

УДК 618.3-002.1:579.88

С.Ш. ИСЕНОВА, Г.М. ИСИНА, К.Б. МУХАМАДИЕВА, Г.Е. ДЖАКСЫЛЫКОВА

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, г. Алматы

## РОЛЬ ГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Выявлены клинические особенности микоплазменной инфекции у беременных женщин. Болезнь обычно протекает асимптомно с большой частотой осложнений и значительной устойчивостью к проводимой терапии. Азитромицин является препаратом выбора у этой категории больных, безопасным и эффективным в акушерской практике.

**Ключевые слова:** микоплазменная инфекция, беременность, азитромицин.

**П**роблема инфекций остается одной из актуальных и важных как в медико-социальном, так и в научно-практическом аспектах. В последние годы повсеместно наблюдается резкий рост инфекций, в том числе и микоплазменной. Имеются данные, что в мире более 170 млн. человек инфицированы микоплазмами. Частота выделения урогенитальных микоплазм у практически здоровых женщин колеблется от 5 до 17%, при воспалительных заболеваниях гениталий возрастает до 80%, при осложненном течении гестационного процесса доходит до 63% (Айламазян С.А., 1995, Шарипова И.М. и соавторы, 2000, Раковская И.В., 2000).

Считается, что специфическая санация микоплазмоза в 5 раз снижает частоту преждевременных родов и в 4 раза самопроизвольных выкидышей. Частота колонизации гениталий у женщин с невынашиванием по данным этих авторов составляет 27,6-33,0%.

Основными отличительными свойствами микоплазм является отсутствие клеточной стенки, они ограничены лишь плазматической мембраной. Этим определяется чрезвычайная пластичность микоплазм, многообразие очертаний клеток, их неустойчивость, способность быстро лизироваться при осмотическом шоке, действии этанола и специфических антител в сочетании с комплексом. Чрезвычайная пластичность микоплазм позволяет проходить им под слабым давлением сквозь мельчайшие поры нитроцеллюлозных фильтров диаметром 0,22-0,45 мкм.

В акушерской практике известен ряд факторов, способствующих развитию патологических процессов, обусловленных микоплазмами, которые в норме предотвращают инвазию условно-патогенных микроорганизмов, например, при длительном безводном периоде и/или затяжных родах. Козлова В.И. (1995) считает, что бессимптомно протекающий микоплазмоз может активизироваться под влиянием провоцирующих факторов (менструация, беременность, роды, аборт, переохлаждение, стрессовые состояния и т.д.), а клинически проявляется в виде воспалительных процессов мочеполовых органов.

По данным наших наблюдений микоплазменная инфекция входит в число наиболее часто встречающихся инфекций среди данной категории беременных (28,3%). При этом микоплазменная инфекция, обусловленная *Ur. urealyticum*, встречалась в 16,7%, *M. hominis* – 11,7%. Установлено, что более чем в половине (52,9%) наблюдений микоплазмы вегетируют в ассоциации с другими микроорганизмами. При этом, в 23,5% было сочетание *Ur. urealyticum* и *M. hominis*, в 14,3% случаях наблюдались ассоциации *Ur. urealyticum* с *Tr. vaginalis*, в 14,3% с дрожжеподобными грибами рода *Candida* и в 7,1% с хламидиями. Таким образом, нами показано смешанное инфицирование при микоплазмозе в 52,9% случаев, что согласуется с данными ряда исследователей.

При наличии микоплазменной инфекции у беременных нами выявлены следующие особенности и осложнения:

– высокая отягощенность соматического анамнеза беременных с микоплазмозом. Частота заболеваний почек и

мочевыводящих путей достоверно чаще ( $P < 0,05$ ) встречается у пациенток основной группы (20,4±1,7%), тогда как в контрольной группе этот показатель составил 5,0±2,1%, а заболевания крови (анемия) регистрировались только среди беременных основной группы (17,5±1,6%);

– гинекологические заболевания достоверно ( $P < 0,01$ ) чаще регистрировались у пациенток основной группы. При этом, хроническое воспаление придатков матки более чем в 3 раза, а эрозия шейки матки более чем в 4 раза встречались у пациенток основной группы (41,7±2,1% и 12,0±3,2%; 35,3±2,0% и 8,0±2,7%, соответственно);

– достоверно чаще в основной группе отмечалась альгодисменорея (14,4±1,5%) и гиперполименорея (12,2±1,4%);

– при изучении анамнеза у пациенток основной группы достоверно ( $P < 0,05$ ) чаще отмечались преждевременные роды (9,6±1,2%) и самопроизвольные выкидыши (12,2±1,3%);

