

Джалилова А.Н., Джалилова Д.Н., Абусуева А.С., Какваева С.Ш.

Клинико-микробиологические особенности течения и терапии ассоциированных урогенитальных инфекций в акушерской и гинекологической патологии

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Dzhalilova A.N., Dzhalilova D.N., Abusuyeva A.S., Kakvayeva S.Sh.

Clinical and microbiological characteristics of the course and treatment of associated urogenital infections in obstetric and gynaecologic pathology

Резюме

В статье представлены данные исследования эффективности и безопасности комплексной терапии у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом (в анамнезе самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, пороки развития плода и т.д.), с учетом присутствия в урогенитальном тракте условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Рассмотрена проблема использования макролидов в комплексе с метаболической терапией в первой половине беременности, что способствовало снижению угрозы прерывания беременности и рождению здоровых детей.

Ключевые слова: микстинфекция, невынашивание, мертворождение, беременность, антибиотик.

Summary

The paper presents the research on the effectiveness and safety of combination therapy in pregnant women with burdened obstetric history (a history of spontaneous abortion, developing pregnancy, premature birth, fetal malformations, etc.), taking into account the presence in the urogenital tract and opportunistic pathogens microorganisms.

The problem of the use of macrolides in combination with metabolic therapy in the first half of pregnancy, which contributed to reducing the threat of termination of pregnancy and the birth of healthy children.

Key words: mixed infection, miscarriage, stillbirth, pregnancy, antibiotic.

Введение

Несмотря на современные достижения в акушерстве и фармакотерапии, частота преждевременных родов составляет, по данным литературы, от 6% до 15% и за последние пять лет не имеет тенденции к снижению. [9]. В структуре невынашивания беременности неуклонно растет доля неразвивающейся беременности раннего срока [7].

Неразвивающаяся беременность – один из сценариев развития событий при диагнозе невынашивания беременности. Другой вариант хода событий при невынашивании – самопроизвольный выкидыш (полный или неполный) [4].

В России самопроизвольно прерывается каждая пятая желанная беременность, что является не только серьезной медицинской проблемой, но и приводит к тяжелым демографическим последствиям – в стране ежегодно не рождается 180 000 детей. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% от всех желанных беременностей, причем до 50% выкидышей происходит в I-ом триместре беременности [7].

Значительное число исследований свидетельствует о том, что одной из основных причин невынашивания, ос-

ложнения беременности и перинатальной заболеваемости является инфекционный фактор [1,6]. Это чаще всего микстинфекция (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), ассоциированная с оппортунистическими микроорганизмами (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, фузобактерии).

Очень важный аспект проблемы оппортунистических инфекций связан с иммунным статусом макроорганизма, несостоятельность отдельных компонентов которого, в конечном счете является определяющей в развитии всех инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами [1,6].

Инфекция (чаще хламидиоз) поражает женщин репродуктивного возраста. Известно, что концентрация хламидий у них выше, чем у мужчин, что приводит к появлению генеротипической устойчивости к антибактериальным препаратам и негативно сказывается на результатах лечения [8,10].

На 59-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в перечне инфекций, включенных в проект глобальной стратегии по профилактике инфекций, передаваемых половым путем и борьбы с ними на период с 2006 по 2015гг. включены *U.urealyticum*, *M.hominis*, *C. trachomatis*, [ВОЗ,

2006], однако на сегодняшний день отсутствует четкий алгоритм ведения и лечения беременных пациенток с микстинфекцией, ассоциированной с условно-патогенными микроорганизмами и с осложненным акушерским и гинекологическим анамнезом. В связи с этим мы сочли необходимым провести собственное исследование.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния микстинфекции, ассоциированной с патогенными микроорганизмами, на течение гестационного процесса и оценка эффективности проводимого прегравидарного лечения.

Материалы и методы

Были проанализированы особенности течения и исходов беременности 120 пациенток, находившихся в стационаре родильного дома № 2 МЗ РД.

Беременным в I и II триместры беременности было проведено общеклиническое, гормональное, функциональное (УЗИ, доплерометрия) обследование. Исследовались также общий анализ крови, гемостазиограмма, проводилось бактериоскопическое и бактериологическое исследование биоматериала (отделяемого влагалища и шейки матки), ДНК-диагностика (полимеразная цепная реакция в real time online), серологическое исследование сыворотки крови (ИФА) для выявления антител. Чувствительность выделенной культуры к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом (ДДМ).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Биостатистика». Данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). При создании данных использовали редактор электронных таблиц «Microsoft-Excel 2000». Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параме-

тров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U - критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде средней \pm стандартной ошибки средней ($M \pm m$) независимо от использовавшегося критерия.

Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных 120 беременных была выявлена микстинфекция, ассоциированная с условно-патогенными микроорганизмами. Из них у 56 (46,6%) женщин (I-я группа) в заднем своде влагалища и цервикальном канале обнаружены *U. urealyticum*, *M. hominis* в ассоциации с анаэробной оппортунистической микрофлорой, а у 64 (53,4%) пациенток (II-я группа) выявлена *S. trachomatis* в сочетании с фузобактериями, возбудителями семейства Enterobacteriaceae. В проведенном исследовании ни в одном случае моноинфекция не выявлена.

