

Возможности терапии урогенитальной микоплазменной инфекции при беременности

И.Ю. Фофанова, В.Н. Прилепская

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий», Москва

Ключевые слова: уrogenитальная микоплазменная инфекция, беременность, терапия, джозамицин.

Одними из условно-патогенных микроорганизмов, которые интенсивно изучаются, являются генитальные микоплазмы. По данным литературы, около 40 % воспалительных уrogenитальных заболеваний обусловлено генитальными микоплазмами [3]. Сложности при изучении и решении вопроса о роли генитальных микоплазм в развитии патологии мочеполовых органов связаны с широким распространением этих микроорганизмов как среди больных, так и среди практически здоровых людей, разнородностью изучаемых популяционных групп, частой ассоциацией микоплазм с другой условно-патогенной микрофлорой, в связи с чем большинство научных работ по изучению роли генитальных микоплазм связано лишь с выяснением частоты их выявления при тех или иных патологических состояниях, определением резистентности к антибактериальным препаратам и изучением их иммунологических особенностей.

В акушерстве, гинекологии и педиатрии проблема роли генитальных микоплазм является наиболее актуальной, что подчёркивается большим количеством международных исследовательских работ. По данным, представленным на XX Европейском конгрессе акушеров-гинекологов (2008), при невынашивании беременности, преждевременном излитии вод чаще всего выделяют условно-патогенные микроорганизмы: *Ureaplasma* (*U. urealyticum*) и другие микоплазмы, фузобактерии. Было отмечено, что эти микроорганизмы могут быть триггером 1/3 преждевременных родов и 1/3 случаев преждевременного излития вод при недоношенной беременности. При этом клинический или субклинический хориоамнионит выявляется в 50 % случаев преждевременных родов при сроке беременности до 30 нед. [1].

В руководстве по инфекциям, передаваемым половым путём, Канады (2008 г.) генитальные микоплазмы (*Mycoplasma* (*M.*) *genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*) названы среди патогенов, приводящих к воспалительным заболеваниям органов малого таза у женщин, уретритов у мужчин. На 59-ой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВОЗ 2006 г.) был представлен перечень инфекций, включённых в проект глобальной стратегии по профилактике инфекций, передаваемых половым путём и борьбе с ними на период 2006–2015 годы, в

который помимо других инфекционных агентов были включены *U. urealyticum*, *M. genitalium* [6].

Основанием для принятых решений явились данные международных научно-практических исследовательских работ, посвящённых изучению роли генитальных микоплазм в акушерско-гинекологической и педиатрической практике.

В исследовании G. Randelović показано, что *U. urealyticum* наиболее часто выявляется у беременных с осложнениями беременности, в 62,8 % случаев – при преждевременном излитии вод, при этом в 32,6 % случаев – в виде моноинфекции [26]. Исследования японских учёных указывают на этиологическую роль генитальных микоплазм в генезе преждевременных родов путём повышения продукции ИЛ-8 и развития апоптотических изменений в амнионе и плаценте [16]. Работами Т. Egawa, I. Morioka и соавт. [14] показано, что при изучении гистоморфологических изменений в пуповине при преждевременных родах фунизит определялся во всех случаях выявления *U. urealyticum* и/или *M. hominis* и только в 13 % – при их отсутствии. Аналогичные данные получены и в другом многоцентровом исследовании [17].

Американскими исследователями на большом количестве исследований при преждевременных родах (351 новорождённых на 23–32 неделях гестации) в 23 % случаев в пуповинной крови были выявлены генитальные микоплазмы. При этом показано, что у новорождённых при наличии этих микроорганизмов обнаруживался системный воспалительный ответ в 41,3 % случаев (в контроле – 25,7 %), бронхопальмональная дисплазия – в 26,8 % случаев (в контроле – 10,1 %). Было сделано заключение о том, что выявление генитальных микоплазм в пуповинной крови чётко коррелировало с острым воспалением в плаценте, системным воспалительным ответом плода и бронхопальмональной дисплазией [15].

Сходные результаты были получены другими исследователями при изучении механизмов развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН): частота выраженных воспалительных изменений в амниотической жидкости при признаках ИЦН и целом плодном пузыре составила 81 %. Интересно, что частота выделения микроорганизмов (культуральное исследование) в амниотической жидкости составила при этом лишь 8 %, и во всех этих случаях определялась *U. urealyticum* в монокультуре или в сочетании с энтерококками, стрептококками, стафилококками. Дальнейшее наблюдение показало, что преждевременные роды произошли в 84 % случаев у пациенток с признаками интраамниального воспаления и отсутствием роста при культуральном исследовании. Не было выявлено значимых различий в частоте и интервале до родов, а также частоте неблагоприятных исходов для новорождённых между пациентками с признаками интраамниального воспаления при выявлении и при отсутствии выявления микроорганизмов в амниотической жидкости [20, 27]. В исследовании E. Bujold, посвящённом оценке микробной инвазии амниотической полости у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (амниоцентез в 16–26 недель беременности), показано, что микробное инфицирование амниотической полости было выявлено в 47 % случаев, при этом в 33 % случаев были выявлены уреоплазмы в диагностическом титре ($> 10^4$ КОЕ/мл) [11].