– изучение течения настоящей беременности выявило, что угроза прерывания беременности отмечена у (52,8±2,1%) беременных с микоплазменной инфекцией, при этом в 1 триместре частота угрожающего выкидыша была в 3 раза чаще, чем в последующие триместры периода гестации. Отмечена высокая частота позднего гестоза (29,3±1,9%) и фетоплацентарной недостаточности (17,4±1,6%) у пациенток основной группы;

– признаки внутриутробного страдания плода достоверно чаще (42,9±2,08% и 17,0±3,7%,  $p < 0,05$ ) наблюдались у женщин основной группы;

– гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод по данным доплерометрии выявлены больше чем в половине наблюдений 47 (62,6%). Преобладающим было нарушение кровотока в маточных артериях (70,2%);

– наличие микоплазменной инфекции способствует увеличению частоты осложнений не только во время беременности, но и в родах. При микоплазменной инфекции осложненное течение родового акта встречалось у 289 (51,2±2,9%) пациенток. Наиболее частым осложнением у пациенток основной группы было несвоевременное излитие околоплодных вод 203 (37,4±2,1%) против 9 (9,0±2,8%) случаев в контрольной группе. Несвоевременное излитие околоплодных вод имело место у каждой второй (51,8%) пациентки при преждевременных родах;

– асфиксия легкой степени достоверно чаще наблюдалась у детей основной группы (6,8±1,08% и 2,0±1,4%,  $P < 0,05$ );

– с признаками внутриутробной гипотрофии родился 51 (9,4%) новорожденный основной группы и 2 (2,0%) новорожденных контрольной группы ( $P < 0,001$ ). При этом у новорожденных основной группы гипотрофия I степени отмечена у 42 (82,3%) новорожденных, гипотрофия II степени у 9 (17,7%);

– течение раннего неонатального периода в основной группе детей характеризовалось клиническими проявлениями нарушений процессов адаптации. При этом, у

37,4±2,1% новорожденных отмечалась патологическая потеря массы тела (превышающая 10-12% от первоначальной массы тела), достигавшая в отдельных случаях 15% от массы тела при рождении. У 17,4±1,6% детей отмечались позднее восстановление первоначальной массы тела, у 9,8±1,2% – позднее отпадение пупочного остатка (на 7-е сутки и позже).

Таким образом, проведенный анализ определил значительную роль микоплазменной инфекции в развитии осложнений беременности и родов, а также состояния внутриутробного плода и новорожденного.

Клинические проявления микоплазменного воспалительного процесса не имеют характерных признаков и в этом мало чем отличаются от воспалительных заболеваний другой этиологии. Болезнь обычно протекает асимптомно с большой частотой осложнений и значительной устойчивостью к проводимой терапии. Инфекция может протекать без субъективных ощущений, поэтому выявляется уже поздно, в хронической форме.

На конгрессе в Португалии (2007 год) ученые пришли к единодушно мнению о важной роли микоплазменной инфекции в акушерских и перинатальных исходах и необходимости проведения целенаправленного лечения.

Лечение микоплазменных инфекций является сложной задачей и требует от врача понимания особенностей патогенеза заболевания. Стандартизованный подход к выбору антибиотика, его дозы, кратности и сроков начала антибактериальной терапии нередко не приносит положительного эффекта и является причиной хронизации патологии.

Очевидны трудности выявления микоплазм и отсутствия полностью достоверных тестов. Врачам нередко приходится испытывать неуверенность и неловкость при определении лечебной тактики в ситуациях, когда у пациента одними тестами идентифицированы возбудители инфекции, другими – нет, в одной лаборатории они обнаружены, в другой – нет, у одного из половых партнеров они выявлены, у другого – нет.

Ни один из существующих сегодня методов диагностики микоплазменной инфекции не является оптимальным. «Золотым стандартом» является сочетание при обследовании нескольких диагностических методик, одна из которых должна быть молекулярно-биологической.

Терапия заболеваний органов мочевыделительного тракта, вызванных микоплазмами, основана на применении лекарственных препаратов, активных в отношении этих микроорганизмов. В то же время необходимо учитывать и биологические особенности микоплазм, которые обладают не только высоким тропизмом к эпителиальным клеткам очагов поражения, но и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителями периода лекарственной терапии и может вести к неудачам в лечении.

Половой путь передачи возбудителя делает необходимым одновременное назначение антибактериальной терапии обоим супругам. Во время лечения обязательно предохранение от беременности.

Многие исследователи считают весьма эффективным применение следующих антибиотиков: азитромицина, джозамицина, доксициклина, эритромицина, гентамицина, метациклина. Неэффективно применение следующих препаратов: линкомицин, пенициллин, ампициллин, цефалоридин.

