, высокая частота осложнений, рецидивирования и неэффективности терапии, диктует необходимость разработки новых подходов к лечению данной патологии. В последние годы возросла частота хламидийной инфекции, борьба с которой представляет значительные сложности в связи с развивающейся устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам и особенностями ответных реакций организма. По-прежнему высокой остаётся частота урогенитального хламидиоза у беременных, колеблющаяся от 3 до 74 %, по данным различных авторов [1–3, 7, 9, 16].

Рандомизированные исследования, проводимые под контролем ВОЗ показывают, что у 35–50 % новорождённых, матери которых инфицированы *S. trachomatis*, развивается хламидийная офтальмия (в 5 раз чаще гонококковой), у 11–20 % – пневмония, а общая частота инфицирования детей достигает 70 % [2, 16].

В настоящее время известны четыре вида хламидий: *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*. *Chlamydia trachomatis* серотипов D – K является облигатным паразитом человека. Заражение происходит при половом контакте, редко – бытовым путём [7, 8, 11].

Хламидии представляют собой группу облигатных внутриклеточных паразитов. Все хламидии имеют общий групповой, родоспецифичный антиген (липополисахаридный комплекс, реактивной половиной которого является 2-кето-3-дезоксиктановая кислота), что используется при диагностике хламидиоза иммунофлуоресцентными методами [3, 8].

Высокая частота персистирующей хламидийной инфекции, не имеющей клинических проявлений, приводит к выявлению её только при возникновении осложнений. Хламидийная инфекция ведёт к потерям беременности, невынашиванию, развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию (ВУИ) плода, послеродовым воспалительным заболеваниям, неонатальным инфекциям [2, 7, 9, 11, 16].

В I триместре беременности наиболее характерным осложнением является угрожающий выкидыш, неразвивающаяся беременность и спонтанный аборт. Во II и III триместрах угроза прерыва-

ния беременности имеет длительное течение, а токолитическая терапия даёт, как правило, нестойкий эффект. Это связано с инфицированием амниона хламидиями, которое встречается у 65 % беременных. Тельца *Chlamydia trachomatis* выявлены во всех тканевых структурах плаценты женщин с генитальным хламидиозом. Отмечено, что поражённые хламидиями клетки обнаружены в просвете капилляров ворсин хориона, что указывает на возможный гематогенный путь передачи инфекции от матери к плоду. В плацентах женщин с генитальным хламидиозом происходит нарушение иммунного гомеостаза с образованием патогенных иммунных комплексов (ПИК), включающих IgM, IgG, IgA и фиксирующих С3-фракцию комплемента как маркер патогенности. Показано, что фиксация ПИК на мембранных структурах плаценты приводит к разрушению мембран синцития и плацентарного барьера. Последнее вызывает развитие плацентарной недостаточности и повреждение фетоплацентарной системы.

В случаях инфицирования амниотических оболочек может развиваться многоводие, специфическое поражение плаценты (плацентит), плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода. Истинные пороки развития плода не являются патогномоничными для хламидийной инфекции.

В процессе эхографического обследования беременных с внутриутробным инфицированием достоверно чаще встречаются следующие эхографические признаки: многоводие, маловодие, гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах, изменения плаценты. При проведении ультразвуковой плацентографии у женщин с инфекционной патологией гениталий обнаруживаются следующие изменения: утолщение плаценты, разнородная эхогенность паренхимы плаценты, преждевременное «старение» плаценты, расширение межворсинчатых пространств, расширение субхориального пространства, утолщение/удвоение контура базальной пластинки. В 75 % имеется сочетание двух или нескольких вариантов изменения эхографической структуры плаценты.

Следует отметить, что при наличии более двух эхографических маркеров у новорождённого в 82 % наблюдений постнатально диагностируется внутриутробная инфекция [9].

Для беременных с хламидийной инфекцией и фетоплацентарной недостаточностью первичными её проявлениями являются нарушения внутриплацентарного кровотока.

