

Опубликовано в журнале:
ГИНЕКОЛОГИЯ | ТОМ 11 | №4
К вопросу о специфичности влияния *Mycoplasma genitalium* на течение беременности

С.Ю.Юрьев, В.И.Аббасова, Л.П.Девятярова, А.Е.Гущин
Сибирский государственный медицинский университет, Томск;
ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;
ФГУ НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, Томск

Резюме
Исследовано течение беременности у женщин, инфицированных *Mycoplasma genitalium*, в сравнении с беременными, при обследовании которых выявлены *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis* или не обнаружено клинически значимых генитальных микоплазм. Женщины в группах сравнения были сопоставимы по возрасту и другим основным характеристикам. Выявлена связь инфицирования *Mycoplasma genitalium* с развитием кольпита, цервицита, угрозы прерывания беременности, маточных кровотечений. Выявление *Mycoplasma genitalium* достоверно повышало риск развития плацентарной недостаточности, гестоза, ВЗРП. Терапия джозамицином (Вильпрафен) во время беременности в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней приводила к элиминации возбудителя в 100% случаев.

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, беременность, плацентарная недостаточность, джозамицин

Введение
Внутриутробная инфекция регистрируется в отчетах в качестве причины перинатальной заболеваемости и смертности с частотой 15-30% в зависимости от региона и параметров выборки. Несмотря на то что в этиологии, как и ранее, лидируют кокковая флора, вирусы группы герпеса, токсоплазмы, в последнее десятилетие прослеживается тенденция к росту числа заболеваний, передающихся преимущественно половым путем, что увеличивает удельный вес данной патологии среди пораженных плода и новорожденного [1]. Особое место среди возбудителей, передающихся половым путем, занимают хламидии и генитальные микоплазмы. Тактика ведения беременности при наличии урогенитального хламидиоза сформирована в достаточно стройный алгоритм. В то же время в отношении микоплазменных инфекций не существует единой точки зрения, и среди специалистов можно встретить сторонников как скринингового обследования и лечения инфицированных лиц, так и полного игнорирования роли микоплазм в перинатологии.

В акушерско-гинекологической, урологической и дерматовенерологической практике среди клинически значимых микоплазм в основном рассматривают три вида: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium*. В опубликованном междисциплинарном консенсусе российских специалистов первые два вида отнесены к условно-патогенным микроорганизмам, а *M. genitalium* - к облигатным патогенам мочеполового тракта у мужчин и женщин [2]. Вопрос о специфичности влияния микоплазм на гестационный процесс обсуждается на страницах печати для каждого представителя этого рода. Доказано, что применение антибиотиков по поводу контаминации влагалища *U. urealyticum* не снижает риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела [3]. Однако когда тот же антибиотик применялся для лечения бессимптомной бактериурии, отмечалось снижение риска развития пиелонефрита и рождения маловесных детей [4].

Вид *M. genitalium* описан только в 1981 г. [5]. В отечественных и зарубежных публикациях доказана этиологическая роль *M. genitalium* в развитии уретритов и цервицитов [6-8]. Появляются сообщения о взаимосвязи инфицирования *M. genitalium* с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и бесплодия.

В то же время изучение роли *M. genitalium* в инфекционной патологии человека представляет существенную проблему в связи со сложностями культивирования, высокой требовательностью к питательным средам и медленным ростом [9].

Перинатальная значимость данного вида дискутируется вследствие отсутствия на данный момент достаточного количества наблюдений. В тезисах доклада V.Short, заявленного на ежегодную конференцию American Public Health Association, на основании анализа 200 случаев течения беременности на фоне инфицирования *M. genitalium* делается вывод о том, что данная инфекция не связана с повышенным риском самопроизвольного прерывания беременности, хотя и имеет отношение к репродуктивным нарушениям, включая ВЗОМТ [10]. В то же время учитывая, что воспалительный процесс на слизистых оболочках мочеполовых путей чаще всего негативно отражается на течении беременности, а *M. genitalium* практически всегда вызывает воспаление, логично определить условия реализации внутриутробного инфицирования для данного возбудителя, чтобы затем сформировать систему профилактики осложнений.