Эра макролидных антибиотиков берет начало с конца 50-х годов, когда впервые в клиническую практику был введен эритромицин, который оказался чрезвычайно эффективным средством для лечения многих бактериальных инфекций, особенно внутриклеточных патогенов. Недостатком пероральных лекарственных форм эритромицина

явилась его инактивация в кислой желудочной среде, что потребовало выпуска антибиотика в специальных кислотоустойчивых оболочках, а также в виде разнообразных солей и эфиров. Новая волна интереса к эритромицину относится к 1976 г. во время эпидемической вспышки пневмонии неизвестного происхождения, заболевания, впоследствии получившего название «болезни легионеров». Выделенный возбудитель – *Legionella pneumophila* оказался нечувствительным к антибиотикам широкого спектра – аминогликозидам и цефалоспорином, тогда как лечение эритромицином оказалось эффективным. Одновременно у больных наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ, что, по-видимому, было связано с действием 14-членного макролидного кольца на перистальтическую активность тонкого кишечника. Дальнейшие поиски привели к созданию трех новых макролидов: азитромицина, кларитромицина и диритромицина.

Азитромицин (Азитро, производства SANTO Member of Polpharma Group) является полусинтетическим макролидом, отнесенным к категории безопасности «В» при беременности. Исследования азитромицина у животных в дозе до 200 мг/кг/сутки (примерно соответствует дозе, в 2-4 раза выше стандартной суточной дозы азитромицина – 500 мг, из расчета на площадь поверхности тела) не выявили каких-либо неблагоприятных последствий в отношении репродуктивной функции и потомства [7].

После приема препарата внутрь всасывание происходит быстро и полностью. Прием пищи достоверно уменьшает степень (до 50%) и скорость всасывания и поэтому азитромицин (Азитро) следует принимать за час до приема пищи или через 2 часа после этого. Время достижения максимальных плазменных концентраций – 2-3 часа.

Распределение происходит интенсивно в результате высокой степени проникания в ткани, что обеспечивает намного более высокую концентрацию в тканях, чем в плазме (до 50 раз). Азитромицин (Азитро) быстро проникает в фагоциты и фибробластные клетки и создает высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации. Его внутрифагоцитарная концентрация остается высокой после исчерпывания внеклеточных концентраций. При наличии бактерий в воспаленных тканях азитромицин быстро проникает во внеклеточное пространство.

Азитромицин (Азитро) назначают по 1000 мг 1 раз в сутки с интервалом в 7 дней (1-7-14 дней). Курсовая доза 3 г.

Так, по результатам 4-летнего ретроспективного исследования применения антимикробных препаратов у 17 732 беременных женщин, которые были представлены W.H. Taft и соавт. на ежегодной конференции Общества по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии в 2002 г., азитромицин для лечения инфекций во время беременности назначался в 8% случаев. Большинство пациенток (836 женщин) получили препарат на поздних сроках беременности, 488 пациенток – во втором триместре и 143 пациентки – в первом триместре беременности [8]. Представленные результаты отражают предпочтения врачей в отношении выбора препарата Азитро для лечения инфекций у беременных женщин. Так, согласно опросу, проведенному McGregor и соавт. в 1998 г., 61% акушеров-гинекологов рассматривали азитромицин (1 г внутрь однократно) в качестве препарата выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекций во время беременности и отдавали ему предпочтение в сравнении с эритромицином. В большинстве исследований азитромицина при лечении инфекций у беременных женщин изучались не только эффективность и переносимость данного препарата беременными женщинами, но и безопасность его применения для плода и новорожденного. Результаты рандо-

мизированных контролируемых [9, 10, 11, 12] показали, что применение азитромицина во время беременности не приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов беременности и не связано с возникновением каких-либо специфических пороков развития у ребенка, при этом частота врожденных аномалий развития не превышала ожидаемого уровня в популяции (1-3%).

Согласно последнему проекту Европейских стандартов (июль 2010 г.) в схемах лечения урогенитальной хламидийной инфекции во время беременности единственным рекомендуемым препаратом является азитромицин (1,0 г однократно). Примечательно, что данный стандарт также содержит рекомендации по лечению воспалительных заболеваний, обусловленных микоплазма гениталис. Впервые наличие признаков данной инфекции приравнивается к возбудителям ИППП. При этом только азитромицин рекомендован для лечения микоплазменной инфекции: 1,0 г однократно или по 500 мг в первый день, и еще 4 дня по 250 мг [13, 14].

Азитро имеет очень длительный период полувыведения, что дает возможность принимать его всего один раз в день, а это, в свою очередь, обеспечивает высокий комплаенс для пациентов. Кроме того, препарат имеет свойство накапливаться в тканях, особенно в очаге инфекции. Еще одна особенность данного антибиотика – очень медленное выведение, что позволяет, используя его в течение всего трех дней, добиваться хорошего терапевтического эффекта. Если говорить об экономической эффективности азитромицина, то из всех групп антибиотиков, воздействующих на всех трех основных возбудителей, он является наиболее доступным. Это объясняется возможностью применения его коротким курсом. С учетом клинической ситуации (эмпирическое назначение или на основании бактериологического обследования) азитромицин может использоваться как препарат первой линии, а также в качестве альтернативного антибиотика и в комбинации с бета-лактамами.

