

# Влияние уrogenитальных инфекций на течение беременности и родов

Г.А. Флакс\*, П.Ю. Островская\*, О.М. Кантин, И.М. Корсунская

ЦТП ФХФ РАН,  
\* ММП «Астеримед», Москва

Проблема совершенствования акушерско-гинекологической помощи женщинам, страдающим генитальной инфекцией, вошла в число наиболее важных медицинских проблем и обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением процесса и недостаточной эффективностью терапии.

Гинекологическая инфекция (ГИ) является причиной невынашивания, внутриутробного инфицирования плода, уретритов, сальпингитов, цервицитов, играет большую роль в развитии фоновых и раковых заболеваний шейки матки. В последние годы при лечении инфекционных заболеваний большое внимание уделяется системному подходу, заключающемуся в комплексном применении средств, оказывающих специфическое и неспецифическое этиотропное действие, а также препаратов, влияющих на патогенез воспалительного процесса [8]. Применение даже только современных антибактериальных средств не всегда приводит к элиминации микроорганизмов и не гарантирует этиологической излеченности. Увеличение доз и длительности приёма лекарственных средств повышает риск развития побочных осложнений: диспепсии, невралгии, изменения нормальной микрофлоры организма и других осложнений [9]. Неудачи в лечении ГИ могут быть связаны как с ростом штаммов микроорганизмов, резистентных к лекарственным препаратам, проникновением патогенной микрофлоры в крипты слизистой оболочки цервикального канала, так и с затруднениями в проникновении лекарственных препаратов в инфекционно-воспалительные очаги [9].

Достаточно часто проблемы в течение беременности и родов ассоциируются с хламидийной и микоплазменной инфекциями.

Хламидиоз – заболевание, вызванное *Chlamydia trachomatis*, является одним из самых распространённых среди инфекций, передаваемых половым путём. Существует 15 разновидностей данного вида возбудителя, некоторые из них вызывают трахому, венерический лимфогрануломатоз. Две из разновидностей могут поражать мочеполовую систему человека, вызывая уrogenитальный хламидиоз. Возбудители заболевания занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями, поэтому диагностика и лечение, как правило, являются существенно более сложными, чем при обычных бактериальных инфекциях. Каждый год в мире хламидиозом заболевает около 90 млн человек.

В результате многоцентровых эпидемиологических исследований установлено, что хламидийная инфекция является самой распространённой уrogenитальной инфекцией в странах Северной Аме-

рики и Европы. Статистическая регистрация заболеваемости уrogenитальным хламидиозом в России, осуществляемая с 1993 года, свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных. Учитывая субъективно-асимптомное течение заболевания, наблюдающееся у значительного числа лиц обоёго пола, в некоторых странах приняты рекомендации по ежегодному скринингу на хламидиоз сексуально-активных подростков и женщин в возрасте 20–24 лет с целью предотвращения возможных последствий хламидийной инфекции.

Возбудителем уrogenитальной хламидийной инфекции является *Chlamydia trachomatis* (серотипы D, E, F, G, H, J, K) – грамотрицательные облигатные внутриклеточные бактерии, характеризующиеся наличием в своем жизненном цикле двух различных морфологических форм: элементарных (ЭТ) и ретикулярных (РТ) телец. ЭТ – метаболически неактивные инфекционные формы возбудителя, адаптированные к внеклеточному существованию, ответственны за передачу инфекции от одного хозяина к другому; РТ – метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие репродукцию *C. trachomatis*. Уникальным свойством хламидий, в т. ч. *C. trachomatis*, является состояние персистенции, характеризующееся появлением и длительным сохранением в макроорганизме жизнеспособных атипичных форм возбудителя, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания.

Одним из основных факторов, способствующих развитию персистенции, является применение антибактериальных препаратов малоактивных или неактивных в отношении *C. trachomatis*.