Ведущим механизмом инфицирования тканей беременности и плода является интраканаликулярный (восходящий), реализующийся наиболее часто (70–80 %), даже при неповреждённых околоплодных оболочках. Вообще механизмы внутриутробной инфекции при хламидийной инфекции включают следующие пути распространения инфекции: восходящий – при наличии специфического поражения нижних отделов полового тракта; нисходящий – при локализации воспалительного очага в области придатков матки; трансдецидуальный – при наличии инфекции в эндометрии; гематогенный – в большинстве случаев обусловлен способностью хламидий длительно персистировать в лимфоцитах периферической крови; контактный – прямая контаминация новорождённого при прохождении через родовый канал. При отсутствии гипоксии плода и аспирации инфицированного содержимого родового канала риск развития тяжёлой инфекции у новорождённого ниже, чем при длительном контакте плода с инфицированной средой во время беременности. Так, почти половина новорождённых от матерей с хламидиозом имеют клинически выраженную инфекцию.

К неонатальным проявлениям хламидийной инфекции относятся поражения кожи и слизистых (конъюнктивит), пневмония, отит, вульвит, уретрит. У недоношенных детей возможно развитие специфического миокардита после хламидийной пневмонии, описаны случаи хламидийного менингита и энцефалита.

В зависимости от пути заражения и инфицирующей дозы проявления перинатальной хламидийной инфекции могут встречаться не только в первые 168 часов жизни новорождённого (ранний неонатальный период), но и реализовываться в течение первых месяцев жизни ребёнка. Основным методом борьбы с подобными осложнениями является своевременное проведение рациональной этиотропной антибиотикотерапии.

В то же время, подавляющее большинство (62–84 %) генитальных инфекций имеют смешанную этиологию. Среди сопутствующих возбудителей наиболее часто выявляются микоплазмы и уреаплазмы, вирусы, анаэробы и грибы (возбудители нарушений микроценоза влагалища). В связи с этим, для лечения инфекций, передаваемых половым путем, должны использоваться антибактериальные препараты с высокой биодоступностью и активностью в отношении других бактериальных возбудителей с внутриклеточной персистенцией. Различный спектр осложнений беременности, ассоциированных с инфекционным процессом и многоочаговость поражений, присущая хламидиозу, требует комплексных подходов к терапии.

Пациенткам с бактериальными ИППП, как правило, назначают системную терапию антибактериальными препаратами с учётом предполагаемой или определяемой чувствительности возбудителя. Имеются работы о том, что применение одной дозы (1,0 г) азитромицина рекомендуется как метод выбора в лечении хламидийной инфекции в III триместре беременности [4, 5, 12, 13, 15, 17].

Общими положениями являются: преимущественное использование макролидов как препаратов выбора для лечения хламидийной, и связанной с микоплазмами инфекции у беременных, начало лечения во все сроки гестации.

Для лечения урогенитального хламидиоза в гинекологической практике используют тетрациклины, фторхинолоны и макролиды. Применение тетрациклинов и фторхинолонов во время беременности противопоказано, а в период лактации – ограничено из-за наличия неблагоприятных эффектов для эмбриона, плода и новорождённого [10, 17].

Наибольшее распространение для лечения беременных с генитальными инфекциями, получили антибиотики группы макролидов, использование которых с учётом срока гестации безопасно для матери и плода [10, 14, 17].

В 2006 г. опубликовано новое Руководство CDC (Center for Diseases Control and Prevention, США) по ведению больных ИППП, в котором представлены рекомендованные и альтернативные схемы назначения этиотропных препаратов. На первом месте среди рекомендованных во время беременности препаратов находится азитромицин, используемый в режиме однократного приёма [17].