По результатам исследования женщины были разделены на 2 группы: одна группа пациенток с микоплазменной и уреоплазменной инфекционно-воспалительной патологией, а другая – с урогенитальным хламидиозом.

Особенности анамнеза и течения беременности у обследованных пациенток представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, достоверных различий в частоте акушерской патологии у пациенток обеих групп не выявлено.

Особенности гинекологического анамнеза у обследованных беременных представлены в таблице 2.

Анализ результатов изучения гинекологического статуса показал, что у пациенток обеих групп отмечался отягощенный гинекологический анамнез, но он более осложнен у женщин с хламидиозом, ассоциированным с оппортунистической инфекцией, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 2.

Таблица 1. Акушерский анамнез обследованных беременных женщин

Вид патологии/ %	1 группа (n=56)	2 группа (n=64)
Ранний самопроизвольный выкидыш	3,0	2,26
Поздний самопроизвольный выкидыш	1,2	1,4
Преждевременные роды	1,5	2,5
Неразвивающаяся беременность	2,5	3,5
Пороки развития плода	1,0	1,0

Таблица 2. Гинекологический анамнез наблюдаемых беременных

Характер патологии /%	1 группа (n=56)	2 группа (n=64)
Патология шейки матки	59,8	68,7
Хронический эндометрит	60,4	72,3
Хронический сальпингоофорит	53,1	76,9
Нарушение менструального цикла	64,1	52,3
Эндометриоз	31,0	32,3
Бесплодие	21,7	26,2
Спаечный процесс в малом тазу	27,6	43,5
Внематочная беременность	13,4	16,8
Вагинит	56,4	68,2

Таблица 3. Частота экстрагенитальной патологии у беременных женщин

Нозологическая форма	1 группа (n=56)	2 группа (n=64)
Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)	10-18	8
Болезни желудочно-кишечного тракта	6,8	5,9
Сердечно-сосудистая система	2-3	4,3
Эндокринные заболевания	8-9	10-12
Хронический пиелонефрит	28,6	24,2
Железодефицитная анемия	29,4	38,6

Таблица 4. Спектр возбудителей акушерско-гинекологической патологии у обследованных женщин (ПЦР)

Возбудитель	1 группа (n=56)	2 группа (n=64)
	В эту группу не включены женщины с хламидиозом	В эту группу не включены женщины с микоплазмозом и уреаплазмозом
<i>C.trachomatis</i>	-	53,4%
<i>M.hominis</i>	16,6%	-
<i>U.urealyticum</i>	30,0%	-

Таблица 5. Клинико-микробиологическая эффективность комплексной терапии у пациенток с микстинфекцией, ассоциированной оппортунистическими микроорганизмами

Нозологическая форма	1 группа (хламидиоз +оппортунистическая микробиота) (n=56)		2 группа (микоплазмоз и уреаплазмоз+оппортунистическая микробиота) (n=64)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Акушерская патология:				
1. Прерывание беременности в малых сроках	3,0%	2,5%	2,26%	2,0%
2. Прерывание беременности в поздних сроках	1,2%	1,0%	1,4%	1,1%
3. Неразвивающаяся беременность	2,5%	2,0%	3,5%	2,9%
4. Преждевременные роды	1,5%	1,0%	2,5%	2,2%
5. Пороки развития плода	1,0%	0,8%	1,0%	0,9%
Микробиологическая эффективность				
Элиминация:				
а) хламидий	53,3%	14,3%	-	-
б) микоплазм	-	-	6,6%	не обнаруж.
в) уреаплазм	-	-	32,3%	5,2%

Примечание: * $p < 0,05$

Следует отметить, что у пациенток обеих групп выявлена высокая частота симптомов угрожающего выкидыша как в I, так и во II триместре беременности. В гемостазиограмме у пациенток обеих групп обнаружен рост уровня фибриногена во время беременности – 3,6 и 3,4 ± 0,3 соответственно (референсное значение 2,6).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий показало в 34 и 36% случаях утолщение плаценты у женщин соответствующих групп. Различная экстрагенитальная патология была выявлена у 72,8% обследованных беременных женщин (таблица 3).

Как видно из данных, представленных в таблице 3, отмечается разброс показателей экстрагенитальной патологии у пациенток обеих групп. Если у беременных 1 группы частота вирусных заболеваний и хронического пиело нефрита составляет 18 и 28,6% соответственно, то у женщин 2 группы выше показатели эндокринных забо-

леваний и железодефицитной анемии (10-12% и 38,6% соответственно). Следует отметить, что вышеперечисленная экстрагенитальная патология может быть одним из пусковых факторов развития перинатальной патологии.

Клинические образцы, выделенные из соскобов эпителиальных клеток цервикального канала обследованных женщин были протестированы на наличие специфических фрагментов ДНК возбудителей микстинфекций (уреаплазмы, микоплазмы, хламидии) (таблица 4).