Основные методы диагностики хламидиоза:

- выделение возбудителя в культуре клеток;
- серологический;
- прямая иммунофлуоресценция (ПИФ);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- метод ДНК-зондов;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- лигазная цепная реакция (ЛЦР);
- транскрипционная амплификация (ТА).

Существует множество методов, с помощью которых можно диагностировать хламидийную инфекцию. Обычно используют сразу несколько способов для получения более точных результатов.

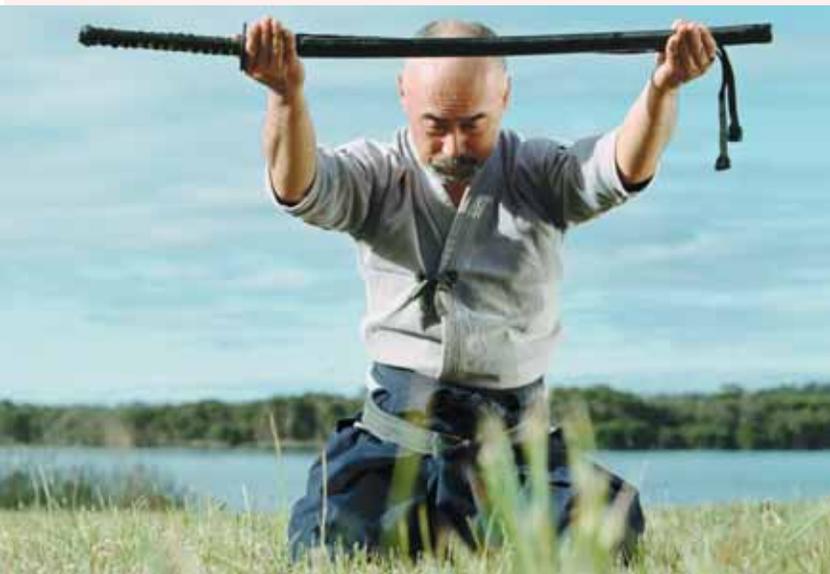
К традиционным методам диагностики хламидиоза относят выделение хламидий в культуре клеток, это классический способ выявления *C. trachomatis*. Недостаток данного метода заключается в том, что он требует много времени от 42 до 72 часов, специального лабораторного оснащения и, как результат, стоимость его выше по сравнению с другими методами диагностики.

Культуральный метод незаменим для определения персистирующей инфекции.

Метод ПЦР относится к самым чувствительным некультуральным методам диагностики хламидиоза, но его чувствительность зависит от используемой популяции.

Проведённые многочисленные исследования выявили, что ГИ является одним из триггеров прерывания беременности во II и III триместрах беременности. Чаще всего при этом выявляется условно-патогенная флора, преимущественно уреоплазма, микоплазма, эшерихии, энтеробактерии, хламидии, трихомонады и стрептококки групп А и В.

Так, в одном исследовании микроценоза эндометрия вне беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе была выявлена бессимптомная персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии в 67,7 % случаев, при этом было обнаружено более 20 видов микроорганизмов [15].



Когда другие макролиды бессильны...

## Вильпрафен®

джозамицин

- **Доказанная эффективность в отношении хламидийных, микоплазменных и смешанных инфекций урогенитального тракта**
- **Благоприятный профиль безопасности: отсутствие патологического влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий**
- **Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных**
- **Заслуженное доверие ведущих российских экспертов в области диагностики и лечения урогенитальных инфекций**



**ЗАО Астеллас Фарма**

Московское Представительство, Россия, 109147  
Москва, ул. Марксистская, д. 16;  
Телефон: (095) 737 07 55; факс (095) 737 07 57

Представленные на XX европейском конгрессе акушеров–гинекологов в 2008 году данные свидетельствуют, что чаще всего при невынашивании беременности при преждевременном излитии вод чаще всего выделяют уреаплазму, микоплазму и фузобактерии.

