

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО МИКОПЛАЗМОЗА У БЕРЕМЕННЫХ**

Захаренкова Т. Н.

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Вопросы необходимости терапии урогенитального микоплазма вызывают постоянные споры ученых и практиков. По мнению большинства исследователей, при наличии клинико-лабораторных признаков воспалительных процессов урогенитального тракта и при обнаружении *Mycoplasma genitalium*, а так же *Mycoplasma hominis* и (или) *Ureaplasma urealyticum* в количествах более 10^4 КОЕ/мл показано использование антибиотиков с определением чувствительности к конкретным лекарственным средствам [1,2]. Однако профили резистентности различных видов микоплазм и уреаплазм к разным антибиотикам существенно различаются в зависимости от региона, состояния макроорганизма. Для микоплазм характерна изменчивость поверхностных антигенов, как механизм развития устойчивости к антибиотикам [3], что требует оценки эффективности данных лекарственных средств, в современных условиях. Выбор антибактериального лекарственного средства для лечения урогенитального микоплазмоза являющегося максимально эффективным и соответствующим профилю безопасности при беременности, позволит снизить число инфекционно-обусловленных осложнений у матери и плода и улучшить перинатальные исходы [4].

Цель

Выбрать наиболее эффективное антибактериальное лекарственное средство для лечения урогенитального микоплазмоза у беременных методом оценки чувствительности выделенных микоплазм к антибактериальным средствам *in vitro* и клинико-лабораторной эффективности антибиотика *in vivo*.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 196 беременных женщин, у которых в соскобах из цервикального канала выявлены урогенитальные микоплазмы (*M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum*) в диагностически значимом титре. У 36 женщин применяли бактериологический метод идентификации и полуколичественной оценки титра ($< 10^4$ или $\geq 10^4$ КОЕ в образце) микоплазм и определения их чувствительности к 9 антибиотикам (доксциклину, джозамицину, азитромицину, кларитромицину, офлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину и пристиномицину) (набор *Mycoplasma IST 2* (bioMerieux SA, Франция)). Все женщины прошли лечение микоплазмоза антибактериальными лекарственными средствами в соответствии с чувствительностью или эмпирически (при обследовании на микоплазмоз методом ПЦР). После окончания курса лечения через 30 дней произведен лабораторный контроль излеченности методом ПЦР-РТ с помощью набора «АмплиСенсФлороЦеноз/Микоплазмы-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ) или культуральным методом по степени элиминации микоплазм. Изучены особенности дальнейшего течения беременности в качестве критериев клинической эффективности различных антибактериальных лекарственных средств. В группу сравнения по клиническим эффектам от лечения вошли 62 беременные женщины с диагностированным микоплазмозом не прошедшие курс антибактериального лечения по различным причинам.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica» 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Для установления значимости различий частот наблюдений при межгрупповом сравнении по долям рассчитаны критерий Фишера (p), критерий χ^2 . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При бактериологическом исследовании отделяемого влагалища проведена оценка чувствительности выделенных микоплазм *U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis* к антибактериальным лекарственным средствам групп макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов (таблица 1).

Таблица 1 — Чувствительность урогенитальных микоплазм, выделенных у беременных, к антибактериальным лекарственным средствам (N = 36)

Антибиотик	Отсутствие роста при минимальной концентрации антибиотика	Отсутствие роста при максимальной концентрации антибиотика	Рост при любой концентрации антибиотика
Доксициклин	36 (100 %)*	0	0
Джозамицин	36 (100 %)*	0	0
Офлоксацин	12 (33,3 %)###	20 (55,6 %)	4 (11,1 %)
Эритромицин	15 (41,7 %)##	13 (36,1 %)	8 (22,2 %)
Тетрациклин	36 (100 %)*	0	0
Ципрофлоксацин	2 (5,6 %)	8 (22,2 %)	26 (72,2 %)
Азитромицин	22 (61,1 %)##	8 (22,2 %)	6 (16,7 %)
Кларитромицин	26 (72,2 %)**	6 (16,7 %)	4 (11,1 %)
Присиномицин	36 (100 %)*	—	0

