

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: к.м.н. Захаренкова Т.Н., д.м.н., профессор Барановская Е.И.,
Недосейкина М.С., к.м.н. Будюхина О.А., Лашкевич Е.Л., к.м.н. Теслова О.А.

Гомель, 2013

Настоящая инструкция по применению (далее – инструкция) предназначена для усовершенствования диагностики и лечения урогенитального микоплазмоза и сочетанной инфекции у беременных с целью предупреждения инфекционно-обусловленных осложнений беременности и внутриутробной инфекции. Выполнение инструкции позволит эффективно выявлять микоплазм и других возбудителей перинатально значимых инфекций в урогенитальном тракте матери, дифференцированно подходить к терапии микоплазмоза у беременных и снизить число инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных.

Настоящая инструкция по применению предназначена для врачей-акушеров-гинекологов, врачей-дерматовенерологов и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь беременным женщинам с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией.

Показания к применению:

1. Наличие осложненного акушерского анамнеза у беременных (невынашивание беременности, перинатальные потери, рождение детей с внутриутробной инфекцией, врожденными аномалиями развития) – обследуются при постановке на учет;
2. Наличие осложненного течения настоящей беременности (угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, маловодие, фетоплацентарная недостаточность, вагинит, бактериальный вагиноз, наличие ИППП) – обследуются в любом сроке при развитии осложнений.

Противопоказания к применению:

Индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств.

Общие положения об урогенитальном микоплазмозе у беременных

Абсолютным патогеном для человека является *M. genitalium*, выявленная у 12,6% беременных. При обнаружении данного микроорганизма в любой концентрации у беременных проводится антибактериальная терапия.

Пути инфицирования урогенитальными микоплазмами:

- вертикальный (восходящий, гематогенный, смешанный, интранатальный);
- половой (для взрослых).

Сочетанная хламидийно-микоплазменная инфекция диагностируется у 9,5% беременных, а микоплазменно-герпесвирусная – в 5,9% случаев.

Высоко информативным современным методом диагностики урогенитального микоплазмоза у беременных является ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), позволяющий:

- идентифицировать *M. genitalium*;
- определять ДНК нагрузку микроорганизмов;
- количественно оценить степень элиминации микроорганизмов.

Проведение комплексной терапии урогенитального микоплазмоза у беременных, включающей антибактериальную, иммуномодулирующую терапию, санацию влагалища с последующим восстановлением биоценоза влагалища и кишечника, позволяет снизить частоту преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод, уменьшить выраженность воспалительных изменений в последе, снизить долю пневмоний среди новорожденных.

Перечень необходимого оборудования, реактивов

1. Зонд урогенитальный;
2. Микропробирки «Эппендорф» с транспортной средой;
3. Холодильник на 2-8 0С с морозильной камерой -18 -20 0С;

4. Оборудование и реактивы для полимеразной цепной реакции:
 - типовая ПЦР-лаборатория;
 - тест-системы для выделения и количественной детекции ДНК *Mycoplasma genitalium*;
 - набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта методом ПЦР-РВ;
5. Типовой оснащенный гинекологический кабинет.

Перечень обследований

Общее клинико-лабораторное обследование

1. Жалобы, анамнез жизни, заболевания, особенности течения настоящей беременности.
2. Специальное акушерское исследование.
3. Бактериоскопическое исследование отделяемого уретры, цервикального канала, влагалища.
4. УЗИ с доплерометрией.
5. КТГ.

Обследование на инфекции

1. Выявление ДНК *M.genitalium* в цервикальном соскобе методом ПЦР-РВ;
2. Выявление ДНК *C.trachomatis*, ЦМВ, ВПГ в цервикальном соскобе методом ПЦР-РВ.
3. Исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР-РВ.
4. Гистологическое исследование последов.

Перечень необходимых лекарственных средств

1. Антибиотик выбора у беременных: джозамицин. Альтернативные лекарственные средства: азитромицин, кларитромицин, эритромицин. Для

антибактериальной терапии полового партнера: доксициклин, джозамицин. Для лечения инфекционно-обусловленных неонатальных осложнений: джозамицин, спирамицин, кларитромицин.

2. Вагинальные формы лекарственных средств, обладающих антимикробным действием на облигатные анаэробы и дрожжеподобные грибы.
3. Эубиотики вагинально и внутрь: лекарственные средства, содержащие лактобактерии, бифидобактерии.
4. Лекарственные средства, корректирующие функционирование иммунной системы: лекарственные средства в форме суппозиторий, содержащих интерферон альфа-2b.