Эти микроорганизмы являются триггерами преждевременных родов в 30 % случаев и в 30 % преждевременного излития вод при недоношенной беременности. В 50 % случаев преждевременных родов при сроке до 30 недель беременности присутствует клинический/субклинический хориоамнионит [15].

Условно-патогенные микроорганизмы, в том числе микоплазмы, реализуют свои патогенные свойства при определённых условиях – сниженной активности иммунной системы женщины и высоком уровне бактериальной обсеменённости урогенитального тракта.

Подготовка к беременности женщин с невынашиванием инфекционного генеза должна включать бактериальное исследование и ПЦР, а также исследование иммунного и интерферонового статусов, так как терапия может потребовать назначения не только антибактериальной, но и иммунокорректирующей терапии. Аналогичное обследование необходимо и при подготовке женщин к ЭКО, а также женщин, предыдущая беременность у которых протекала с явлениями хориоамнионита, с анте- и постнатальной гибелью плода инфекционного генеза в анамнезе.

При невынашивании беременности не характерна моноинфекция, чаще всего выявляются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов.

Латентное, субклиническое течение внутриутробной инфекции редко ведет к тяжёлым осложнениям у матери в процессе беременности, в то время как для плода она является чрезвычайно опасной, так как может приводить к поражению мозга и внутрижелудочковым кровоизлияниям, бронхолегочной дисплазии, развитию некротического энтероколита, повышенной смертности и инвалидности с детства.

В диагностике инфекций урогенитального тракта в настоящее время широко используются микробиологические и молекулярные методы лабораторных исследований. Однако в связи с тем, что большинство микроорганизмов, населяющих урогенитальный тракт, являются облигатными, то микробиологические методы эффективны, если врач знает состав нормальной микрофлоры урогениталий и знает, как правильно оценить результат исследований.

Молекулярные методы диагностики позволяют выявить минимальное количество микроорганизмов, однако не все они являются этиологическим фактором развития инфекционного заболевания репродуктивных органов.

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики урогенитальной инфекции являются сочетание культурального метода и метода ПЦР.

Микоплазмы выделяют из канала шейки матки у женщин репродуктивного возраста вне беременности в 13,3 % случаев, при вагинитах их число достигает 23,6 %, а при эктопиях шейки матки – увеличивается до 37,9 %. Во время беременности частота обнаружения микоплазм увеличивается почти в 2 раза, а у женщин с невынашиваемостью она составляет 24,4 % вне беременности.

*M. genitalium* вызывают послеабортные и послеродовые осложнения с повышением температуры тела, повышением титра специфических антител и С-реактивного белка. Восходящая инфекция характерна для преждевременных родов, при этом *M. genitalium* проникает в околоплодные воды и

при целом плодном пузыре, вызывая воспаление в плодных оболочках и эндометрии.

Заболеваемость новорождённых хламидийной инфекцией растёт пропорционально заболеваемости женщин репродуктивного возраста и беременных [14]. Во время беременности возможна активация латентно протекающей инфекции, неблагоприятное влияние хламидийной инфекции на её течение, исход отражается на состоянии внутриутробного плода, новорождённого и ребёнка [14].

Основная масса инфекционных заболеваний урогенитального тракта остаётся нераспознанной и, следовательно, большинство беременных и новорождённых с инфекционной патологией не получают адекватной этиотропной терапии [14], поэтому наблюдается рост уровня перинатальной, неонатальной и младенческой смертности, формируется возможность персистенции хламидийной внутриутробной инфекции, а среди детей с персистирующей хламидийной инфекцией высокий процент ослабленных и часто болеющих детей.

