

Антибактериальная терапия хламидийной инфекции во время беременности

Е. Н. Кравченко¹, В. А. Охлопков¹, М. В. Набока²

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России

² Городской клинический перинатальный центр, г. Омск

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность и безопасность применения джозамицина при хламидийной инфекции (ХИ) у беременных.

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Изучены 198 индивидуальных карт беременных, историй родов, историй новорожденных. У 100 из 198 пациенток (основная группа) было подтверждено наличие урогенитальной ХИ, 98 женщин без нее составили группу сравнения.

При наличии жалоб на характерные выделения из половых путей, клинических проявлений инфекции беременным проводили В-комплекс обследований на инфекции, микробиологическое исследование посева из цервикального канала. Лабораторная диагностика ХИ основывалась на прямом выявлении возбудителя. Всем беременным проводили забор отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры для обнаружения хламидий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При положительной ПЦР исследовали кровь из вены на антитела IgM, IgA, IgG к хламидийным антигенам. Всех беременных с ХИ осматривал дерматовенеролог.

Участницам основной группы назначали препарат джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней. В ходе исследования оценивали особенности течения беременности, осложнения родов и послеродового периода, исходы для новорожденных. Для статистической обработки полученных данных применяли метод сравнения качественных показателей χ^2 , а также вариационный анализ, в частности расчет средних величин.

Результаты. Проведенное лечение привело к ликвидации симптомов, имевших место на момент первого обращения, в частности выделения прекратились через 5–8 дней, зуд и жжение исчезли через 3–5 дней. Анализ результатов исследования контрольных мазков в 100% наблюдений показал эффективность лечения, т. е. отсутствие в биологическом материале дезоксирибонуклеиновой кислоты *Chlamydia trachomatis*. При контрольном бактериоскопическом и культуральном исследовании в основной группе прослеживалась положительная динамика (уменьшение лейкоцитарной реакции и отсутствие роста факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов). Частота осложнений беременности, родов и послеродового периода в группах статистически значимых различий не имела, ни у одного новорожденного ХИ выявлено не было, что позволяет сделать вывод о безопасности и эффективности применения джозамицина.

Заключение. Подтверждены высокая терапевтическая эффективность и безопасность применения джозамицина при беременности.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, беременность, джозамицин.

Antibacterial Treatment for Chlamydia Infection During Pregnancy

E. N. Kravchenko¹, V. A. Okhlopov¹, M. V. Naboka²

¹ Omsk State Medical University

² City Clinical Perinatal Center, Omsk

Study Objective: To assess the therapeutic efficacy and safety of Josamycin in treating Chlamydia infection in pregnant women.

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: The study included a review of 198 individual pregnancy assessment forms, labor and delivery charts, and newborn medical-history forms. Out of the 198 female patients in the study, 100 had a confirmed Chlamydia infection of the urogenital tract (main group). Ninety-eight women who did not have this infection were included in the control group.

Women who complained of a specific genital discharge and clinical manifestations of infection, were given a battery of examinations for sexually transmitted infections. These included a check of female genital discharge for *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* (PCR), aerobic and facultative anaerobic microorganisms (culture tests) and antibiotic susceptibility. In addition, endocervical swabs were collected for microbiology culture testing. Laboratory diagnosis of Chlamydia infection was based on direct detection of the pathogen. In all women, vaginal, cervical (from within the cervical canal), and urethral swabs were collected to detect Chlamydia, using a polymerase chain reaction (PCR). If PCR was positive, venous-blood samples were checked for IgM, IgA, and IgG anti-Chlamydia antibodies. All pregnant women who had Chlamydia infection were seen by a specialist in skin and venereal diseases.

In the main group, participants were given Josamycin 500 mg orally 3 times a day for 10–14 days. The study also included an assessment of the course of pregnancy; labor, delivery, and postpartum complications; and neonatal outcomes. Statistical analyses included a group comparison, using the chi-square test (χ^2) for qualitative parameters, and an analysis of variance, in particular a calculation of means.

Study Results: The study treatment completely eradicated the symptoms present on the first visit: discharge disappeared after 5 to 8 days, and itching and burning after 3 to 5 days. The evaluation of follow-up swab samples showed that treatment was 100% effective, i.e. no samples of biological material contained the deoxyribonucleic acid of *Chlamydia trachomatis*. In the main group, the follow-up bacterioscopy and culture examinations showed positive changes (less marked leukocyte response and no growth of facultative opportunistic anaerobes).

The rates of complications of pregnancy, labor, and delivery, and those in the postpartum period did not significantly differ between the groups. No newborn had a Chlamydia infection. This suggests that Josamycin is a safe and effective therapeutic option.