Целью настоящего исследования было изучение влияния *M. genitalium* на формирование перинатальных осложнений и определение преимущественных путей реализации патогенного действия данного микроорганизма.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное исследование течения беременности у 170 женщин. В исследуемую группу вошли 33 беременные, при обследовании которых в I триместре было обнаружено инфицирование урогенитального тракта *M. genitalium*. Первую контрольную группу составили 67 женщин с колонизацией слизистых оболочек мочеполовых путей *U. urealyticum* и/или *M. hominis*, причем хотя бы один из указанных микроорганизмов выявлялся в большом микробном числе (более 10⁴ ГЭ/мл). Во 2-ю контрольную группу вошли беременные (n=70), при обследовании которых генитальные микоплазмы выявлены не были.

Выявление возбудителя осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР; лаборатория молекулярной биологии ЦНИЛ Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; зав. лабораторией - докт. мед. наук А.Э.Сазонов) и культурального исследования (*Ureaplasma* spp., *M. hominis*) с посевом клинических образцов на жидкие питательные среды *Mycoplasma* DUO (BioRad).

Клиническое обследование беременных выполнялось в соответствии с приказом №50 от 10.02.2003 г.

Все беременные, инфицированные *M. genitalium* в срок с 16-й до 20-й недели гестации, получали антибактериальную терапию джозамицином (Вильпрафен, "Астеллас Фарма") в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Аналогичный курс лечения проведен беременным 1-й контрольной группы по показаниям (при возникновении таких осложнений, как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, в случае обнаружения при ультразвуковом исследовании эхомаркеров внутриутробной инфекции - многоводия, изменения толщины и структуры плаценты, появления взвеси в околоплодных водах). Женщины 2-й контрольной группы антимикробной терапии на протяжении беременности не получали.

Выбор джозамицина в данном исследовании обусловлен следующими факторами:

1) препарат разрешен к применению во время беременности, его безопасность подтверждена в ходе многолетнего клинического применения и эпидемиологических исследований;

2) для джозамицина характерна высокая активность *in vitro* как в отношении *M. genitalium*, так и других клинически значимых микоплазм, включая *M. hominis*;

3) эффективность джозамицина при инфекциях, ассоциированных с генитальными микоплазмами, подтверждена в клинических исследованиях.

Как известно, выбор препаратов для лечения *M. genitalium*-ассоциированных инфекций представляет существенную проблему. Так, применение классических фторхинолонов (например, левофлоксацина) сопровождалось высокой частотой неудач [12]. Микробиологическая эффективность азитромицина, как при применении 1 г однократно, так и при более длительных курсах терапии, в исследовании H.Moi и соавт. не превышала 79% [13].

В то же время при лечении 48 мужчин с негонококковым уретритом, вызванным *M. genitalium*, клинический и микробиологический ответ в одном из российских исследований был получен у 46 пациентов, что составило 95,8% [14].

Согласно нашим собственным данным, микробиологическая эффективность джозамицина в отношении *M. genitalium* при неосложненных инфекциях урогенитального тракта у небеременных женщин в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней составила 100%. Исследование является частью многоцентрового проекта, мониторинг элиминации *M. genitalium* выполняется в ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с использованием наборов реагентов для ПЦР с детекцией в режиме реального времени "Амплисенс *Mycoplasma genitalium*-FRT" и наборов реагентов для реакции транскрипционной амплификации НАСБА в реальном времени "Амплисенс *Mycoplasma genitalium* - РИБОТЕСТ" согласно инструкциям к указанным тест-системам.

Через 4 нед после окончания данного курса терапии у всех 38 пациенток отмечалась элиминация возбудителя (см. таблицу). Однако у 25% из них мРНК обнаруживалась в первые дни после завершения лечения, поэтому сокращать сроки терапии и уменьшать дозировку препарата не рекомендуется, так как это может привести к рецидиву заболевания.