Описание технологии использования метода с указанием этапов

1-й этап диагностика урогенитального микоплазмоза и сочетанных урогенитальных инфекций проводится по показаниям при первичной явке для постановки на диспансерный учет по беременности и включает:

- 1.1 Бактериоскопия отделяемого из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища;
- 1.2 Выявление ДНК *M.genitalium*, *C.trachomatis*, ВПГ и ЦМВ в цервикальном соскобе методом ПЦР-РВ;
- 1.3 Определение биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР-РВ.

2-й этап включает в себя **проведение этиотропной терапии и патогенетически обоснованной профилактики гестационных осложнений:**

2.1 Ведение беременной с урогенитальным микоплазмозом в первом триместре

2.1.1 При диагностированном микоплазмозе в первом триместре беременности и отсутствии клинических проявлений, а так же при выраженном аэробном или анаэробном дисбиозе (по данным ПЦР) не проводить системную антибактериальную терапию. Назначать: лекарственные средства, обладающие комплексным антибактериальным действием: лекарственные средства, содержащие хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 свече вагинально 2 раза в сутки 7-10 дней; лекарственные средства, содержащие повидон йода 200 мг по 1 свече вагинально 1 раз в сутки 10-14 дней;

2.1.2 При сопутствующем вульвовагинальном кандидозе: лекарственные средства с натамицином 100 мг по 1 свече вагинально 1 раз на ночь или натамицина 100 мг по 1 таблетке 4 раз в сутки внутрь 6 дней;

2.1.3 Эубиотики внутрь применяются после завершения курса противогрибковых лекарственных средств или параллельно с терапией комплексными лекарственными средствами: лекарственные средства, содержащие 2 млрд. живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus acidophilus* по 1 капсуле внутрь 20 дней;

2.2 Ведение беременной с урогенитальным микоплазмозом во втором-третьем триместрах

2.2.1 Срок начала системной антибактериальной терапии

- при отсутствии клинических проявлений начало терапии с 13 недель;
- при наличии клинических проявлений начало терапии соответствует сроку диагностирования микоплазмоза;
- при наличии вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза их терапия предшествует системной антибиотикотерапии. Для санации влагалища: комплексное лекарственное средство, содержащее тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100000 ЕД и преднизолон 3 мг по 1 влагалищной таблетке на ночь 6-10 дней.

2.2.2 Показания для назначения системной антибактериальной терапии

- выявление ДНК *M.genitalium* в урогенитальном тракте не зависимо от ее концентрации;
- ассоциация микоплазм с *C.trachomatis*.

2.2.3 Лекарственные средства для лечения урогенитального микоплазмоза и сочетанной инфекции у беременных

Лекарственное средство выбора.

Джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки через 8 часов 10 дней. Курсовая доза 15 г.

Альтернативные схемы лечения

Азитромицин 500 мг однократно в 1-е сутки, далее по 250 мг 2 раза во 2-6-е сутки. Курсовая доза 3 г.

Кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки, 10 дней. Курсовая доза 5г.

Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки, 10 дней. Курсовая доза 20 г.

2.2.4 Иммуномодулирующая терапия проводится с 13 недель.

Одновременно с системной антибактериальной терапией назначать лекарственные средства в форме суппозиторий, содержащие интерферон альфа-2b 250 тыс. МЕ 2 раза в сутки ректально, а при выявлении ДНК ЦМВ и/или ВПГ в урогенитальном тракте - вагинально, курсом 10 дней. При сохранении симптомов, рецидивах инфекции с 11 дня продолжать терапию интерфероном в дозе 250 тыс. МЕ 1 раз в сутки сроком до 4-6 недель.

2.2.5 Восстановление микробиоценоза влагалища и кишечника

проводится эубиотиком, содержащим 2 млрд. живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus acidophilus*, по 1 капсуле 2 раза в сутки внутрь 10 дней параллельно с антибактериальной терапией, затем по 1 капсуле в сутки 20 дней.

2.2.6 Лечение полового партнера является обязательным, проводится врачом урологом.

3-й этап – контроль эффективности проведенной терапии (излеченности)

3.1 Контроль биоценоза влагалища проводить на 30 день от начала терапии. При нарастании титра облигатных анаэробов – местные формы лекарственных средств, содержащие метронидазол 250-500 мг или тернидазол 200 мг на 6-10 дней.

3.2 Контроль излеченности микоплазмоза проводится на 45-50 день от начала терапии микоплазмоза методом ПЦР-РВ с определением концентрации ДНК микоплазм.

3.3 Критерии эффективности проведенной терапии

- отсутствие клинико-лабораторных признаков воспаления в урогенитальном тракте беременной;
- отсутствие генетического материала микоплазм в цервикальном соскобе при контроле.

