Сравнительная эффективность применения различных схем этиотропной терапии урогенитального хламидиоза во второй половине беременности

**Антонова С.С., Юрьев С.Ю., Ростова С.А., Габидулина Т.В.,
Гончарова Н.Н., Евтушенко И.Д., Кох Л.И.**

Comparative efficacy of the use of different etiotropic therapies of urogenital clamidiosis during the second half of pregnancy period

**Antonova S.S., Yuryev S.Yu., Rostova S.A., Gabidulina T.V., Goncharova N.N.,
Yevtushenko I.D., Kokh L.I.**

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Антонова С.С., Юрьев С.Ю., Ростова С.А. и др.

Анализ течения беременности и родов у 294 женщин и раннего неонатального периода их новорожденных детей проведен для оценки эффективности различных вариантов антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза во второй половине беременности. Наиболее частые осложнения гестационного процесса, выявленные на фоне хронического урогенитального хламидиоза, — это угроза прерывания беременности и хроническая внутриутробная гипоксия плода. Оптимальным фармакотерапевтическим режимом во второй половине беременности является применение сумамеда в курсовой дозе 3 г.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, беременность, антибактериальная терапия.

Analysis of pregnancy course, labor and early neonatal period at 294 women and their new-born children has been made for the estimation of the efficacy of different antibacterial therapy variants of urogenital clamidiosis during the second half of pregnancy period. The danger of abortion and chronic intrauterine fetal hypoxia are most often gestational process complications revealed against chronic urogenital clamidiosis. The use of sumamed is course dose of 3 g is an optimum pharmacotherapeutic regimen during the second half of pregnancy period.

Key words: urogenital clamidiosis, pregnancy, antibacterial therapy.

УДК 618.3:616.988-08

Введение

Преждевременные роды, задержка внутриутробного развития и, как следствие, рождение детей с экстремально низкой массой тела — острейшая проблема современной перинатальной медицины [4, 8]. Именно эти причины поддерживают на высоком уровне смертность новорожденных в США и других экономически развитых странах [6, 8, 10]. В России каждая пятая беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами [2].

Урогенитальные инфекции обуславливают до 40% преждевременных родов, тем самым вносят наиболее существенный вклад в младенческую заболеваемость и смертность [12]. Обобщенные данные показывают, что в Сибирском регионе урогенитальная инфекция почти в 70% случаев сопровождается задержкой внутриутробного развития и преждевременными родами за счет возникновения внутриматочного инфекционно-воспалительного процесса, тяжелых повреждений плаценты и внезародышевых органов с раз-

витиём плацентарной недостаточности, а также ведет к внутриутробному инфицированию плода [1].

Наиболее часто к подобным осложнениям приводят такие возбудители, как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus group B*. [6, 8].

Chlamydia trachomatis — один из наиболее часто встречаемых возбудителей сексуально-трансмиссивных инфекций во всем мире [5]. Большинство публикаций подтверждают наличие связи между осложненным течением беременности, заболеваемостью плода, смертностью новорожденного и острой или хронической хламидийной инфекцией [3, 5, 9]. Существуют и альтернативные исследования, в которых не найдено достоверной зависимости гестационного процесса от наличия хламидийной инфекции [7, 11]. Эти противоречивые результаты в первую очередь связаны с многообразием вариантов течения хламидиоза при беременности. С другой стороны, нет опубликованных достоверных данных сравнения результатов лечения хламидиоза у беременных различными препаратами и в различные сроки, что не позволяет выработать единую стратегию лечения.

Цель исследования — оценить влияние хронического урогенитального хламидиоза на течение гестационного процесса и раннего неонатального периода и эффективность различных вариантов антибактериальной терапии во второй половине беременности.