Таблица. Срок элиминации мРНК *M. genitalium* из слизистой оболочки цервикального канала на фоне 10-дневного курса терапии цервицита джозамицином (n=38)

День получения образца	Доля пациенток с негативным результатом НАСБА, %
3-й день лечения	32
8-й день лечения	37
10-12-й день с момента начала лечения*	26
28-35-й день после завершения лечения	0

Примечание: *Клинические симптомы урогенитальной инфекции разрешились у всех 100% пациенток.

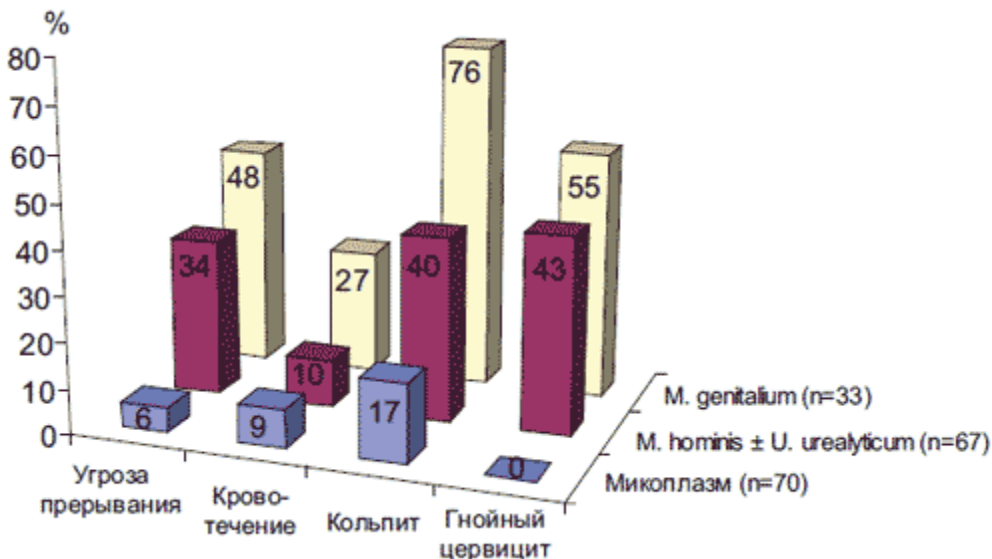
Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы "Statistica 7,0". Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Различия между показателями в исследуемой группе и группах сравнения считались значимыми при $p \leq 0,01$.

Результаты

При сравнении анамнеза пациенток трех исследуемых групп были найдены статистически значимые различия в отношении частоты рецидивирования хронического кольпита (39% у женщин с *M. genitalium* против 17% в 1-м контроле) и в заболеваемости пиелонефритом, который диагностирован у 1/3 пациенток основной группы,

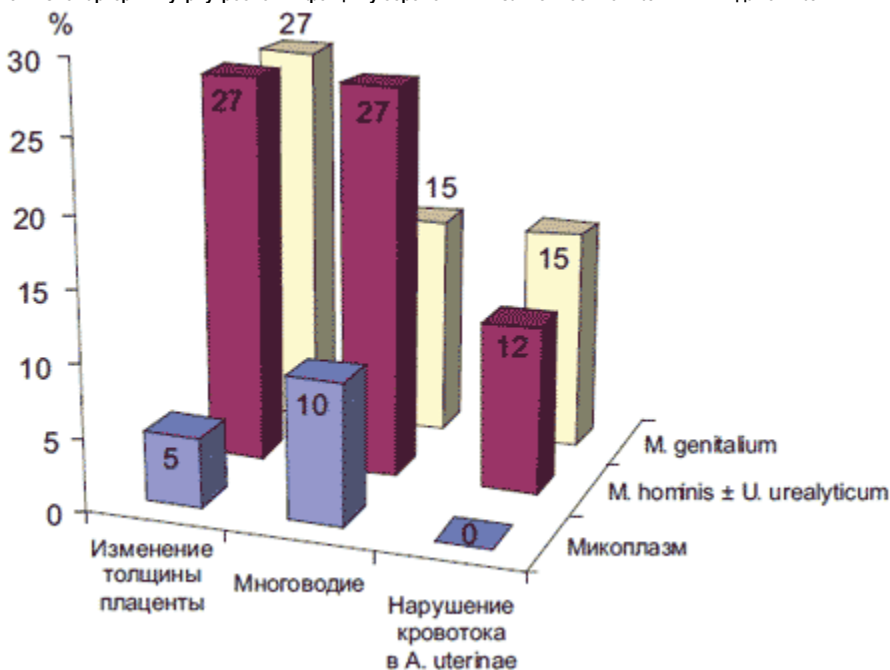
тогда как в обеих группах сравнения данный показатель не превышал 10%. Случаи замершей беременности в анамнезе чаще регистрировались при инфицировании *M. genitalium*, тогда как у женщин с условно-патогенными микоплазмами выявлено в 2 раза больше случаев самопроизвольного прерывания беременности. Частота ВЗОМТ не коррелировала с инфицированием микоплазмами. Первый триместр беременности на фоне контаминации генитальными микоплазмами достоверно чаще осложнялся угрозой прерывания (48% в основной группе). Еще одной характерной чертой этой группы (рис. 1) явились относительно частые маточные кровотечения на 5-8-й неделе гестации. Гнойное воспаление шейки матки и влагалища также было более характерно для группы инфицированных *M. genitalium*.