Беременность при хламидиозе нередко заканчивается преждевременными родами, самопроизвольными абортами, неразвивающейся беременностью [14], может приводить к развитию послеродовых воспалительных процессов органов малого таза. Вместе с тем, в некоторых исследованиях, не найдено достоверной зависимости гестационного процесса от наличия хламидийной инфекции [17]. Возможно, что такие противоречивые результаты в первую очередь связаны с многообразием вариантов течения хламидиоза. Бессимптомное и персистирующее течение характерно для женщин (до 80 %) [15]. Острое течение заболевания у беременных наблюдается редко, чаще имеет место хроническое, при котором происходит постоянное активное размножение возбудителя, но клинические проявления инфекции могут отсутствовать. Персистенция возможна при иммунопатологии взаимодействия хламидийной клетки и организма-хозяина. В результате этого приостанавливается рост хламидии, меняется её антигенная структура с непрерывным синтезом белка теплового шока (HSP60) [15]. В связи с разнообразием форм хламидийной инфекции у беременных, существуют сложности в их диагностике.

Установлено, что у женщин, ранее перенесших воспалительные гинекологические заболевания хламидийной этиологии на фоне родовой травмы и в раннем послеродовом периоде может отмечаться активизация персистентной хламидийной инфекции и нисходящее поступление жизнеспособных хламидий в матку и влагалище, в связи с чем увеличивается риск развития инфекционных осложнений в послеродовом периоде и инфицирование новорождённого.

В подходах к терапии ГИ в первую очередь необходимо обратить внимание на инфекции, вызванные внутриклеточными паразитами. В большинстве руководств препаратами выбора вне беременности являются азитромицин 1 г однократно и доксициклин 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней. При беременности для лечения хламидийной инфекции используют 7-дневные курсы эритромицина (500 мг 4 раза), амоксицилина (500 мг 3 раза) или джозамицина (500 мг 3 раза). При выявлении *M. genitalium* – единственного представителя рода микоплазм, признанного большинством исследователей абсолютно патогенным микроорганизмом, назначают азитромицин 1 г однократно или 500 мг 1 раз и далее по 250 мг в сутки в течение 4 дней, джозамицин 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней или доксициклин 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней. При микст-инфекции препаратом выбора рекомендуется джозамицин.

Под нашим наблюдением находилась 61 женщина в период беременности с диагнозами: урогенитальный хламидиоз, микоплазменная инфекция и микст-инфекция (хламидийная и микоплазменная), подтверждённые результатом ПЦР. Возраст женщин колебался от 21 года до 38 лет. Этиотропным действием по отношению к хламидийной и микоплазменной инфекции обладают антибактериальные препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны. Для этиотропной терапии используются курсы лечения продолжительностью от 7 до 10 дней. Однако не все из вышеперечисленных препаратов могут применяться в период беременности. В соответствии с действующими европейскими стандартами по лечению хламидиоза, беременным в качестве препаратов выбора рекомендуется применение эритромицина, амоксицилина и джозамицина.

У 27 наших пациенток были выявлены хламидии, у 5 была микоплазменная инфекция (*M. genitalium*), у 55 микст-инфекция (хламидии + микоплазма).

У 19 беременных пациенток хламидии были выявлены только в I и II триместре, у остальных в течение всей беременности несколько рецидивов в том числе в третьем триместре. Часть наших пациенток (19 женщин), у которых хламидийная инфекция была выявлена в I и II триместре беременности, получала терапию препаратом Вильпрафен по 500 мг трижды в день в течение

расте 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. Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб можно принимать двумя способами – их можно проглотить целиком, запивая водой, или предварительно растворить в воде (минимум 20 мл).

**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.

#### 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, венерическая лимфогранулёма); инфекции мочеполовой системы (простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину), хламидийные, микоплазменные (в т. ч. уреоплазменные) и смешанные инфекции); инфекции в офтальмологии (дакриоцистит, блефарит).

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в воз-

#### ВИЛЬПРАФЕН, ВИЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (Astellas Pharma Europe B.V.)

Джозамицин

Таблетки п. о. 500 мг, таблетки диспергируемые 1000 мг

расте 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. Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб можно принимать двумя способами – их можно проглотить целиком, запивая водой, или предварительно растворить в воде (минимум 20 мл).