Материал и методы

В исследование включены 294 беременные женщины, поступивших на родоразрешение, в возрасте от 17 до 35 лет, постоянно проживающие в г. Томске и Томской области. Критерием для включения в основную группу ($n = 243$) было наличие хронического урогенитального хламидиоза (ХУГХ). Диагноз устанавливался на основании положительных результатов двух методов исследования: иммуноферментного исследования сыворотки крови на антихламидийные иммуноглобулины класса G и одного из антигенных методов — либо иммунофлюоресцентного исследования

соскобов эпителия уретры и цервикального канала с использованием моноклональных антител к *Chlamydia trachomatis* либо полимеразной цепной реакции на ДНК *Chlamydia trachomatis*. Лечение хламидиоза проведено в срок 24—34 нед беременности. Необходимо отметить, что из 129 пациенток с ХУГХ, не прошедших лечение, у 8 беременность прервалась в течение первых двух триместров. По различным показаниям терапию антибиотиками пенициллинового ряда прошли 22 пациентки. Поэтому для сравнения различных фармакотерапевтических режимов группа нелеченых беременных насчитывала 99 человек.

Критерием для включения в группу сравнения ($n = 51$) явилось отсутствие хламидийной инфекции, также подтвержденное двумя методами.

Женщины из всех групп имели сходный социальный и семейный статус и находились в одинаковых климато-географических и экологических условиях. Из клинических групп исключены женщины, при обследовании которых были обнаружены венерические заболевания и другие инфекции, передаваемые половым путем, кроме хламидиоза.

Все пациентки основной группы были разделены на основании различий фармакотерапевтических режимов:

- 99 беременных с урогенитальным хламидиозом, по каким-либо причинам отказавшихся от лечения;

- 24 беременные с урогенитальным хламидиозом, пролеченные сумамедом в курсовой дозе 1 г;

- 54 беременные с урогенитальным хламидиозом, пролеченные сумамедом в курсовой дозе 3 г по схеме 1 г 1 раз в неделю на 1, 7 и 14-й день лечения;

- 36 беременных с урогенитальным хламидиозом, у которых в качестве этиотропной терапии применялся эритромицин в курсовой дозе 20 г.

Для статистической обработки результатов использованы непараметрические методы. Достоверность различий оценена с применением критерия χ^2 с поправкой Йетца (StatSoft Statistica 5.0).

Результаты и обсуждение

При анализе данных об экстрагенитальной патологии обращает на себя внимание тот факт, что женщины с хламидийной инфекцией имели более низкий индекс здоровья. Так, они чаще болели детскими инфекционными заболеваниями (46,6%), пневмонии в анамнезе встречались у 7% пациенток, хронический тонзиллит — у 19,4%, хронический пиелонефрит у беременных с урогенитальным хламидиозом встречался в 28,7% (в группе сравнения — 9,8 %). Достаточно распространенным заболеванием являлся хронический холецистит (18,6% в основной группе и 29,4% в группе сравнения), что может быть обусловлено региональной патологией — описторхозом.

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что у женщин основной группы достоверно чаще встречались хронический аднексит, эрозия шейки матки и бесплодие.

Анализ акушерского анамнеза показал, что по количеству предыдущих беременностей и родов сравниваемые группы не отличались. Большинство женщин были повторнобеременными, но первородящими. При этом более 20% женщин с ХУГХ в анамнезе имели неразвивающуюся беременность или самопроизвольное ее прерывание в раннем сроке. Предшествующие роды имели осложнения у 5,4% пациенток с ХУГХ и у 3,9% женщин в группе сравнения. Гибель детей в возрасте до одного года, а также врожденные уродства плода не встречались.

Особенности течения беременности с ХУГХ представлены в таблицах по триместрам.

У беременных с ХУГХ в 1,6 раза чаще диагностировали угрозу прерывания беременности, лечение которой необходимо было проводить в условиях стационара (табл. 1). Кроме того, у них были более выражены и другие осложнения гес-

тационного процесса, характерные для первого триместра, такие как самопроизвольный выкидыш и кольпиты. Ранний токсикоз в обеих группах встречался с одинаковой частотой. Необходимо отметить, что группы сравнения характеризовались сходной встречаемостью гиперандрогении, недостаточности лютеиновой фазы и пороков развития матки.

Во втором триместре угроза прерывания беременности была наиболее частым осложнением в обеих группах, однако частота данного осложнения была в 1,5 раза выше у женщин с ХУГХ по сравнению с контрольной группой (табл. 2). При ультразвуковом исследовании во втором триместре чаще диагностировали задержку внутриутробного развития плода (ЗВРП) и многоводие у женщин с хламидиозом. Приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах выявлялись кольпиты, обострение пиелонефрита, гипохромная анемия (табл. 2).