Макролидный антибиотик азитромицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, создавая максимальную концентрацию в плазме крови уже через 2 часа, при этом биодоступность препарата достигает 37 %. Важным аспектом, определяющим успех лечения, является достижение высоких концентраций препарата в тканях, по сравнению с плазмой крови (в среднем – в 20–30 раз выше). Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных

возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекционного агента, где действующее вещество освобождается в процессе фагоцитоза, причём концентрация азитромицина в очаге инфекции на 30 % выше, чем в здоровых тканях. После однократного приёма бактерицидные концентрации препарата сохраняются в очаге воспаления на протяжении 5–7 дней [10, 12, 19, 21].

Следует отметить, что в настоящее время бактериостатический антибиотик эритромицин практически не используется для лечения урогенитального хламидиоза, так как его микробиологическая эффективность зачастую не превышает 30 % [12, 14, 19]. Поэтому уровень доказательности эффективности азитромицина для лечения хламидиоза – I, а уровень рекомендаций для клинического применения у беременных достигает показателя первой группы (A-Ia) [19–22].

С целью выявления частоты генитальных инфекций, факторов риска их развития, ассоциированных с инфекцией осложнений беременности, родов и их исходов для новорождённого было проведено слепое про- и ретроспективное обследование 5430 беременных на базе родильного дома и консультативно-диагностического центра при 7 ГКБ с 2001 по 2007 гг.

Частота встречаемости заболеваний, передаваемых половым путем, составила 17,85 % (969). Структура ИППП у беременных была представлена хламидийной инфекцией – 24,56 %, ассоциированной с микоплазмами – 11,46 %, трихомонадной – 4,85 %, смешанной инфекцией – 59,13 %.

Острые и обострения хронических вирусных заболеваний наблюдались в 10,24 % (556 случаев) и были представлены герпетическими поражениями в 8,34 %, цитомегаловирусной инфекцией – в 0,78 % и папилломавирусной инфекцией – в 1,12 %.

Высокая частота смешанных инфекций при хламидиозе, наличие малосимптомного и латентного его течения приводит к необходимости комплексной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и нарушений микроценоза влагалища.

Ни один из современных методов диагностики хламидиоза не обеспечивает 100 % надёжности. Поэтому лабораторная диагностика должна основываться на сочетании минимум двух методов, одним из которых должен являться культуральный.

Непосредственная идентификация элементарных телец (ЭТ) и ретикулярных телец (РТ) хламидий возможна при микроскопии мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Цитоплазматические включения определяются в виде микроколоний, окрашенных в темно-синий или розовый цвет (тельца Гальберштадтера-Провачека). Чувствительность цитологического метода обнаружения хламидий не превышает 10–12 %. Метод позволяет оценить состояние микроценоза влагалища, количество лейкоцитов, выявить наличие дрожжеподобных грибов, влагалищных трихомонад.

Наиболее распространённый метод диагностики хламидийной инфекции – иммуноцитологический основан на реакции прямой или непрямой иммунофлюоресценции (определение антигена *C. trachomatis*). Для первичной диагностики заболевания важнейшим скрининговым методом является метод прямой иммунофлюоресценции. При его использовании к биологическому материалу добавляются меченые флюоресцинами моноклональные антитела. Полученные мазки оценивают под люминесцентным микроскопом. Чувствительность метода колеблется в пределах 65–90 %, а специфичность – 85–90 %. Главным недостатком метода является его низкая чувствительность при малых количествах ЭТ в исследуемом материале. Кроме

того, люминесцентная микроскопия – субъективный метод оценки интенсивности флуоресценции.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) обладает преимуществами по сравнению с иммунологическими методами: высокая специфичность – 95 %; максимальная чувствительность; быстрота проведения (4–5 часов). Недостатком ПЦР-диагностики хламидиоза является возможное получение ложноположительных результатов при проведении исследования ранее, чем через месяц после окончания курса лечения. Это связано с тем, что метод амплификации ДНК/РНК не позволяет оценить жизнеспособность клетки, даёт положительные результаты при малых количествах возбудителя и наличии отдельных фрагментов его генома. При получении положительного результата показано проведение микробиологического исследования, а при невозможности последнего – повторная ПЦР через 5–6 недель.