#### 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.

Рис. 1. Осложнения родовой деятельности у женщин с микст-инфекцией



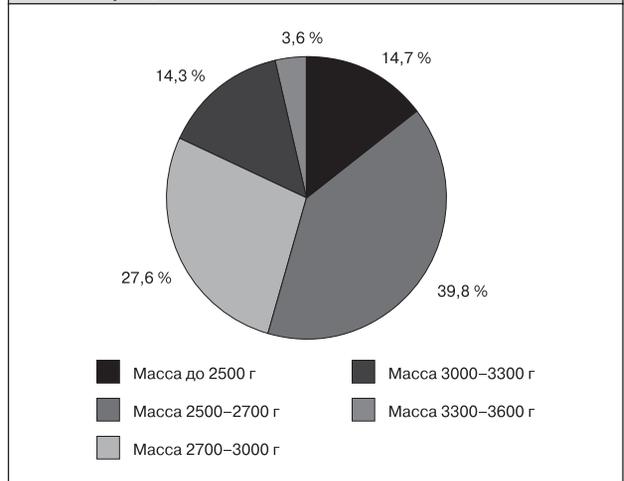
ние 7 дней (в соответствии с рекомендациями доза составляет 1500 мг/сут в течение 7 дней), все признаки воспалительного процесса после окончания терапии отсутствовали и контрольное исследование на наличие хламидий было отрицательным. При последующих исследованиях в период беременности не было повторного положительного анализа на хламидии. У этих пациенток беременность закончилась срочными родами, однако у 17 % рожениц было раннее излитие вод и была снижена масса плода по сравнению с женщинами, у которых в период беременности не было выявлено инфицирования хламидиями.

Пациентки (8 женщин), наблюдавшиеся в районной женской консультации, у которых хламидии были выявлены в I и II триместре, получали терапию Вильпрафеном по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, дали рецидив заболевания в III триместре, что возможно связано с особенностями слизистой половых путей во время беременности (повышенным кровоснабжением, рыхлостью, наличием лакун и т. д.), а также недостаточностью суточной дозы препарата и длительностью его применения. Проведённая терапия в III триместре (Вильпрафен по 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней) дала полную санацию, но у этих пациенток беременность протекала с выраженной патологией (угроза выкидыша, нарушения маточно-плацентарного кровотока, многоводие), также у них отмечена патология родов, раннее излитие вод, угроза отслойки плаценты. 3 пациенткам было сделано кесарево сечение, так как возникла угроза гибели плода. Все дети были с низкой массой тела (их масса не превышал 2600 грамм), низкой оценкой по шкале Апгар через 5 минут после рождения (6–8 баллов). Однако анализ на инфицированность хламидиями был отрицательным.

У 5 пациенток во II триместре беременности посредством ПЦР диагностики была обнаружена *M. genitalium*, причём при их обследовании до беременности и в I триместре беременности микоплазма не выявлялась. Пациенткам была назначена терапия препаратом Вильпрафен по 500 мг трижды в день в течение 10 дней. При контрольном обследовании через 3 недели после окончания терапии анализ был отрицательным, и в III триместре рецидивов не было. Средняя масса новорождённых составила 3 200 граммов, а оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения 8–9 баллов.

У 16 пациенток с микст-инфекцией (хламидийная и микоплазменная инфекция) возбудители были выявлены в I триместре, всем пациенткам была назначена терапия препаратом Вильпрафен по 500 мг трижды в день в течение 7 дней. При кон-