Заслуживают внимания результаты, полученные американскими авторами, при исследовании 89 беременных с преждевременным излитием вод методом амниоцентеза. Гистоморфологические признаки интраамниального воспаления были выявлены в равном числе случаев как при доказанном

культуральным методом микробном обсеменении амниотической жидкости, так и в случаях отсутствия выявления микроорганизмов культуральным методом. Авторами сделан вывод о том, что выявление клинико-лабораторных признаков интраамниального воспаления (даже без подтверждения культуральными исследованиями морфотипа микробного фактора) является фактором высокого риска для развития фетального воспалительного синдрома, что может определять акушерскую тактику [19]. В экспериментальных работах M.J. Novy и соавт. была выявлена значимая связь между инфицированием амниотической полости генитальными микоплазмами (в качестве моноинфекции) и лейкоцитозом, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, простагландинов E2 и F2 α , повышенным уровнем металлопротеиназы-9, маточной сократительной активностью [23].

В настоящее время всё больше накапливается о том, что угроза прерывания беременности (маточные сокращения, укорочение шейки матки, истмико-цервикальная недостаточность) в большой степени связана с интраамниальным воспалением. Предполагается, что с этим связана недостаточная эффективность традиционно применяемых средств (прогестагены, β -миметики). В последних исследованиях показано, что прогестерон модулирует продукцию цитокинов у стимулированных *Escherichia coli* или *U. urealyticum* моноцитов в одинаковой степени и не является строго иммуносупрессивным. Это предполагает, что прогестерон не предупреждает преждевременных родов путём подавления бактерио-стимулированной продукции цитокинов. Показано также, что повышенный уровень ИЛ-8 в амниотической жидкости, связанный с колонизацией *U. urealyticum* не изменялся при назначении бетаметазона [22, 25]. В работе G. Daniel и соавт. было показано, что при укорочении шейки матки менее 25 мм в сроке 16–24 недель беременности в амниотической жидкости был выявлен повышенный уровень 25 провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, eotaxin, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interferon- γ , inducible protein-10, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1a, MIP-1b, platelet-derived growth factor (PDGF) bb, tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor, and regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted (RANTES) protein). Эти данные предполагают объяснение тому факту, что в ряде случаев

терапия прогестероном, токолитиками, церкляжем является не эффективной [13].

Анализ частоты выявления генитальных микоплазм у новорождённых показал, что в целом они выявляются в 20–40 %, однако у здоровых детей они определяются в 15–17 % случаев, при перинатальной патологии этот показатель достигает 60 % [4, 5, 7].

Спектр перинатальной патологии, ассоциированной с выделением микоплазм, включает широкий перечень заболеваний и состояний: недоношенность, задержка внутриутробного развития, пневмония, бронхолёгочная дисплазия, дисбактериоз, ринит [8, 10, 18, 24].

По данным американских авторов, в пуповинной крови и цереброспинальной жидкости новорождённых с очень низкой массой тела в 23 % случаев были выявлены уреаплазмы (из них *U. parvum* – в 70 %). Присутствие уреаплазм было ассоциировано с повышением уровня ИЛ-1 β в пуповинной крови. Новорождённые, инфицированные уреаплазмами, имели более высокий (в 2,3 раза) риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний [29].

Исследованиями японских и американских авторов показана чёткая положительная связь между воспалительными изменениями в лёгких новорождённых, хроническими заболеваниями лёгких детей и колонизацией *U. urealyticum* плаценты [21, 30].

В исследовании A. Berger (Австрия, 2009) указывается на значительно более высокий риск развития различных психоневрологических, церебральных осложнений у детей до 2-летнего возраста, родившихся до 33-й недели гестации, матери которых были инфицированы *U. urealyticum* по сравнению с неинфицированными [9].

Хотелось бы подчеркнуть, что современными работами отечественных исследователей [2] показано, что антигены микоплазм (*U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) способны длительно (до 3 месяцев) сохраняться в крови и органах экспериментально инфицированных животных, заражённых как живой культурой микоплазм, так и препаратами антигенов, что доказывает генерализованный характер инфекции с длительной персистенцией возбудителя во внутренних органах и бактериемией, что позволяет с иных позиций относиться к вопросу урогенитальной микоплазменной инфекции и её влиянию на течение гестационного процесса.