Примечания: 1) * — статистически значимые различия с ципрофлоксацином ($\chi^2 = 60,7$; $p < 0,0001$), офлоксацином ($\chi^2 = 33,1$; $p < 0,0001$), эритромицином ($\chi^2 = 26,9$; $p < 0,0001$), азитромицином ($\chi^2 = 15$; $p = 0,0001$) и кларитромицином ($\chi^2 = 9,4$; $p = 0,002$); 2) ** — статистически значимые различия с ципрофлоксацином ($\chi^2 = 30,9$; $p < 0,0001$), и офлоксацином ($\chi^2 = 9,4$; $p = 0,002$), эритромицином ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,02$); 3) # — статистически значимые различия с ципрофлоксацином ($\chi^2 = 22,6$; $p < 0,0001$), офлоксацином ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$); 4) ### — статистически значимые различия с ципрофлоксацином ($\chi^2_{\text{эп}} = 11,1$; $p = 0,0009$, $\chi^2_{\text{оф}} = 7,1$; $p = 0,007$).

Выявленные у беременных штаммы микоплазм обладали низкой чувствительностью к антибактериальным лекарственным средствам группы фторхинолонов. В 72,2 % случаев микоуреаплазмы были устойчивы к ципрофлоксацину, а при использовании офлоксацина более чем в половине случаев понадобились бы максимальные концентрации антибактериального лекарственного средства (4 мг/л против 1 мг/л, отвечающего параметру чувствительности).

Невысокая эффективность отмечена и для таких антибиотиков группы макролидов, как эритромицин и азитромицин, чувствительность к которым микоуреаплазм составила 41,7 и 61,1 %, соответственно. Развитие частичной устойчивости микроорганизмов к эритромицину и азитромицину (когда только максимальные концентрации 4 мг/л останавливают рост) может быть связано с частым, нередко неадекватным, использованием именно этих антибактериальных лекарственных средств.

Небыла выявлена устойчивость микоуреаплазм к доксициклину, тетрациклину, джозамицину и присиномицину. Отмечена так же статистически значимая чувствительность выделенных штаммов к кларитромицину по сравнению с фторхинолонами и эритромицином.

Проведена оценка эффективности различных антибактериальных лекарственных средств *in vivo* в отношении микоплазм, диагностированных в урогенитальном тракте у 196 беременных. Для этиологического лечения урогенитального микоплазмоза наиболее часто назначался джозамицин по 500 мг 2–3 раза в сутки курсом 7–10 дней, курсовая доза составила 10–15 г (131 женщина). Терапию азитромицином получили 27 беременных в курсовой дозе 1–3 г, длительностью от одного (однократно 1 г) до 6 дней по 0,5 мг в сутки. Кларитромицин был назначен 16 беременным по 500 мг 2 раза в сутки 7–14 дней (7–14 г на курс). У 17 женщин для лечения урогенитального микоплазмоза был применен спирамицин по 3 млн МЕ 2–3 раза в сутки 10 дней (60–90 г на курс). У 5 беременных для лечения урогенитального микоплазмоза назначали эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки 10 дней (20 г на курс).

Полная элиминация считалась при отсутствии в контрольном анализе роста микоплазм на питательных средах и (или) отсутствии ДНК микоплазм в соскобе цервикального канала при ПЦР. Как частичная элиминация были оценены случаи снижения концентрации урогенитальных микоплазм в контрольном образце по сравнению с исходными концентрациями до лечения. При

повторном после лечения выявлении прежнего или более высокого титра урогенитальных микоплазм случай относили к отсутствию эффекта лечения данным антибактериальным лекарственным средством. В таблице 2 приведена лабораторная эффективность различных антибактериальных лекарственных средств в отношении элиминации урогенитальных микоплазм.