Conclusion: This study showed that using Josamycin in pregnancy was safe and had a high therapeutic efficacy.

Keywords: Chlamydia infection, pregnancy, Josamycin.

В структуре ИППП хламидийная инфекция (ХИ) занимает лидирующие позиции. Результаты исследований европейских ученых показали, что 80% острых ВЗОМТ

развивается вследствие ИППП, причем 60% из-за ХИ и только 20% из-за других инфекций [8]. ХИ приводит к разнообразным нарушениям репродуктивного здоровья у жен-

Кравченко Елена Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: kravchenko.en@mail.ru
(Окончание на с. 40.)

щин, в том числе к развитию хронических сальпингоофоритов, трубно-перитонеальному бесплодию и эктопической беременности. У 70% пациенток с хламидийным цервицитом чаще всего наблюдается стертая клиника, в некоторых случаях — бессимптомное течение заболевания.

Доля инфицирования хламидиями беременных составляет 5–40%, а при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (сальпингоофорит, бесплодие, невынашивание беременности) — до 63%, в то же время у 4–11% урогенитальная ХИ протекает без клинических проявлений [1, 7, 9].

При беременности и наличии ХИ без проведения адекватной терапии увеличиваются доля неблагоприятных перинатальных исходов и заболеваемость новорожденных [3]. ХИ оказывает негативное влияние на антенатальное развитие плода, акушерские исходы и пуэрперий. У младенцев, рожденных от женщин, страдающих ХИ, в 40–60% случаев имеют место различные проявления внутриутробной инфекции [3, 4, 7].

Инфицирование плода происходит, когда *Chlamydia trachomatis* находится в состоянии элементарных телец, в то время как ретикулярные тельца подобными свойствами не обладают. Терапия антибактериальными препаратами бывает эффективной лишь во время репродуктивной стадии *Ch. trachomatis* (стадии ретикулярных телец) внутри клетки. При неадекватном лечении, в частности при недостаточных дозах антибиотика, *Ch. trachomatis* могут превращаться в L-формы, что в дальнейшем способствует длительной персистенции инфекции, хроническому воспалительному процессу: у L-форм хламидий отсутствует чувствительность к действию антибиотика [1].

Клиническая картина урогенитальной ХИ разнообразна: от выраженных воспалительных явлений до бессимптомного течения. Наиболее частое проявление ХИ — цервицит с незначительными гнойными выделениями, формированием воспалительного очага вокруг наружного зева экзоцервикса с легкой ранимостью и кровоточивостью [3].

У беременных ХИ способна приводить к бессимптомной бактериурии, воспалительным заболеваниям мочевыводящих и половых путей, развитию цервицитов, акушерских осложнений с возможным антенатальным инфицированием плода. Основным патогенетическим моментом, способствующим развитию внутриутробной инфекции, является инфицирование околоплодных вод, в то же время при хламидийном цервиците инфицирование плода может происходить и при родах. При вовлечении в процесс маточных труб, эндометрия *Ch. trachomatis* проникает в децидуальную оболочку, хорион, что способствует попаданию возбудителя в околоплодные воды, в дальнейшем инфекция может поразить конъюнктиву, уретру, вульву, вызывая различные клинические формы перинатальных инфекций.

При инфицировании женщин *Ch. trachomatis* в ранние сроки, когда происходит развитие эмбриона, возникают инфекционные эмбриопатии, проявляющиеся врожденными пороками развития плода. На ранних сроках беременности начинает формироваться первичная плацентарная недостаточность, что может привести к самопроизвольному или несостоявшемуся аборт.

При заражении женщины в более поздние сроки гестации чаще наблюдаются угрожающий выкидыш, формирование вторичной плацентарной недостаточности, многоводие, преждевременные роды. ХИ вызывает и осложнения при родах, чаще всего преждевременный разрыв плодного пузыря. Заглатывание инфицированной околоплодной жидкости нередко приводит к поражению *Ch. trachomatis* легких и пищеварительного тракта плода, что подтверждается инфицированием при целом околоплодном пузыре в случае извлечения плода путем операции кесарева сечения [6].

Внутриутробное инфицирование плода верифицируется и морфологическим исследованием умерших новорожденных, обнаруживающим поражение *Ch. trachomatis* мозговых оболочек, сосудистых сплетений головного мозга и легких. При гематогенном пути проникновения инфекции у плода возникают разнообразные патологические изменения в виде отечно-геморрагического синдрома, кровоизлияний в желудочки мозга, пневмопатии, печеночно-почечной и надпочечниковой недостаточности, являющиеся непосредственной причиной антенатальной гибели плода или ранней неонатальной смерти.