Для изучения влияния инфицирования генитальными микоплазмами при беременности и оценки

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, ларингит, синусит, средний отит, паратонзиллит, бронхит, пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями), коклюш); стоматологические инфекции (гингивит, пародонтит); инфекции кожных покровов и мягких тканей (угри, пиодермия, фурункулёз, сибирская язва, рожистое воспаление, лимфангит, лимфаденит); инфекции мочеполовой системы (простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину), хламидийные, микоплазменные (в т. ч. уреаплазменные) и смешанные инфекции); инфекции в офтальмологии (дакриоцистит, блефарит).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в

ВИЛЬПРАФЕН (Astellas Pharma Europe B.V.)

Джозамицин

Таблетки п. о. 500 мг

возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина в 2–3 приёма. Суточная дозировка для детей назначается из расчёта 40–50 мг/кг ежедневно, разделённая на 2–3 приёма. Покрытые оболочкой таблетки Вильпрафен следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

Разделы: Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

эффективности тактики ведения беременности были проанализированы особенности течения и исходы беременности у 1120 пациенток, обратившихся в поликлиническое отделение НЦАГ и П. Методы исследования: общеклинические, гормональные, функциональные (УЗ, доплерометрия, КТГ-исследование), исследование клинического анализа крови, гемостазиограммы, бактериоскопический метод, метод ПЦР, культуральное исследование для определения количества микоплазм, бактериологическое исследование с целью выявления условно-патогенных микроорганизмов.

Из 1120 беременных у 633 (56,5 %) в цервикальном канале и заднем своде влагалища были выявлены генитальные микоплазмы (*U. urealyticum*, *M. hominis* или их сочетание). В результате обследования были сформированы 3 группы: 1-я группа (n = 198) (31,3 %) – пациентки с генитальными микоплазмами в качестве моноинфекции, 2-я группа (n = 254) (40,1 %) – с генитальными микоплазмами в сочетании с другой условно-патогенной кокковой микрофлорой, в 181 (28,6 %) случае – микоплазменная инфекция сочеталась с хламидиями и условно-патогенной кокковой микрофлорой. Эта группа пациенток была исключена из исследования.

Как видно из табл. 1, при сравнении методов выявления генитальных микоплазм методами ПЦР и культуральным методом не было выявлено достоверных отличий.

Проанализированы течение беременности в группах пациенток с мономикоплазменной инфекцией (1-я группа) и микоплазменной инфек-

Таблица 1. Методы выявления генитальных микоплазм	
Метод ПЦР	Культуральный метод
<i>U. urealyticum</i> – 70,8 %	<i>U. urealyticum</i> (титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 66,1 %
<i>M. hominis</i> – 7,1 %	<i>M. hominis</i> (титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 7,9 %
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> – 18,4 %	<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> (титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 22,8 %
Не обнаружено – 3,7 %	Выявлены в титре $\leq 10^4$ КОЕ/мл – 3,2 %

цией в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами (2-я группа) (табл. 2).

Гинекологический анамнез (табл. 2) обследованных в обеих группах характеризовался высоким уровнем числа хронических воспалительных заболеваний матки и придатков, патологии шейки матки, нарушений менструального цикла и т. п. У каждой пятой в анамнезе было бесплодие, внематочная беременность. Однако в 1-й группе количество пациенток с указанием на эндометриоз (наружно-внутренний эндометриоз, аденомиоз, эндометриоз шейки матки) было в 2 раза выше, чем в 2-й группе и составляло 16,2 % ($p \leq 0,01$).

Как видно из таблицы 2, в первой группе беременных нормальные роды были у 28 % женщин, в 9,6 % случаях беременность закончилась антенатальной гибелью плода, в 9,6 % – постнатальной гибелью плода, в 15,1 % – рождением ребёнка с пороками развития, в 2,5 % – рождением ребёнка с ДЦП, т. е. у каждой пятой – в анамнезе были перинатальные потери, у каждой шестой – рождение ребёнка с врождёнными пороками развития. Привычное невынашивание беременности отмечено