Таблица 2 — Резистентность *in vivo* урогенитальных микоплазм (суммарно *U. spp.* и *M. hominis*) к антибактериальным лекарственным средствам

Антибактериальное лекарственное средство	Число исследований	Отсутствие эффекта		Частичная элиминация		Полная элиминация	
		n	%	n	%	n	%
Азитромицин	27	15	55,6	2	7,4	10	37
Джозамицин	131	56	42,7	18	13,7	57	43,5
Кларитромицин	16	9	56,3	2	12,5	5	31,3
Спирамицин	17	6	35,3	5	29,4	6	35,3
Эритромицин	5	1	20,0	0	0	4	80

В отношении только *U. spp.* суммарная способность антибактериальных лекарственных средств подавлять размножение уреоплазм (частичная + полная элиминация) составила: 12 из 27 случаев (44,4 %) для азитромицина, 74 из 114 случаев (64,9 %) для джозамицина, 7 из 16 (43,8 %) — для кларитромицина, 11 из 17 (64,7 %) для спирамицина и 4 из 5 случаев (80 %) для эритромицина. В то же время, при лечении урогенитальной инфекции, обусловленной *M. hominis*, элиминация возбудителя наблюдалась в 1 из 4 случаев (25 %) применения азитромицина, в 31 из 56 случаев (55,3 %) лечения джозамицином, в 2 из 3 случаев (66,7 %) лечения спирамицином, а так же у 2 (100 %) пациенток, принимавших кларитромицин, и у 2 (100 %) получавших эритромицин. Статистически значимых различий между отдельными лекарственными средствами по эффективности элиминации микоплазм выявлено не было.

Тем не менее, клинические эффекты в отношении течения и исхода беременности выявили следующие различия. У беременных с урогенитальным микоплазмозом на фоне проведения антибактериального лечения джозамицином снижалась частота вагинита по сравнению с беременными, получающими лечение кларитромицином ($\chi^2 = 35,1$; $p < 0,0001$), спирамицином ($\chi^2 = 27,2$; $p < 0,0001$) и без лечения урогенитального микоплазмоза ($\chi^2 = 14,4$; $p = 0,0002$). По снижению частоты вагинита азитромицин являлся более эффективным, чем спирамицин ($\chi^2 = 10,0$; $p = 0,002$). При лечении микоплазмоза джозамицином реже развивалась хроническая фетоплацентарная недостаточность, чем при лечении кларитромицином ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$), и значимо реже, чем у пациенток без лечения и получающих лечение азитромицином наблюдалось маловодие (соответственно $\chi^2 = 61,7$; $p < 0,0001$ и $\chi^2 = 9,5$; $p = 0,002$).

Выводы

Суммарная оценка результатов чувствительности урогенитальных микоплазм к антибактериальным лекарственным средствам *in vivo* и клинических эффектов различных антибактериальных препаратов *in vitro*, доказала наилучшую эффективность макролидного антибиотика джозамицина для этиологического лечения урогенитального микоплазмоза у беременных, в том числе для предупреждения таких осложнений, как вагинит у матери и формирование плацентарной недостаточности и маловодия.

В целом, применяемые для лечения урогенитального микоплазмоза у беременных антибиотики группы макролидов, показали невысокую лабораторную эффективность в отношении элиминации микоплазм и статистически значимо не различались, что требует дальнейшего совершенствования схем лечения, анализа факторов, повлиявших на элиминацию микоплазм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями : клинические рекомендации / Экспертный совет Рос. общества дерматовенерологов и косметологов. — М.: ИД «Деловой экспресс», 2012. — 112 с.
2. Хулуп, Г. Я. Эффективность антибактериальной терапии беременных при поражении урогенитального тракта хламидийной и микоплазменной инфекцией / Г. Я. Хулуп, С. И. Михалевич, М. Н. Исмаил // Мед. новости. — 2006. — № 2. — С. 18–23.
3. Сидоренко, С. В. Механизмы резистентности микроорганизмов: прак. рук-во по антиинфекционной химиотерапии / С. В. Сидоренко; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
4. Association of abnormal vaginal flora and Ureaplasma species as risk factors for preterm birth: a cohort study / M. Breugelmans [et al.] // Acta obstetrician et gynaecologica Scandinavica. — 2010. — Vol. 89(2). — P. 256–260.