Ch. trachomatis в отдельных наблюдениях вызывали гастроэнтерит, проктит, вульвит у новорожденных девочек, уретрит у мальчиков [1].

Таким образом, влияние ХИ на течение беременности, развитие эмбриона, плода, акушерские и перинатальные исходы разнообразно. Клинические проявления инфекции у женщин не всегда выражены, что приводит к запоздалому обследованию или неадекватному лечению, а это, в свою очередь, повышает риск внутриутробного инфицирования плода. Внутриклеточное существование *Ch. trachomatis* обуславливает назначение антибактериальных препаратов, способных проникать и накапливаться в пораженных клетках и блокировать внутриклеточный синтез белка. Наилучшим образом указанные свойства проявляются у макролидов.

Основным принципом при назначении любого препарата беременным остается его хорошая изученность в клинических и эпидемиологических исследованиях. Широкое применение в реальной медицинской практике на основании клинических рекомендаций российских обществ дерматовенерологов и косметологов и акушеров-гинекологов по лечению ХИ у беременных получил препарат джозамицин [2].

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность и безопасность применения джозамицина при ХИ у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 198 индивидуальных карт беременных, историй родов, историй новорожденных. Все пациентки наблюдались в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» (г. Омск) в 2013–2014 гг. (главный врач — С. В. Николаев).

Всем беременным производили забор отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры для обнаружения хламидий молекулярно-биологическим методом диагностики (ПЦР). Исследование подтвердило наличие в материале

Набока Маргарита Валерьевна — заместитель главного врача по организационно-методической работе БУЗОО «ГКПЦ». 644007, г. Омск, ул. Герцена, д. 69. E-mail: naboka_margaret@mail.ru

Охлопков Виталий Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: redaktor@rusmg.ru (Окончание. Начало см. на с. 39.)

из цервикального канала, уретры, влагалища ДНК *Ch. trachomatis*. В соответствии с вышеупомянутым приказом при положительной ПЦР исследовали кровь из вены на антитела IgM, IgA, IgG к хламидийным антигенам. Всех беременных с ХИ осматривал дерматовенеролог.

У 100 женщин (*основная группа*) была подтверждена урогенитальная ХИ, которую диагностировали в разных триместрах беременности: в I — у 21 пациентки, во II — у 67, в III — у 12.

Критерии включения в основную группу: наличие жалоб, характерных для воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы: выделения, зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, общий дискомфорт. При гинекологическом исследовании у 35 пациенток верифицировали вагинит, у 54 — цервицит, у 11 — уретрит.

Критерии включения в *группу сравнения* (n = 98): отсутствие во время гестации характерных жалоб и клинических проявлений ХИ. При гинекологическом исследовании беременных группы сравнения не было обнаружено клинических проявлений вагинита, цервицита, уретрита.

В ходе исследования были оценены особенности течения беременности, осложнения родов и послеродового периода, исходы для новорожденных.

Всех участниц обследовали в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» [5]. При наличии жалоб на характерные выделения из половых путей, клинических проявлений инфекции беременным проводили В-комплекс обследований на инфекции, в том числе на *Ch. trachomatis*, микробиологическое исследование посева из цервикального канала. Лабораторная диагностика ХИ основывалась на прямом выявлении возбудителя.

После подтверждения и постановки диагноза «хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта» (хламидийный цервицит, уретрит, вагинит) всем беременным назначали препарат джозамицин (Вильпрафен) по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней.

В соответствии с приказом № 572н новорожденным, родившимся от матерей основной группы, был выполнен соскоб с конъюнктивы, из носоглотки на *Ch. trachomatis*.

При статистической обработке полученных данных применяли метод сравнения качественных показателей χ^2 , за уровень значимости принимали $p = 0,05$. При обработке полученных результатов использовали также вариационный анализ, в частности расчет средних величин (вычисление среднего арифметического).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологическом исследовании посевов из цервикального канала женщин основной группы были выделены следующие микроорганизмы: золотистый стафилококк (11,0%), гемолитический стрептококк группы В (8,0%); у остальных женщин (81,0%) результат был отрицательным. В группе сравнения золотистый стафилококк выделили в 10,2% наблюдений, гемолитический стрептококк — в 7,1%; у остальных женщин результат был отрицательным.

Динамическое наблюдение за беременными показало улучшение общего состояния и клинической картины после проведенного лечения за счет ликвидации симптомов, имевших место на момент первого обращения. Выделения прекратились через 5–8 дней, зуд и жжение исчезли через 3–5 дней.