Таблица 2. Особенности течения беременности и акушерского анамнеза обследованных

	1-я группа (n = 198) моно	2-я группа (n = 254) микс
Бактериальный посев	Лактобактерии в титре $\leq 10^4$ КОЕ/мл	α -гемолитические стрептококки, энтерококки, пептострептококки, гарднереллы, <i>P. parvulus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus viridans</i> (титр $\geq 10^{4-5}$ КОЕ/мл)
Культуральное исследование	<i>U. urealyticum</i> ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 69,7 % <i>M. hominis</i> ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 9,1 % <i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 16,2 % <i>U. urealyticum</i> ($\leq 10^4$ КОЕ/мл) – 3 % <i>M. hominis</i> ($\leq 10^4$ КОЕ/мл) – 2 %	<i>U. urealyticum</i> ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 66,1 % <i>M. hominis</i> ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 7,1 % <i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) – 22,82 % <i>U. urealyticum</i> ($\leq 10^4$ КОЕ/мл) – 2 % <i>M. hominis</i> ($\leq 10^4$ КОЕ/мл) – 1,2 %
Гинекологический анамнез	Вагинит – 70,2 % Хронический сальпингоофорит – 81,8 % Хронический эндометрит – 80,8 % Патология шейки матки – 70,7 % Нарушения менструального цикла – 66,7 % Бесплодие – 20,2 % Миома матки – 7,6 % Эндометриоз – 16,2 % Спаечный процесс в малом тазу – 25,8 % Рецидивирующие кисты яичников – 14,1 % Внематочная беременность – 18,2 %	Вагинит – 74 % Хронический сальпингоофорит – 65,7 % Хронический эндометрит – 65 % Патология шейки матки – 74,8 % Нарушения менструального цикла – 48 % Бесплодие – 18,9 % Миома матки – 7,9 % Эндометриоз – 8,7 % Спаечный процесс в малом тазу – 19,3 % Рецидивирующие кисты яичников – 13,8 % Внематочная беременность – 18,5 %
Акушерский анамнез	Рождение живого новорождённого – 28 % Ранние самопроизвольные выкидыши – 27,3 % Поздние самопроизвольные выкидыши – 5,1 % Неразвивающаяся беременность – 14,1 % Привычное невынашивание – 13,1 % Пороки развития плода – 15,1 % Антенатальная гибель плода – 9,6 % Интранатальная гибель плода – 1,01 % Постнатальная гибель новорождённого – 9,6 % ДЦП – 2,5 %	Рождение живого новорождённого – 24,4 % Ранние самопроизвольные выкидыши – 16,9 % Поздние самопроизвольные выкидыши – 11 % Неразвивающаяся беременность – 15 % Привычное невынашивание – 16,1 % Пороки развития плода – 13 % Антенатальная гибель плода – 5,2 % Интранатальная гибель плода – 5,2 % Постнатальная гибель новорождённого – 8 % ДЦП – 1,96 %
Осложнения данной беременности	Вагинит – 85,4 % Угрожающий выкидыш: I триместр – 68,7 %; II триместр – 11,1 % Маловодие – 12,1 % Многоводие – 3 % Анемия беременных – 43,4 % Отёки беременных – 34,3 % Угрожающие преждевременные роды – 28,9 %	Вагинит – 88,9 % Угрожающий выкидыш: I триместр – 77,6 %; II триместр – 8,7 % Маловодие – 12,6 % Многоводие – 10,2 % Анемия беременных – 61,8 % Отёки беременных – 43,7 % Угрожающие преждевременные роды – 33,9 %

Таблица 3. Данные лабораторных исследований

Лабораторные исследования	Срок беременности					
	8–12 недель	17–18 недель	22–24 недель	28–32 недель	33–36 недель	37–40 недель
Гемоглобин						
1-я группа	122,3 ± 12,54	115,2 ± 19,21	112,3 ± 12,65	117,6 ± 8,65	115,3 ± 13,54	116,2 ± 19,23
2-я группа	119,09 ± 9,86	112,3 ± 16,02	113,4 ± 9,08	119,4 ± 13,64	112,9 ± 11,21	115,5 ± 8,98
Количество лейкоцитов						
1-я группа	7,8 ± 0,8	8,6 ± 0,7*	8,9 ± 1,4	9,2 ± 0,9	8,4 ± 1,6	8,5 ± 2,7
2-я группа	7,9 ± 1,0	12,4 ± 0,6*	11,4 ± 2,1	10,2 ± 1,5	9,9 ± 0,8	10,6 ± 1,8
Палочкоядерные лейкоциты						
1-я группа	6,8 ± 0,8	9,7 ± 1,3*	4,5 ± 1,3*	5,1 ± 1,7	5,6 ± 0,9	6,2 ± 1,8
2-я группа	8,9 ± 1,4	13,3 ± 2,4*	7,7 ± 0,8*	7,5 ± 1,8	6,6 ± 1,6	8,3 ± 1,8
СОЭ (мм/час)						
1-я группа	15,3 ± 1,4	31,6 ± 2,0	18,0 ± 1,8	26,2 ± 1,8	20,2 ± 2,3	28,9 ± 3,3
2-я группа	14,8 ± 1,6	30,9 ± 2,7	20,4 ± 2,1	28,7 ± 0,9	29,7 ± 1,9	34,8 ± 2,4
Фибриноген (г/л)						
1-я группа	3,5 ± 0,2	5,6 ± 0,7	4,5 ± 1,1	4,7 ± 0,9	3,9 ± 1,2	5,3 ± 0,8
2-я группа	3,3 ± 0,4	5,8 ± 1,0	4,6 ± 0,8	5,0 ± 0,8	4,2 ± 1,1	5,5 ± 0,8
β-ХГ (10 000–35 000 МЕ/л)						
1-я группа		6321 ± 567*	26227 ± 2314			
2-я группа		13275 ± 1432*	17538 ± 3245*			
Эстриол (6–21 нмоль/л)						
1-я группа		3,3 ± 0,64*	13,6 ± 0,59*			
2-я группа		6,9 ± 0,46*	16,1 ± 0,89*			
Толщина плаценты (см)						
1-я группа	9,5 ± 1,1*	14,8 ± 0,8*	22,1 ± 2,1	26,5 ± 2,2	30,1 ± 2,3	32,8 ± 2,9
2-я группа	13,5 ± 1,2*	23,1 ± 2,1*	22,5 ± 1,9	29,9 ± 1,8	36,4 ± 2,4	42,3 ± 1,8