В целом в третьем триместре отмечены те же тенденции в формировании осложнений, что в первом

и во втором триместрах беременности. Отмечалась высокая частота гестозов средней степени тяжести

у женщин с ХУГХ по сравнению с неинфицированными. Обострение пиелонефрита, гипохромная анемия, кольпиты, гестозы легкой степени выявлялись практически с одинаковой частотой в обеих группах.

У беременных женщин с ХУГХ достоверно чаще регистрировались патологические результаты КТГ и доплерометрии, что, в свою очередь, свидетельствовало о более выраженных изменениях в функциональном состоянии фетоплацентарной системы и снижении компенсаторных возможностей плода.

Таблица 1

Особенности течения беременности в первом триместре у женщин с хламидийной инфекцией

Осложнения беременности	Беременные с ХУГХ (n = 129), %	Неинфицированные беременные (n = 51), %	χ^2	p
Угроза прерывания	31,0	19,6	0,12	0,17
Самопроизвольный выкидыш	4,6	0	0,12	0,27

Ранний токсикоз	11,6	9,8	0,72	0,93
-----------------	------	-----	------	------

Примечание. p — достоверность критерия χ^2 при сравнении показателей основной группы с контрольной.

Таблица 2

Особенности течения беременности во втором триместре у женщин с хламидийной инфекцией

Осложнения беременности	Беременные с ХУГХ ($n = 123$), %	Неинфицированные беременные ($n = 51$), %	χ^2	p
Угроза прерывания	71,5	47,0	0,002	0,004
Поздний выкидыш	1,6	0	0,36	0,89
Многоводие	2,4	2,0	0,85	0,72
ЗВРП	3,2	0	0,83	0,45
Обострение хронического пиелонефрита	8,9	3,9	0,19	0,4
Гипохромная анемия	43,9	47,1	0,7	0,83

Примечание. p — достоверность критерия χ^2 при сравнении показателей основной группы с контрольной.

Таблица 3

Особенности течения беременности в третьем триместре у женщин с хламидийной инфекцией

Осложнения беременности	Беременные с ХУГХ ($n = 121$), %	Неинфицированные беременные ($n = 51$), %	χ^2	p
Угроза преждевременных родов	33,0	27,5	0,47	0,59
Преждевременные роды	5,8	0	0,08	0,18
Маловодие	10,8	9,8	0,85	0,93
Многоводие	4,9	3,9	0,77	0,92
ЗВРП	14,9	9,8	0,37	0,52
ХВГП	74,3	35,3	<0,001	<0,01
Гестозы, степень тяжести:				
легкая	36,4	45,1	0,28	0,37
средняя	9,1	0	0,03	0,06
Обострение хронического пиелонефрита	9,1	7,8	0,8	0,97

Примечание. p — достоверность критерия χ^2 при сравнении показателей основной группы с контрольной; ХВГП — хроническая внутриутробная гипоксия плода.

Таким образом, проведенный анализ подтверждает роль хламидийной инфекции в увеличении числа преждевременных родов и таких осложнений, как внутриутробная гипоксия и задержка внутриутробного развития плода.

Отражается ли лечение ХУГХ во второй половине беременности на перинатальный исход и какая тактика антибактериальной терапии приносит лучший результат? Различия в течении родового акта и послеродового периода при различной тактике лечения урогенитального хламидиоза представлены в табл. 4.

Наиболее частыми осложнениями родового акта у женщин с урогенитальным хламидиозом

были преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит.

У женщин, пролеченных сумамедом, преждевременных родов не наблюдалось. Хориоамниониты при применении 3 г сумамеда также не наблюдались, а при применении 1 г наблюдались в 1,5 раза реже по сравнению с нелечеными пациентами.

Слабость родовой деятельности, стремительные роды и оперативное родоразрешение встречались с одинаковой частотой во всех группах.