Для подтверждения эффективности лечения и наличия критериев излеченности всем женщинам проводили повторное исследование методом ПЦР через 3–4 недели после окончания терапии. При контрольном бактериоскопическом и культуральном исследовании в основной группе прослеживалась положительная динамика (уменьшение лейкоцитарной реакции и отсутствие роста факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов). Анализ результатов исследования контрольных мазков показал эффективность лечения у 100% женщин (отсутствие в биологическом материале ДНК *Ch. trachomatis*, а также отсутствие жалоб и видимых клинических проявлений), что позволило сделать вывод о клинико-лабораторной эффективности применения препарата джозамицин у беременных с урогенитальной ХИ.

Осложнения беременности у женщин исследуемых групп представлены в *таблице 1*. Задержку роста и гипоксию плода, угрозу самопроизвольного аборта (003 по МКБ-10), многоводие, гестационный пиелонефрит, отеки, вызванные беременностью, и преэклампсию наблюдали без достоверных различий в обеих группах.

Осложнения родов и послеродового периода (преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, хориоамнионит, гнойно-воспалительные заболевания после родов, пиелонефрит родильниц) в исследуемых группах также достоверно не различались (*табл. 2*).

Дети, родившиеся от матерей обеих групп, были доношенными, с массой тела от 2550 г до 4450 г, ростом от 46 см до 57 см, с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 7–8 баллов, на 5-й минуте — 8–9 баллов. Все дети были приложены к груди в родильном зале, сосательный рефлекс удовлетворительный, кожные покровы розовые. Физиологическая потеря массы тела новорожденных не превышала 4%. Анализ

Таблица 1

Осложнения беременности у женщин исследуемых групп

Осложнения беременности	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 98)		P
	абс.	%	абс.	%	
Задержка роста плода, гипоксия плода	19	19,0	10	10,2	0,121
Угроза самопроизвольного аборта	17	17,0	12	12,2	0,456
Многоводие	12	12,0	6	6,1	0,234
Иные маркеры внутриутробной инфекции	14	14,0	6	6,1	0,109
Гестационный пиелонефрит	5	5,0	4	4,1	0,975
Отеки, вызванные беременностью	5	5,0	4	4,1	0,975
Преэклампсия	1	1,0	2	2,0	0,986

Осложнения родов и послеродового периода у женщин исследуемых групп

Осложнения родов и послеродового периода	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 98)		P
	абс.	%	абс.	%	
Преждевременное излитие околоплодных вод	19	19,0	10	10,2	0,121
Преждевременные роды	17	17,0	12	12,2	0,456
Хориоамнионит	12	12,0	4	4,1	0,075
Гнойно-воспалительные заболевания после родов: лохиометра, резорбционная лихорадка	12	12,0	4	4,1	0,075
Пиелонефрит родильниц	6	6,0	1	1,0	0,130

результатов исследования показал эффективность лечения в 100% случаев, ни у одного новорожденного ХИ выявлено не было. Все дети были выписаны домой на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения джоза-

мицина во время беременности для лечения хламидийной инфекции (ХИ). Частота осложнений беременности, родов и послеродового периода в группе пациенток с ХИ, получавших джозамицин, достоверно не отличалась от таковой в группе женщин без ХИ. У всех детей матерей основной группы не было выявлено каких-либо пороков развития, признаков внутриутробной инфекции, наблюдали физиологическое течение раннего неонатального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
3. Володин Н. Н., Айламазян Э. К., Макацария А. Д., Кузьмин В. Н. Хламидийная инфекция во время беременности и ее влияние на состояние плода и новорожденного, ретроспективный анализ безопасности применения азитромицина у беременных // Гинекология. 2012. Т. 14. № 6. С. 42–44.
4. Довлетханова Э. Р., Прилепская В. Н. Роль хламидийной инфекции в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. 2013. Т. 15. № 5. С. 21–25.
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)": приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н. (ред. от 12.01.2016). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/ (дата обращения — 15.05.2016).
6. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21. N 1. P. 70–76.
7. Chen M. Y., Fairley C. K., De Guingand D., Hocking J. S. et al. Screening pregnant women for Chlamydia: what are the predictors of infection? // *Sex Transm. Infect.* 2008. Vol. 85. N 1. P. 31–35.
8. Lanjouw E., Ossewaarde J. M., Stary A., Boag F. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. STD AIDS.* 2010. Vol. 21. N 11. P. 729–737.
9. Oakshott P., Kerry S., Aghaizu A., Atherton H. et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial // *BMJ.* 2010. Vol. 340. P. 1642. ■

Библиографическая ссылка:

Кравченко Е. Н., Охлопков В. А., Набока М. В. Антибактериальная терапия хламидийной инфекции во время беременности // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 39–42.