Примечание. * – $p \leq 0,01$

у 13,1 %, ранний самопроизвольный выкидыш у 27,3 % женщин. Во второй группе беременных число нормальных родов, число и характер неудачно закончившихся беременностей был сопоставим с таковым в 1-й группе, однако выявлена более высокая частота родов, закончившихся интранатальной гибелью плода ($p \leq 0,01$).

Анализ течения настоящей беременности показал (см. табл. 2), что на фоне практически одинаково высокой частоты осложнений в течение беременности, частота многоводия во 2-й группе была в 3 раза чаще, чем в 1-й группе. Обращает на себя внимание высокая частота симптомов угрожающего выкидыша в I триместре беременности в обеих группах (в основном за счёт отслойки хориона – в 65–72 %), угрожающих преждевременных родов – у каждой третьей беременной как в первой, так и во второй группах.

В таблице 3 представлены данные лабораторных исследований пациенток обеих групп в динамике беременности.

Как видно из таблицы, у пациенток 1-й группы (мономикоплазменное инфицирование) в клиническом анализе крови отмечается выраженное повышение СОЭ к 17–18 неделям беременности, во 2-й группе – повышение СОЭ сопровождалось повышением общего числа лейкоцитов и нейтрофилов. В гемостазиограмме в обеих группах наиболее характерным являлся выраженный рост уровня фибриногена с начала II триместра беременности (с 14–15 недель).

По данным ультразвукового исследования плацента в 86–88 % случаев располагалась на передней стенке матки в обеих группах, однако, начиная с ранних сроков беременности, в 1-й группе пациенток толщина плаценты находилась на нижних границах нормы, а в 23,2 % случаев отмечался «тощий» хорион. Во 2-й группе, напротив, средняя толщина плаценты находилась на верхней границе нормы, в 35 % случаев отмечалось утолщение плаценты.

При исследовании генетических маркеров в 17–18 недель беременности (αFP, β-ХГ, эстриол, 17-ОП) в 1-й группе пациенток характерным явля-

лось снижение уровня эстриола (средний уровень составил $3,3 \pm 0,64$ нмоль/л) ($p \leq 0,01$), во 2-й группе – в 13 % был снижен, в 27 % – повышен, в остальных (60 %) случаях находился в пределах нормы. Средний уровень хорионического гонадотропина (β-ХГ) в 1-й группе также был снижен, составляя в среднем по группе 6321 ± 567 МЕ/л ($p \leq 0,01$), во 2-й группе уровень β-ХГ находился пределах нормы и составил в среднем 13275 ± 1432 МЕ/л, хотя у 19 % пациенток 2-й группы отмечалось умеренное повышение уровня β-ХГ (43528 ± 1873 МЕ/л).

Представляют интерес показатели лабораторных данных в тех случаях, когда генитальные микоплазмы были выявлены в количестве $\leq 10^4$ КОЕ/мл. В 1-й группе количество этих пациенток составило 10 (5 %), во 2-й группе – 8 (3,1 %). У всех 10 пациенток 1-й группы при лабораторном обследовании не отмечалось патологического повышения уровня фибриногена, СОЭ, изменения уровня генетических маркеров. Однако симптомы угрозы прерывания беременности отмечались у 7 из 10 пациенток. Во 2-й группе у 6 пациенток из 8 (при наличии сочетанного инфицирования кокковой микрофлорой, клинически выраженного вагинита) был выявлен лейкоцитоз в крови, увеличение уровня β-ХГ, толщины плаценты, снижение уровня эстриола.

Учитывая данные анамнеза, характер течения беременности (высокий уровень числа осложнений), данные лабораторных исследований, беременным была проведена соответствующая своевременная комплексная этиопатогенетическая терапия в условиях дневного стационара. В I триместре беременности (до 12 недель) назначался курс терапии иммуноглобулином (нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения по 25 мл 3 раза через день) на фоне антиоксидантной, спазмолитической терапии, применения препаратов магния. В 17–18 недель беременности при выявлении клинко-лабораторных признаков системной воспалительной реакции (угроза прерывания, мало- или многоводие, изменения показателей клинического анализа крови, уровня фибриногена в сыворотке крови, толщины плаценты по УЗИ, уровня β-ХГ, эстриола) назначалась антибактериальная



Когда другие макролиды бессильны...