Лечение во второй половине беременности привело к снижению воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Так, у женщин, прини-

мавших сумамед в курсовой дозе 3 г, субинволюций матки и послеродового эндометрита достоверно не выявлено.

Все исследованные дети рождены живыми. У женщин, не получавших лечения, недоношенными родились 7% детей с оценкой по шкале Апгар

5—6

баллов.

В группах, леченных сумамедом, все дети рождены в срок с оценкой по шкале Апгар 7—9 баллов. Течение раннего неонатального периода представлено в табл. 5.

Таблица 4

Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с хламидийной инфекцией в зависимости от проведенной терапии

Осложнения родов	Без терапии (n = 99), %	Фармакотерапевтический режим			p ₁	p ₂	p ₃
		1	2	3			
		Сумамед 1 г (n = 24), %	Сумамед 3 г (n = 54), %	Эритромицин 20 г (n = 36), %			
Преждевременные роды	7,0	0	0	16,6	0,39	0,11	0,3
Преждевременное излитие вод	33,3	20,83	27,7	25,0	0,34	0,6	0,47
Аномалии родовой деятельности	33,3	45,8	33,3	16,6	0,36	0,86	0,09
Хориоамнионит	6,06	4,2	0	16,6	0,93	0,15	0,12
Плотное прикрепление плаценты	4,04	8,33	5,5	0	0,79	0,98	0,51
Субинволюция матки	4,04	5,5	0	16,6	0,59	0,006	0,28
Послеродовый эндометрит	4,04	0	0	8,33	0,72	0,33	0,58

П р и м е ч а н и е . Достоверность критерия χ^2 при сравнении показателей с группой без терапии: p₁ — 1-го фармакотерапевтического режима, p₂ — 2-го, p₃ — 3-го.

Таблица 5

Особенности состояния новорожденных от матерей с хламидийной инфекцией в зависимости от проведенной терапии

Осложнения раннего неонатального периода	Без терапии (n = 99), %	Фармакотерапевтический режим			p ₁	p ₂	p ₃
		1	2	3			
		Сумамед 1 г (n = 24), %	Сумамед 3 г (n = 54), %	Эритромицин 20 г (n = 36), %			
ППЦНС	23,2	16,6	16,6	25,0	0,67	0,45	0,99
ЗВРП 1-й степени	12,1	8,3	0	25,0	0,87	0,02	0,12
ЗВРП 2—3-й степеней	10,1	0	0	16,6	0,23	0,04	0,46
РДС	1,01	4,2	0	0	0,84	0,76	0,6
Конъюгационная желтуха	34,3	50,0	44,4	41,6	0,23	0,29	0,56
Недошенность	5,05	4,2	0	16,6	0,73	0,23	0,06
Церебральная ишемия	52,5	54,4	50,0	41,6	0,93	0,9	0,36
Инфекционные поражения кожи и слизистых	18,9	16,6	11,1	8,3	0,9	0,36	0,26

П р и м е ч а н и е . Достоверность критерия χ^2 при сравнении показателей с группой без терапии: p₁ — 1-го фармакотерапевтического режима, p₂ — 2-го, p₃ — 3-го; ППЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы; РДС — респираторный дистресс-синдром.

Ранний неонатальный период новорожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом был значительно осложнен. Чаще всего регистрировались задержка внутриутробного развития различных степеней и инфекционные поражения кожи и слизистых. Церебральная ишемия в периоде адаптации встречалась примерно с

одинаковой частотой во всех группах, однако более тяжелое перинатальное поражение ЦНС чаще было у новорожденных группы без терапии. Конъюгационная желтуха у детей этой группы носила более затяжной характер. Из инфекционных поражений кожи и слизистых наиболее часто

встречались конъюнктивит и непроходимость носослезного канала.

У новорожденных, чьи матери получали этиотропную терапию, осложнения раннего неонатального периода встречались реже. В группе пролеченных сумамедом в дозе 3 г таких осложнений, как задержка внутриутробного развития различных степеней, недоношенность, врожденные пороки развития, не зарегистрировано.

Заключение

Как показали результаты исследования, основные осложнения гестационного процесса, формирующиеся на фоне хронического урогенитального хламидиоза, — это угроза прерывания беременности и хроническая внутриутробная гипоксия плода.