Из результатов, представленных в таблице 4 видно, что при использовании молекулярно-биологического метода (ПЦР в real time online) в образцах забора эпителиальных клеток цервикального канала в 53,4% случаев обнаружены внутриклеточные паразиты *C. trachomatis*, а выявляемость микоплазм и уреаплазм выявлены в более низких концентрациях (16,6% и 30,0% соответственно).

Учитывая анамнестические данные, результаты

клинико-инструментального и лабораторного исследования, проводилась прегравидарная подготовка всем пациенткам с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, включающая комплексную иммуномодулирующую, этиопатогенетическую, метаболическую терапию. С учетом иммунодефицита, имеющегося у пациенток с длительной инфекционно-воспалительной патологией гениталий и отягощенный акушерский анамнез, был назначен нормальный человеческий иммуноглобулин (фирма «Нижфарм» Нижний Новгород, РН: ЛС-000042) внутривенно капельно через день (№3) на фоне применения антиоксидантов, метаболической терапии и макролидов.

Фолаты в сочетании с препаратами йода назначались для профилактики врожденных пороков развития плода при прегравидарной подготовке и в период гестации. На 12 недели беременности с учетом клинико-лабораторных и УЗИ - показателей пациенткам назначали антибактериальную терапию – Спирамицин (Ровамицин) по 3 млн. МЕ 3 раза в день – 14 дней. Иммуномодулирующую терапию пациентки получали в 8, 12, 24, и 36 недель беременности. В качестве гормональной поддержки беременным назначали Дюфастон (П № 011987/01).

При контрольном обследовании после завершения комплексной терапии отмечено статистически достоверное снижение степени выраженности угрозы прерывания беременности у пациенток обеих групп.

У 83,3% пациенток роды разрешились рождением детей с нормальной массой и ростом.

Данные, полученные при контрольном обследовании после завершения комплексной терапии пациенток обеих групп представлены в таблице 5.

В заключение, всем пациенткам с репродуктивными потерями в анамнезе и беременным групп высокого риска по невынашиванию беременности, наряду с общеприняты-

ми стандартами обследования, куда входят гемостазиограмма и цитогенетический скрининг, обязательным пунктом в прегравидарной подготовке и на этапе беременности является выявление скрытых урогенитальных инфекций.

Выводы

1. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что микробиологический спектр возбудителей инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, носит полимикробный характер с преобладанием ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

2. Использование адекватной антибактериальной, иммуномодулирующей и метаболической терапии у наблюдаемых нами пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и угрозой прерывания беременности позволило значительно улучшить прогноз гестационного исхода.

3. Совместная работа акушеров-гинекологов, инфекционистов, иммунологов и микробиологов по анализу эффективности и безопасности различных методов обследования и лечения пациенток как в прегравидарный период, так и в период гестации, будет способствовать дальнейшему повышению результатов лечения.

Джалилова А.Н. - канд. мед. наук, и.о. доцента каф. акушерства и гинекологии ДГМУ МЗ РФ; *Джалилова Д.Н.* - канд. мед. наук, ассистент каф. дерматовенерологии ДГМУ МЗ РФ; *Абусева А. С.* - ассистент каф. инфекционных болезней ДГМУ МЗ РФ; *Кавкаева С.Ш.* - канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ДГМУ МЗ РФ; Автор, отвечающий за переписку: *Джалилова Альбина Нурмагомедовна*, тел.: 8 928 675 4517, e-mail: albina.nur102@mail.ru

Литература:

1. Бондаренко В.М. Генетические маркеры вирулентности условно-патогенных бактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 3: 94-99.
2. Кисина В.И., Ширишова Е.В. Инфекции, передающиеся половым путем у женщин. Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? // Consilium Medicum. 2005; 7:3: 533-541.
3. Ковалык В.П. Хламидийная инфекция в гинекологии: современные тренды патогенеза, диагностики и лечения. Ж. Гинекология. 2010; 15:2: 42-47.
4. Серов В.Н. Заключение Правления Российского общества акушеров-гинекологов по обсуждению проблемы применения дигидрогестерона при беременности. Гинекология. 2010; 12: 2: 26-28.
5. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Русский медицинский журнал. 2006; 14(1): 2-5.
6. Сидельникова В.М. Инфекции как фактор риска невынашивания беременности. Гинекология. 2008; 10: 5: 28-30.
7. Радзинский В.Е. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности: методическое руководство. М.: Редакция журнала Status Praesens. 2013; 48.
8. Giesler W.M. Duration of untreated uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with Chlamydia Resolution: A Review of Human Studies. J. Infect Dis. 2010; 201(suppl.2):104-113.
9. Horner P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infection. Sex. Transm. Infect. 2006; 82(4): 340-3.
10. Land J.A., Van Bergen J.E., Morre S.A. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost – effectiveness of screening Hum Reprod. Update. 2010; 16(2):180-204.
11. Warkowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2010; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2010; 56 (12):101-110.