Наиболее достоверным методом диагностики хламидиоза является сочетание культурального исследования и полимеразной цепной реакции. В некоторых наблюдениях только культуральное исследование позволяет диагностировать хламидийную инфекцию. Чувствительность этого метода зависит от соблюдения правил забора и доставки материала, качества питательных сред и культуры клеток, правильного культивирования, квалификации персонала. Продолжительность микробиологического исследования в среднем составляет 4–7 дней.

Следует отметить, что чувствительность хламидий к антибиотикам *in vitro* может быть существенно ниже, чем реальная микробиологическая и клиническая эффективность препарата у пациента [18]. Подобные исследования требуют руководствоваться в выборе этиотропного антибиотика не результатами культурального исследования, а доказанной клинической эффективностью конкретного препарата и способов его введения. К методам непрямой диагностики хламидийной инфекции относится определение уровня специфических антител. Накопление антител классов М, G и А происходит через разные промежутки времени и зависит от характера инфицирования (первичная инфекция, реинфекция). При первичном инфицировании вначале появляются IgM, затем – G, потом – А. При вторичном инфицировании отмечается быстрое нарастание антител классов G и А, на фоне отсутствия IgM. Этот метод исследования позволяет определить стадию заболевания, оценить эффективность проводимого лечения, доказать хламидийную этиологию экстрагенитальных поражений.

Определение ДНК *Chlamidia trachomatis* проводили путём полимеразной цепной реакции. Материалами для исследований служили соскоб из цервикального канала, со слизистых, слюна, моча и кровь новорождённых. Все соскобы забирали с использованием одноразовых стерильных цитологических щёточек фирмы PathFinder (США). Использовали многоканальный амплификатор ДНК «Терцик™» и наборы реактивов к нему (АО «Петровакс», Институт Иммунологии, Москва).

Из 238 беременных острая хламидийная инфекция (длительность заболевания менее 2 месяцев) имела у 79 (33,19 %), хроническая (более 2 месяцев) – у 61 (25,63 %), персистирующая – у 98 (41,18 %). Таким образом, преобладающим вариантом течения являлась персистирующая и острая хламидийная инфекция.

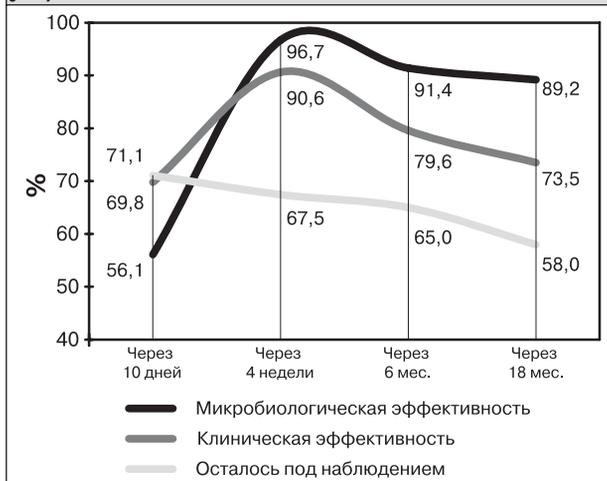
Под нашим наблюдением в ходе проспективной части исследования находились 72 беременные со сроком гестации 29–41 неделя, у 33 (45,83 %) из которых диагностирована неэффективность лечения в анамнезе острого или хронического хламидиоза, а также 28 (38,89 %) женщин с персистиру-