Рис. 2. Масса тела новорождённых, рождённых женщинами с микст-инфекцией



трольном обследовании после окончания терапии анализ был отрицательным, однако у 4 из них при обследовании в III триместре вновь была выявлена хламидийная и микоплазменная флора, что возможно связано с перенесёнными до беременности воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. У 13 пациенток до беременности в анамнезе был излеченный хламидиоз, и при ПЦР в I и II триместрах беременности инфекции выявлено не было, при анализе ПЦР в III триместре была выявлена хламидийная и микоплазменная инфекция. Учитывая, что при сочетании хламидиоза и микоплазменной инфекции возможно недостаточным является курс 7-дневной терапии им и 3 пациенткам с рецидивом инфекции в III триместре был назначен Вильпрафен по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. При контрольном обследовании через 3 недели после окончания терапии анализ был отрицательным. Средняя масса новорождённых составила 3 000 г, а оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения 7–9 баллов. В этой группе у 37,3 % рожениц было раннее излитие вод, у 15,9 % новорождённых масса не превышала 2 600 г, у 27,4 % была диагностирована гипоксия плода. В 28,5 % родов отмечены осложнения – разрыв промежности, разрывы малых половых губ, разрывы стенок влагалища, что возможно связано с инфекционным поражением тканей половых органов (рис. 1, 2).

Всё вышесказанное указывает на необходимость профилактического обследования на урогенитальный хламидиоз и микоплазменную инфекцию до наступления беременности, особенно у женщин, имевших в анамнезе факт заболевания этой инфекцией ранее, учитывая особенности течения хламидиоза и возможность развития персистирующей его формы. У женщин при выявлении микст-инфекции во время беременности необходимо назначение Вильпрафена курсом не менее 10 дней, учитывая физиологическое состояние урогенитального тракта у беременных для предупреждения рецидивов заболевания и риска развития патологии в течение беременности и в родах.

## Литература

- Kovacs L., Nagy E., Berdik I. et al. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. // Int/ J/Gynecol.Obstet. 1998. 62: 47–54
- Koroku M, Kumanoto Y, Hirose T, Nishimura M et al. Epidemiologic study of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women. Sex Transm Dis 1994; 21 (6):329–31
- Ryan GM, Abdella JN, McNeeley SG. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Amer J Obstet Gynecol 1990; 162:34–9
- Mardh PA, Heiin I, Bobeck S. Colonization of pregnant and puerperal women and neonates with Chlamydia trachomatis. Brit J vener Dis 1980; 56:90–100

5. *Carey JC, Yafe SJ, Catz C.* Chlamydia infections. In: Infectious diseases of the female genital tract. Williams & Wilkins, Baltimore, USA 1995; 87–102

6. *Агаркова Л.А., Арсеньева А.А., Воробьев Ю.О., Дикке Г.Б.* Урогенитальный хламидиоз и беременность: проблемы, возможности и перспективы. Опыт применения Азитрокса® в комплексной терапии урогенитального хламидиоза во время беременности, РМЖ.

7. *Баткаев Э.А., Липова Е.В.* Урогенитальный хламидиоз, Москва, 2004, с. 57

8. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М. ИЗД. Москва 2000 г. с. 19–30.

9. *Рыбалкин С.Б., Мирзабаева А.К.* Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья. Санкт-Петербург, 2000 г.

10. *Ходанович Д.В.* Методические рекомендации по диагностике, этиологии, лечению урогенитального хламидиоза (ресурс Интернет).

11. *Юцковский А.Д. и соавт.* К проблеме урогенитальных инфекций у беременных. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2002, 6: 67–70.

12. *Тищенко А.Л. и соавт.* Терапия смешанной урогенитальной инфекции вильпрафеном (джозамицином). Вестник дерматологии и венерологии 2001, 4: 44–45

13. *Харамова Т.Г.* Хламидийная и микоплазменная (*M. genitalium*) инфекция урогенитального тракта у девочек до 12 лет и её лечение джозамицином. Автореферат дисс. канд. мед. наук, Екатеринбург, 2007.

14. *Виноградова И.В.* Эпидемиология, диагностические критерии и течение хламидийной инфекции у новорожденных детей. Автореферат дисс. канд. мед. наук, Москва, 2004

15. *Антонова С.С.* Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных при различных формах хронического урогенитального хламидиоза. Автореферат дисс. канд. мед. наук, Томск, 2005