Вильпрафен®

джозамицин

- Доказанная эффективность при хламидийной и микоплазменной инфекции урогенитального тракта
- Благоприятный профиль безопасности: отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных
- Заслуженное доверие ведущих российских экспертов в области лечения урогенитальных инфекций

ЗАО Астеллас Фарма
109147, Москва, Марксистская ул. 16
телефон: (495) 737 97 55; факс (495) 737 07 57

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

терапия джозамицином по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней с последующим внутривенным введением иммуноглобулина по 25 мл внутривенно капельно трижды через день. Помимо того, широко применяли антиоксидантную и метаболическую терапию для коррекции плацентарной недостаточности. При выявлении генитальных микоплазм ниже диагностического титра и отсутствии клинико-лабораторных признаков воспалительной реакции антибактериальную терапию не проводили, ограничиваясь введением иммуноглобулина.

После завершения курса антибактериальной терапии в 19–21 недель беременности у пациенток обеих групп отмечалось прогрессивное снижение числа и степени выраженности угрозы прерывания беременности в 2–2,5 раза (см. табл. 1). В дальнейшем беременным при необходимости проводили общепринятую комплексную патогенетическую терапию, направленную на коррекцию микроциркуляции, антианемическую, метаболическую, токолитическую терапию по показаниям в амбулаторных условиях. Госпитализация потребовалась лишь 14 % беременных. В 35–36 недель беременности всем был повторно проведён курс терапии иммуноглобулином путём внутривенного введения в условиях дневного стационара.

Контрольное лабораторное исследование проводилось в 22–24 недели беременности (см. табл. 3). Как видно из таблицы, после проведения терапии в обеих группах беременных нормализовались показатели β -ХГ, эстриола, толщина плаценты (характеризующие состояние фето-плацентарного комплекса), уровень фибриногена, СОЭ, количество лейкоцитов в периферической крови (как отражение общей воспалительной реакции). Необходимым условием проведения терапии являлось соблюдение полового покоя (или барьерной контрацепции) во избежание реинфицирования. Через 3 недели после окончания проведения антибактериальной терапии проводилось контрольное бактериологическое и культуральное исследование влагалищного содержимого для определения степени элиминации генитальных микоплазм. При применении метода ПЦР элиминация *U. urealyticum* была достигнута в 78,3 % и 75,2 % в 1-й и во 2-й группах пациенток, *M. hominis* – в 9,1 и 9,4 % случаев соответственно. Во всех остальных случаях отмечалось снижение титра *U. urealyticum* и *M. hominis* ниже 10^4 ГЭ/мл (такая микробная нагрузка рассматривается как клинически незначимая). При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого отмечалась нормализация влагалищной микрофлоры в 78 % случаев в 1-й группе и в 59 % во 2-й группе.

Выбор джозамицина в качестве антимикробного препарата был обоснован следующими аргументами:

1. Джозамицин характеризуется высокой природной активностью в отношении *U. urealyticum* и *M. hominis*. Минимальная подавляющая концентрация ($МПК_{50}$) джозамицина в отношении *U. urealyticum* составляет 0,03–0,12 мг/мл [5], *M. hominis* – 0,12 мг/мл [31].
2. Джозамицин обладает лучшей переносимостью по сравнению с эритромицином и рядом других макролидов, не усиливает перистальтику кишечника, не оказывает влияния на цитохром Р-450. Это особенно важно при одновременном применении джозамицина и других лекарственных средств ввиду отсутствия их взаимодействия на уровне ферментов печени. В отличие от большинства других макролидов, джозамицин наряду с хорошим проникновением внутрь клеток создаёт и высокие концентрации в сыворотке крови, что имеет важное значение при системном про-

Таблица 4. Исход родов у обследованных пациенток

Перинатальные показатели	1-я группа (n = 198)		2-я группа (n = 254)	
	абс.	%	абс.	%
Своевременные роды	190	96	230	90,5
Преждевременные роды (36–37 нед)	8	4*	24	9,4*
Самопроизвольные роды	150	75,8	172	67,7
Кесарево сечение	48	24,2*	82	32,3*
Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов	182	92	198	78
Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов	16	8*	56	22*
Масса, г	3265 ± 257		3475 ± 521	
Рост, см	50,0 ± 1,4		51,7 ± 1,9	

Примечание. * – $p \leq 0,01$.

явлении инфекции, обладает наименьшим тератогенным эффектом среди всех макролидов.

3. Благодаря высокой безопасности препарат разрешён к применению у беременных женщин (одобрено Фармакологическим комитетом Министерства Здравоохранения РФ 29 мая 2003 г.). Применение джозамицина при беременности регламентировано инструкцией к препарату, в Европейских рекомендациях по ИППП, опубликованных под эгидой Европейского Бюро ВОЗ [32], джозамицин рассматривается в качестве одного из препаратов выбора при лечении урогенитального хламидиоза у беременных. В России препарат рекомендован при выявлении генитальных микоплазм для лечения следующих нозологических форм в акушерстве: инфекции половых путей при беременности О23.5.1 и в гинекологии: В96.0 [33].