3.4 Тактика при повторном выявлении ДНК микоплазм в урогенитальном тракте

- При повторном выявлении *M.genitalium* показана смена антибиотика на альтернативный с сохранением рекомендуемого режима его приема; продолжить иммунотерапию лекарственными средствами в форме суппозиторий, содержащих интерферон альфа-2b по 250 тыс. МЕ в сутки до 4-6 недель ректально. Повторное исследование биоценоза влагалища с последующей его коррекцией. Контроль излеченности через 45 дней от начала повторного курса.

4-й этап ведение родов и профилактика неонатальных осложнений

4.1 Роды ведутся через естественные родовые пути. Кесарево сечение выполняется по акушерским показаниям.

4.2 Гистологическое исследование последов.

4.3 При развитии инфекционно-воспалительных осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с урогенитальным микоплазмозом проводить обследование аспириатов дыхательных путей новорожденных на выявление и уровень ДНК нагрузки микоплазм методом ПЦР-РВ и включать в комплексное лечение антибактериальные лекарственные средства группы макролидов (джозамицин, кларитромицин, спирамицин).

Перечень возможных ошибок

1. Отрицательный результат определения ДНК в соскобе может быть получен при отсутствии клеток эпителия во взятом для исследования материале.
2. Ложные результаты исследований могут быть получены при несоблюдении правил и сроков хранения биоматериалов.
3. Ложно-положительный результат при контроле излеченности после антибактериальной терапии может быть получен, если ПЦР проведена в короткие сроки после окончания терапии, когда полная элиминация возбудителя еще не завершена.
4. Назначение антибактериальных лекарственных средств в низких дозах, короткими курсами.
5. Отсутствие коррекции микрофлоры влагалища и кишечника при дисбиозе урогенитального тракта.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ «ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ»

В настоящее время у практического врача отсутствуют нормативные документы, позволяющие использовать единый подход к проблеме урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекции у беременных. В опубликованной литературе изложены противоречивые взгляды на основные вопросы проблемы.

Так как большинство видов микоплазм человека относятся к комменсалам здоровых людей и встречаются у 60-70% женщин [2], а сведения о патогенности *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* противоречивы, возникают научные споры о необходимости диагностировать и лечить урогенитальный микоплазмоз.

По мнению большинства исследователей, при наличии клинико-лабораторных признаков воспалительных процессов урогенитального тракта и при обнаружении *M. genitalium*, а так же *M. hominis* и /или *U. urealyticum* в титрах более 10^4 КОЕ/мл показано использование антибиотиков с определением чувствительности к конкретным препаратам [4, 6].

Рядом исследователей доказана связь с урогенитальной персистенцией микоплазм таких осложнений беременности как синдром задержки роста плода, многоводие и маловодия, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, гистологический хориоамнионит, раннее начало сепсиса и бронхолегочная дисплазия у новорожденных, что обосновывает необходимость диагностики и лечения урогенитального микоплазмоза у беременных [2, 10, 11, 15, 16].

На сегодняшний день предложено достаточно большое количество препаратов, обладающих антимикоплазменным действием. Большинство микоплазм чувствительны к антибиотикам трех групп: тетрациклинам,

фторхинолонам и макролидам [1]. Возможности антибиотикотерапии при беременности ограничены в отношении сроков проведения лечения и выбора препарата из-за риска тератогенного и эмбриотоксического эффектов. Кроме того, не всегда рекомендуемые схемы эффективны. Это связано с различным профилем резистентности отдельных видов микоплазм, причем с существенными географическими особенностями.

Исследование Херувимовой Е.С. с соавторами показало, что *M. hominis* и *U. urealyticum* наиболее чувствительны к фторхинолонам, доксициклину, джозамицину и резистентны к азитромицину и рокситромицину [7]. По данным Farkas В. (2011) наилучшей чувствительностью *U. urealyticum* обладала к доксициклину и тетрациклину (95-94%), джозамицину и азитромицину (90-88%), а то время как к эритромицину и клиндомицину были чувствительны лишь 15% и 21% штаммов, соответственно [13]. Проведенное в Италии исследование, включающее 7 летний период, показало наибольшую чувствительность *M. hominis* и *U. urealyticum* к джозамицину [12]. Из-за невозможности культивирования *M. genitalium* отсутствуют данные о чувствительности данных патогенных микоплазм к антибактериальным препаратам.

Для выбора этиотропного лекарственного средства важна не только чувствительность к нему микоплазм при культуральном исследовании, но и оказываемые им клинические эффекты. Применение эритромицина, считавшегося препаратом выбора для лечения микоплазменной и хламидийной инфекции у беременных, с одной стороны, снижало риск невынашивания беременности, многоводия [1], с другой стороны, ассоциировалось с более высокой заболеваемостью новорожденных и более частым, чем при приеме плацебо рождением детей до 2500г [9].