ющей инфекцией и 11 (15,28 %) беременных, прекративших ранее начатую терапию по немотивированным причинам. До включения в исследование больные получали различную антибиотикотерапию: в первой подгруппе 16 (57,14 %) беременных по поводу хламидийной инфекции принимали эритромицин по 1–3 г в сутки, 9 – джозамицин по 1 г в сутки, 8 – спирамицин по 9 млн ЕД в сутки. Необходимо отметить неадекватность суточной дозы эритромицина и джозамицина для лечения хламидиоза. Интересным представляется факт, что 9 из 11 беременных, прекративших начатое лечение самостоятельно (81 %), получили эритромицин и спирамицин. При целенаправленном расспросе в ходе настоящего исследования удалось выяснить, что они мотивировали отказ от терапии «опасностью для ребёнка» при приёме «таких высоких доз» антибиотика. Всем пациенткам после проведения собеседования, включавшего разъяснение особенностей течения хламидийной инфекции, её опасности для беременной и плода, необходимости проведения антибактериальной терапии и лечения, направленного на купирование осложнений беременности, действия препарата азитромицина и схемы его применения, была назначена терапия, включавшая однократный пероральный приём 1,0 г препарата. Всем половым партнерам больных проводилось обследование и лечение генитальных инфекций. После использования азитромицина беременные в течение 3 дней проводили самоанкетирование, включавшее описание возможных побочных эффектов препарата (тошнота, рвота, боль в животе, изменение характера стула, метеоризм, сыпь, кожный зуд).

Контроль за эффективностью терапии осуществляли на основании результатов полимеразной цепной реакции или микробиологического исследования через 4 недели после приёма азитромицина. Лечение считали эффективным при отсутствии обнаружения генома *Chlamydia trachomatis*. Максимальная продолжительность наблюдения за пациентками и катamnестическое обследование детей составляло 2 года.

Микробиологическая эффективность применения азитромицина у беременных с хламидийной инфекцией по результатам первого контрольного обследования составила 93,06 %. В трёх наблюдениях при положительных результатах полимеразной цепной реакции не обнаружено роста *C. trachomatis* на культуре клеток McCoу. В течение 3 месяцев наблюдения микробиологически верифицированная персистенция хламидий после лечения сохранялась у 2 женщин (2,78 %) (рис. 1).

Рис. 1. Клиническая и микробиологическая эффективность азитромицина для лечения урогенитального хламидиоза у беременных



Как видно на рис. 1, показатели микробиологической и клинической эффективности лечения беременных с хламидиозом достигали максимальных значений к 4-й неделе после окончания лечения. Только при проведении первого контроля клиническая эффективность превалировала над микробиологической. За 1,5 года показатели эффективности терапии урогенитальной хламидийной инфекции после использования однократной дозы азитромицина снижаются незначительно.

Таким образом, однократный пероральный приём 1,0 г азитромицина обладает высокой терапевтической эффективностью (97,22 %) для лечения урогенитального хламидиоза во время беременности. Важно отметить, что такие высокие показатели эффективности лечения достигнуты в группе женщин с рецидивирующей и персистирующей хламидийной инфекцией.

Не было зарегистрировано отказов от рекомендованного лечения. Побочные реакции на фоне приёма азитромицина в виде тошноты отметили 2 беременные и в виде «тяжести» в животе – 1 женщина (всего – 4,17 %). Особенностью персистирующей хламидийной инфекции является отсутствие клинических проявлений заболевания, что приводит к поздней диагностике. В то же время, нерациональная антибиотикотерапия не только обуславливает возникновение резистентности возбудителя, но и приводит к позднему началу адекватного лечения. Высокая частота ассоциированных с инфекцией осложнений требует проведения высокоинформативных методов диагностики хламидиоза и назначение этиотропной терапии в комплексном лечении беременных.

В настоящем исследовании принимали участие пациентки в III триместре беременности. Это привело к незначительному снижению частоты сонографических и морфологических изменений последа после проведённого лечения. В то же время, частота перинатальных инфекций, достигавшая 67,8 % у женщин со специфическими инфекциями, снизилась до 7,06 % (7) после проведения терапии азитромицином. При этом общие показатели перинатальной заболеваемости составили 511,48 и 347,22 ‰ соответственно. Не было отмечено случаев хламидийной пневмонии и генерализованной инфекции у новорождённых, матери которых получали терапию азитромицином.