Все беременные были родоразрешены живыми новорождёнными с нормальными масса-ростовыми показателями (табл. 4) Как видно из таблицы 4, своевременными роды были в 90–96 % случаев, при этом частота кесарева сечения в 1-й и 2-й группах составляла 24,2 и 32,3 % соответственно. В плановом порядке кесарево сечение было произведено в 86 случаях: наличие рубца на матке после кесарева сечения – 40 (30,8 %), отягощённый акушерский анамнез в сочетании с возрастом первородящей более 30 лет – 46 (35,4 %). В экстренном порядке кесарево сечение было выполнено в 44 случаях. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению служили: преждевременное излитие вод в сочетании с нарушением сократительной деятельности матки – в 26 (20 %) случаях, признаки внутриутробной гипоксии плода по данным КТГ в сочетании с отягощённым акушерским анамнезом – в 18 (13,8 %) случаях. Количество преждевременных родов на 36–37 неделе беременности во 2-й группе составило 9,4 %, что в 2 выше, чем в 1-й группе. Частота рождения новорождённых с оценкой 7–8 баллов во 2-й группе была также выше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). Частота выявления внутриутробной пневмонии в неонатальном периоде составила 5,05 и 7,08 % соответственно.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генитальные микоплазмы участвуют в развитии ряда патологических процессов при беременности, о чём свидетельствуют: характер течения беременности (высокая частота случаев угрозы прерывания, отслойки хориона), изменения в клиническом анализе крови, гиперфибриногенемия, изменения уровня β -ХГ, эстриола, изменения толщины плаценты до начала лечения. Учитывая подтверждённую современными исследованиями воз-

можность гематогенного пути распространения микоплазменной инфекции, именно системная антибактериальная терапия является целесообразной. Была проведена своевременная специфическая антибактериальная терапия джозамицином (Вильпрафен) в 17–18 недель, до начала второй волны инвазии плаценты, которая в большинстве случаев привела к элиминации генитальных микоплазм или снижению микробной нагрузки до клинически незначимой. Своевременная этиопатогенетическая терапия позволяет значительно снизить число гестационных осложнений в короткие сроки в амбулаторных условиях, снизить число госпитализаций, доносить беременность до срока своевременных родов и оптимизировать исход родоразрешения для матери и плода, снизить количество перинатальных осложнений.