Ретроспективная оценка эффективности антибиотикотерапии во второй половине беременности позволяет сделать вывод, что лучшим из рассмотренных фармакотерапевтических режимов для беременных является применение азитромицина (сумамед) в курсовой дозе 3 г по схеме 1 г 1 раз в неделю на 1, 7, 14-й день лечения. Уменьшение дозы до 1 г снижает эффективность терапии.

Может ли антибиотикотерапия после 20 нед беременности решать стратегические задачи лечения хламидиоза, а именно — предотвратить вертикальную передачу инфекции, задержку внутриутробного развития плода, преждевременные роды? Вероятно, лишь отчасти, поскольку первичная плацентарная недостаточность формируется уже к 16-й нед гестации. Патогенное воздействие хламидийной инфекции может осуществляться как прямо — за счет проникновения *Chlamydia trachomatis* в клетки плода и плаценты, так и косвенно — за счет иммунокомплексного поражения сосудов плаценты. Оба пути возможны с ранних сроков гестации. Реализует ли *Chlamydia trachomatis* свой патогенный потенциал и какой путь изберет — зависит от локализации инфекции и формы взаимоотношения микроорганизма с иммунной системой хозяина. Если для активной инфекции более характерен восходящий путь и проникновение через плодные оболочки, то персистентная форма скорее запустит

наработку аутоантител за счет частичной гомологии белка теплового шока. Элиминация возбудителя в таком случае может не иметь решающего значения в ликвидации патологического процесса. Для оптимизации лечения хламидийной инфекции во время беременности необходим дифференцированный подход к различным формам инфекционного процесса с учетом потенциальной опасности их для фетоплацентарного комплекса и сроков возможной реализации. Перспективным также является исследование безопасности применения новых антибиотиков в первой половине беременности.

Литература

1. Анастасьева В.Г., Нехорошкова Е.Н., Коваленко Н.В. Синдром задержки внутриутробного развития плода у жительниц г. Новосибирска // Вестн. перинатол., акушерства и гинекол. 2003. С. 4—11.
2. Кулаков В.И. Развитие перинатального акушерства (проблемы и решения) // Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя»: Тезисы докладов. М., 2002. С. 6—8.
3. Berman S.M., Harrison H.R., Boyce W.T. et al. Low birth weight, prematurity and postpartum endometritis. Association with prenatal cervical Mycoplasma hominis and Chlamydia trachomatis infections // JAMA. 1987. V. 257. P. 1189—1194.
4. Caldwell H.D., Kromhout J., Schachter J. Purification and characterization of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis // Infect. Immun. 1981. V. 31. P. 1161—1176.
5. Claman P., Toye B., Peeling R.W. et al. Serologic evidence of Chlamydia trachomatis infection and risk of preterm birth // Can. Med. Assoc. J. 1995. V. 153. < 3. P. 259—262.
6. Goldenberg R.L., Rouse D.J. Prevention of premature birth // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. < 28. P. 313—320.
7. Harrison H.R., Alexander E.R., Weinstein L. et al. Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasmal infections in pregnancy. Epidemiology and outcomes // JAMA. 1983. V. 250. P. 1721—1727.
8. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschebach D.A. et al. Klebanoff for the Vaginal Infections and Prematurity Study Group Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth-weight infant // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. < 26. P. 1737—1742.
9. Martin D.H., Eschebach D.A., Daling J.R. et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections // JAMA. 1982. V. 247. P. 1585—1599.
10. Philip A.G.S. Neonatal mortality rate: is further improvement possible? // J. Pediatr. 1995. V. 126. < 3. P. 427—433.
11. Rae R., Smith I.W., Liston W.A. et al. Chlamydial serologic studies and recurrent spontaneous abortion //

Антонова С.С., Юрьев С.Ю., Ростова С.А. и др. Сравнительная эффективность ... терапии урогенитального хламидио.

Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. V. 170. к 3. P. 782—
785.

12. *Romero R., Mazar M.* Infection and preterm labor //
Clin. Obstet. Gynecol. 1988. V. 31. P. 553—584.

Поступила в редакцию 11.06.2004 г.