Некоторые исследователи не рекомендуют применять при беременности кларитромицин и азитромицин, которые имеют высокие минимальные подавляющие концентрации в отношении *M. hominis* (>64 мкг/мл у

кларитромицина и 32-64 мкг/мл у азитромицина) [1]. Другими учеными предложено назначать более высокие дозировки данных антибиотиков [5].

В качестве антибиотика выбора нами рекомендован джозамицин, как препарат с наилучшей активностью в отношении урогенитальных микоплазм *in vitro* и значимой клинической эффективностью.

Устойчивость урогенитальных микоплазм к антибактериальной терапии связана с наличием «гена устойчивости», а так же с их свойством длительно сохраняться в жизнеспособном состоянии в составе циркулирующих иммунных комплексов [8,14]. Кроме того, находясь нередко в составе полимикробной ассоциации, микоплазмы плохо поддаются антибактериальной терапии, что позволило нам рекомендовать санацию влагалища до начала лечения антибиотиками и назначать параллельно с ними иммуномодулирующие препараты.

Литература:

1. Гомберг, М.А. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев // Леч. врач. – 2004. - №10. – С. 39-42.
2. Данилов, Е.Ю. Урогенитальная микоплазменная инфекция у женщин / Е.Ю. Данилов // Медлайн экспресс. – 2004. - № 11-12 – С. 15-19.
3. Занько, А.С. Структура акушерских и перинатальных осложнений у беременных с урогенитальным микоплазмозом / А.С. Занько, И.М. Арестова, Г.К. Баркун //Охрана материнства и детства. – 2011. - № 2 (18) – С. 25-31.
4. Макаров, И.О. Бактериальные и вирусные инфекции у беременных (клиника, диагностика, лечение) : учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, И.А. Куликов. – М., 2012. – 86 с.
5. Тактика ведения микоплазменной инфекции у беременных в условиях женской консультации и стационара: инструкция по применению / Г.Я. Хулуп [и др.]. – Мн., 2007. – 5 с.
6. Урогенитальные инфекции во время беременности (диагностика, профилактика, лечение) / И.С. Сидорова [и др.]. – М., 2010. – 14 с.

7. Херувимова, Е.С. Изучение уровня чувствительности урогенитальных микоплазм к действию антибактериальных препаратов различной природы /Е.С. Херувимова, В.Г. Артюхов, С.Г. Резван // Вестник ВГУ: Химия. Биология. Фармация. – 2010. - № 2. – С. 115-119.
8. Циркулирующие иммунные комплексы как депо сохранения клеточных компонентов микоплазм / Л.Г. Горина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидем. и иммунобиологии. – 2013. - №2. – С. 74-82.
9. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy / C.H. Raynes Greenow [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011.- Vol. 7. - CD003767.
10. Bayraktar, M.R. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women / M.R. Bayraktar [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. - Vol. 14. - P. 90-95.
11. Donders, G.G. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / G.G. Donders [et al.]. // BJOG. – 2009. - Vol. 116 (10). – P. 1315-1324.
12. Francesco, M.A. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years / M.A. Francesco [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2013. – Vol. 19. – P. 621-627.
13. Frequency and antibiotic resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in genital samples of sexually active individuals / B. Farkas [et al.] // Orv. Hetil. – 2011.- Vol. 152. – P. 1698-1702.
14. McCormack, W.M. Susceptibility of mycoplasmas to antimicrobial agents: clinical implications / W.M. McCormack // Clin. Infect. Dis. – 1993. - Vol. 17. – P. 200-201.
15. Lee, S.E. A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth / SE Lee [et al.]//Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2009. - Vol. 22(3). – P. 212–217.

16. Namba, F. Placental features of chorioamnionitis colonized with Ureaplasma species in preterm delivery / F. Namba[et al.]. // Pediatric research. – 2010. – Vol. 67 (2). – P. 166-172.

Авторы:

Заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии
УО «ГомГМУ», к.м.н.

_____ Т.Н. Захаренкова

Профессор кафедры
акушерства и гинекологии
УО «БелГМУ», д.м.н.,

_____ Е.И. Барановская

профессор

Аспирант

кафедры акушерства и
гинекологии УО «ГомГМУ»

_____ М.С. Недосейкина

Ассистент

кафедры акушерства и

гинекологии УО «ГомГМУ»,
к.м.н.

_____ О.А. Будюхина

Ассистент

кафедры акушерства и

гинекологии УО «ГомГМУ»

_____ Е.Л. Лашкевич

Ассистент

кафедры акушерства и

гинекологии УО «ГомГМУ»,
к.м.н.

_____ О.А. Теслова