Таким образом, у беременных с ИППП эхографические маркеры инфекции обнаруживаются почти в 30 %. У женщин с восходящим инфицированием плода в 80 % выявляется сочетание трёх и более эхографических маркеров инфекции. Частота фетоплацентарной недостаточности у этих женщин возрастает почти в 2 раза. Гемодинамические нарушения у беременных с восходящим инфицированием плода преимущественно регистрируются в плодово-плацентарном звене кровообращения.

Так как персистирующая и рецидивирующая хламидийная инфекция приводит к изменениям фетоплацентарного комплекса, необходимо своевременно диагностировать хламидийные поражения и осуществлять комплексную этиотропную терапию с учётом степени распространения процесса, срока беременности и наличия сопутствующих осложнений.

Однократный приём 1,0 г азитромицина является высокоэффективным способом лечения хламидиоза у беременных и обладает высокой комп-

лаентностью. Кроме того, высокая эффективность достигается и при неэффективности других антибактериальных препаратов.

Лечение хламидийной инфекции у беременных с помощью однократных доз азитромицина эффективно уменьшает частоту материнских и перинатальных осложнений, имеет хорошую переносимость, обладает наиболее высоким удобством для соблюдения режима приёма и психологического комфорта пациенток.

Литература

1. Асцатурова О.Р., Остроумов О.А., Гурская Т.Ю., Никонов А.П. Сравнительная эффективность азитромицина и эритромицина в терапии урогенитального хламидиоза в III триместре беременности // Главный врач. 2002; 5: 14–20.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Генитальный хламидиоз: исходы беременности и проявления инфекции у доношенных новорождённых. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. Москва, Медицина, 2000; 52–55.
3. Глазкова Л.К., Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Ремизова И.И. Особенности течения хламидийной инфекции у беременных, совершенствование диагностики и лечения // ИППП, 2002; 2: 15–20.
4. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Новое в рекомендациях по лечению хламидийной инфекции во время беременности // Репродуктивное здоровье женщины. 2007; 2: 31.
5. Евсюкова И.И. Антибиотикотерапия хламидийной инфекции у беременных и новорождённых детей // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2001; 3: 11–15.
6. Кисина В.И. Урогенитальный хламидиоз: оптимальная программа лечения // Consilium medicum. 2006; 08: 1.
7. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции. Пособие для врачей / Кудрявцева Л.В., Мисюрин О.Ю., Генезоров Э.В. и др. М.: Изд. РМАПО, 2001; 61.
8. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. М.: Издательский дом «Династия», Москва, 2003, 140.
10. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1, 2005; 496–497.
11. Чеботарев В.В. Дискуссионные вопросы урогенитальных инфекций // Росс. Журнал кож. и венер. болезней. 2002; 1: 53–59.
12. Adair GD, Gunter M, Stovall TG et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin // Obstet Gynecol. 1998; 91: 2: 165–8.
13. Jacobson GF, Kirby RP, Liverman EM, Motly RV. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy // Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 7: 1352–4.
14. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides // Int. J. of Antimicrobial Agents. 2001; 18: S71–76.
15. Wehben HA, Rugeirio RM, Skahem S, Lopes G. Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women // J Reprod Med. 1998; 43: 6: 509–14.
16. Whittington W.L.H., Kent Ch., Kissinger P. et al. Determinants of persistent and recurrent Chlamydia trachomatis infection in young women. Results of multicenter control study. STD, Feb. 2001; 117–123.
17. Center for Disease Control and Prevention. MMWR; 2006.
18. Шипицина Е.В., Савичева А.М., Хуснутдинова Т.А., Шалепко К.В., Мисюрин О.Ю., Говорун В.М., Домейка М. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам: методологические аспекты и клиническое значение // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6: 1: 54–64.
19. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. Медицинская литература. 2006; 272.
20. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2000 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000054.
21. Pitsouni E, Iavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials // Int J Antimicrob Agents. 2007 Sep; 30: 3: 213–21.
22. Epub 2007 Jun 26. Antibiotherapy applied to uncomplicated urethritis and cervicitis. French agency for health product safety // Med Mal Infect. 2006; Jan; 36: 1: 27–35.