Таким образом, выбор препарата Азитро (производства SANTO Member of Polpharma Group) основан на убедительных данных его использования у беременных с позиций доказательной медицины. Клинический опыт и научные исследования позволяют считать Азитро безопасным и эффективным в акушерской практике.

Таким образом, микоплазменная инфекция урогенитального тракта характеризуется высокой частотой, влиянием на репродуктивное здоровье женщин, на демографические процессы, являясь причиной осложнений беременности (невынашивания беременности, преждевременные роды, синдром потери плода), бесплодия, трудностью клинической диагностики из-за отсутствия характерной симптоматики, в большинстве случаев сочетается с другими инфекционными заболеваниями.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 25-32
- 2 Остроумов О.А. Особенности течения беременности у пациенток с хламидийной и микоплазменной инфекцией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2002. – С. 19.
- 3 Ноников В.Е. Микоплазменные инфекции // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 10. – С. 38-41
- 4 Козлов П.В., Мубархан А., Николаев Н.Н. Роль уреоплазменной инфекции в этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов // Вопр. гинекол., акуш. и перинат. – 2003. – Т.2. – С. 33-36
- 5 Забилов К.И. Алгоритм ведения больных урогенитальными заболеваниями уреоплазменной этиологии

и гепатитом В, С // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 25-29

6 Дворникова З.Г., Арапова Н.А., Савенко С.В., Лисова Н.И. Воспаление как причинный фактор неразвивающейся беременности // Мат. IV съезда акушеров-гинекологов России. – 2008. – С. 70-71

7 Physicians Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004, 2684

8 McGregor J.A., Hager W.D., Gibbs R.S. et al. Assessment of Office-Based Care of Sexually Transmitted Diseases and Vaginitis and Antibiotic Decision-Making by Obstetrician-Gynecologists. Infect. Dis. Obstet. Gynecol., 1998, 6, 247-251

9 Simunic V., Vrcic H., Culig J. et al. Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, abstr. 2.21

10 Jacobson G.F., Autry A.M., Kirby R.S. et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, 184, 1352-4

11 Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G. et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. Obstet. Gynecol., 1998, 91, 165-8

12 Edwards M.S., Newman R.B., Carter S.G. et al. Randomized clinical trial of azithromycin vs erythromycin for the treatment of Chlamydia cervicitis in pregnancy. Infect. Dis. Obstet. Gynecol., 1997, 4, 333-7

13 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. www.iusti.org/regions/Europe/Euro\_Guideline\_Chlamydia\_2010.pdf

14 Никонов А.П., Чилова Р.А., Остроумова М.В., Стецюк О.У., Андреева И.В. // Современные аспекты безопасности применения азитромицина и других макролидов во время беременности // Consilium medicum. – Гинекология. – 2011. – Том 13, №4. – С. 19-24

#### Т Ы Ж Ы Р Ы М

**С.Ш. ИСЕНОВА, Г.М. ИСИНА, К.Б. МҰХАМАДИЕВА, Г.Е. ЖАҚСЫЛЫҚОВА**

*Дәрігерлерді жетілдірудің Алматы мемлекеттік институты, Алматы қ.*

#### ГЕНИТАЛЬДІК МИКОПЛАЗМАЛАРДЫҢ ЭТИОЛОГИЯ МЕН ЖҮКТІЛІКТІ ШЫҒАРА АЛМАУ ПАТОГЕНЕЗИНДЕГІ РӨЛІ

Жүкті әйелдердегі микоплазмалық инфекциялардың клиникалық ерекшеліктері анықталған. Әдетте ауру күрделіліктің үлкен жиілігімен және жүргізілетін терапияға деген елеулі тұрақтылығымен бірге асимптомды жүреді. Азитромицин науқастардың осы санаты үшін акушерлік тәжірибедегі қауіпсіз және тиімді дәрі болып табылады.

**Негізгі сөздер:** микоплазмалық инфекция, жүктілік, азитромицин.

#### S U M M A R Y

**S.S. ISSENOVA, G.M. ISSINA, K.B. MUKHAMADIYEVA, G.E. DZHAKSYLYKOVA**

*The Almaty Extension Course State Institute for Medical Practitioners, Almaty c.*

#### THE ROLE OF GENITAL MYCOPLASMA IN THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF RECURRENT MISCARRIAGE

The clinical peculiarities of mycoplasmal infections in pregnant women have been determined. The disease usually proceeds asymptotically with a large amount of complications and significant resistance to the therapy. Azithromycin is chosen drug for this category of patients, safe and effective in obstetrics.

**Key words:** mycoplasmal infection, pregnancy, azithromycin.