Литература

1. Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности // Гинекология. 2008; 10: 5: 28–30.
2. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях. Автореф. дисс. канд. мед. наук., 2009; 31.
3. Кисина В.И., Ширшова Е.В. Инфекции, передающиеся половым путём у женщин: Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? // Консилиум-медикум. 2005; 7.
4. Салманидина Д.Р. Клинико-патогенетические особенности раннего неонатального периода детей у матерей с микоплазменной и смешанной инфекцией. Автореф. дис. канд. мед. наук : 2001; 14.
5. Серов В.Н., Михайлов А.В., Гасанова Т.А., Самсыгина Г.А., Сидорова Л.Д., Лаврова Д.Б., Скупова И.Н. Результаты инфекционного скрининга беременных и новорождённых в Саратовской области. V Поволжская научно-практическая конференция «Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Пленум Российской ассоциации акушеров-гинекологов «Инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Сборник научных трудов. Саратов, 1999; 233–240.
6. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infection: 2006–2015, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2006.
7. Aujard Y., Maury L., Doit C., Mariani-Kurkdjian P., Baud O., Farnoux C., Bingen E. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in newborns: personal data and review of the literature // Arch Pediatr. 2005; 12: Suppl 1: 12–18.
8. Benstein B.D., Crouse D.T., Shanklin D.R., Ourth D.D. Ureaplasma in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns // Exp Mol Pathol. 2003 Oct; 75: 2: 171–177.
9. Berger A., Witt A., Haiden N., Kaider A., Klebermasz K., Fuiko R., Langgartner M., Pollak A. Intrauterine infection with Ureaplasma species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants // J Perinat Med. 2009; 37: 1: 72–8.
10. Brenda Katz, Padma Patel, Lynn Duffy, Robert L. Schelonka, Reed A. Dimmitt, and Ken B. Waites. Characterization of Ureaplasmas Isolated from Preterm Infants with and without Bronchopulmonary Dysplasia // J. Clin. Microbiol. 2005, 43: 4852–4854.
11. Bujold E., Morency A.M., Rallu F., Ferland S., Tétu A., Duperron L., Audibert F., Laferrière C. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency // J Obstet Gynaecol Can. 2008 Oct; 30: 10: 882–7.
12. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J. et al. A case control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000; 79: 3: 234–237.
13. Daniel G. Kiefer, Sean M. Keeler, Orion A. Rust, Christopher P. Wayock, Anthony M. Vintzileos, Nazeeh Hanna Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009; 200: 4: 374–5.
14. Egawa T, Morioka I, Morisawa T, Yokoyama N, Nakao H, Ohashi M, Matsuo M. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis presence in umbilical cord is associated with pathogenesis of funisitis // Kobe J Med Sci. 2007; 53: 5: 241–9.
15. Goldenberg R.L., Andrews W.W., Goepfert A.R., Faye-Petersen O., Cliver S.P., Carlo W.A., Hauth J.C. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants // Am J Obstet Gynecol. 2008 Jan; 198: 1: 43: 1–5.
16. Harada K., Tanaka H., Komori S., Tsuji Y., Nagata K., Tsutsui H., Koyama K. Vaginal infection with Ureaplasma urealyticum accounts for preterm delivery via induction of inflammatory responses // Microbiol Immunol. 2008; 52: 6: 297–304.
17. Hecht J.L., Onderdonk A., Delaney M., Allred E.N., Kliman H.J., Zambano E., Pflueger S.M., Livasy C.A., Bhan I., Leviton A. ELGAN Study Investigators. Characterization of chorioamnionitis in 2nd-trimester C-section placentas and correlation with microorganism recovery from subamniotic tissues // Pediatr Dev Pathol. 2008 Jan-Feb; 11: 1: 15–22.
18. László Maródi. Neonatal Innate Immunity to Infectious Agents // Infect Immun. 2006 April; 74: 4
19. Lee S.E., Romero R., Jung H., Park C.W., Park J.S., Yoon B.H. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity // Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep; 197: 3: 294–6.
20. Lee S.E., Romero R., Park C.W., Jun J.K., Yoon B.H. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency // Am J Obstet Gynecol. 2008 Jun; 198: 6: 633–8.
21. Moss T.J., Knox C.L., Kallapur S.G., Nitsos I., Theodoropoulos C., Newnham J.P., Ikegami M., Jobe A.H. Experimental amniotic fluid infection in sheep: effects of Ureaplasma parvum serovars 3 and 6 on preterm or term fetal sheep // Am J Obstet Gynecol. 2008 Jan; 198: 1: 122–8.
22. Moss T.J., Nitsos I., Knox C.L., Polglase G.R., Kallapur S.G., Ikegami M., Jobe A.H., Newnham J.P. Ureaplasma colonization of amniotic fluid and efficacy of antenatal corticosteroids for preterm lung maturation in sheep // Am J Obstet Gynecol. 2009 Jan; 200: 1: 96–106.
23. Novy M.J., Duffy L., Axthelm M.K., Sadowsky D.W., Witkin S.S., Gravett M.G., Cassell G.H., Waites K.B. Ureaplasma parvum or Mycoplasma hominis as sole pathogens cause chorioamnionitis, preterm delivery, and fetal pneumonia in rhesus macaques // Reprod Sci. 2009 Jan; 16: 1: 56–70.
24. Oue S., Hiroi M., Ogawa S., Hira S., Hasegawa M., Yamaoka S., Yasui M., Tamai H., Ogihara T. Association of gastric fluid microbes at birth with severe bronchopulmonary dysplasia // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009 Jan; 94: 1: F17–22.
25. Peltier M.R., Tee S.C., Smulian J.C. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth // Am J Reprod Immunol. 2008 Oct; 60: 4: 346–53.
26. Randelović G., Kocić B., Miljković-Selimović B., Mladenović-Antić S., Stojanović P., Stefanović M. High-density cervical Ureaplasma urealyticum colonization in pregnant women as a risk factor for premature rupture of membranes // Vojnosanit Pregl. 2006 Aug; 63: 8: 737–41.
27. Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas // Am J Obstet Gynecol. 2008 Jan; 198: 1: 1–3.
28. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // Biopharm. Drug. Dispos. 1998; 19: 1: 21–29.
29. Viscardi R.M., Hashmi N., Gross G.W., Sun C.C., Rodriguez A., Fairchild K.D. Incidence of invasive Ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage // J Perinatol. 2008 Jul 3. (Epub ahead of print).
30. Yoko Honma, Yukari Yada, Naoto Takahashi, Mariko Y. Momoi, Yoshikazu Nakamura. Certain type of chronic lung disease of newborns is associated with Ureaplasma urealyticum infection in utero // Pediatrics International. 2007; 49: 4: 479–484.
31. Bryskier A., Labro M.T. Macrolides: nouvelles perspectives thérapeutiques // Presse Med. 1994 ; 23: 1762–1766
32. European S.T.D. guidelines. International Journal of STD & AIDS 2001; 12 (Suppl. 3).
33. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / Рекомендации под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., Барашнева Ю.И. 2004. М.: ГЭОТАР-МЕД. 320.