Рис. 1. Особенности течения I триместра беременности у женщин в зависимости от наличия и вида генитальных микоплазм.



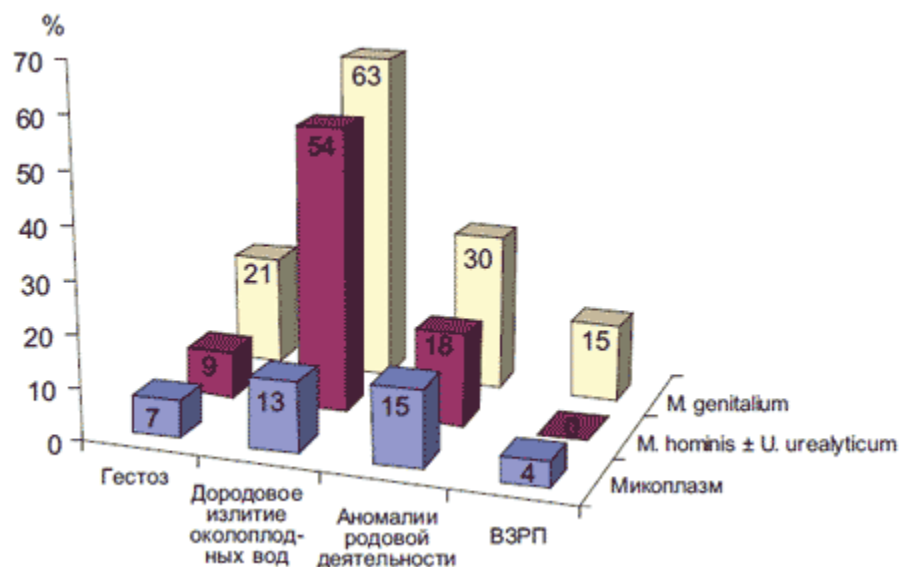
Во II триместре все женщины основной группы и 1/3 женщин 1-й контрольной группы прошли курс антимикробной терапии, поэтому возникшие в этот период осложнения некорректно было бы относить к непосредственному патогенному действию микоплазм. Однако не исключено, что генез данных патологических процессов все же инфекционный и мог быть обусловлен микроорганизмами, обнаруженными в отделяемом цервикального канала в I триместре. Угроза прерывания во II триместре зарегистрирована у 30% беременных исследуемой группы. При ультразвуковом исследовании в 1/4 случаев выявлено изменение толщины и структуры плаценты (рис. 2). Многоводие было более характерно для пациенток (32%) 1-й группы сравнения. Задержка развития плода зарегистрирована в единичных случаях.

Рис. 2. Эхомаркеры внутриутробной инфекции у беременных в зависимости от наличия и вида генитальных микоплазм.



Дальнейшее развитие беременности углубило различия в группах. К III триместру у 15% женщин, инфицированных *M. genitalium*, доплерография выявила нарушение кровотока в A. terinae. В 8% случаев это сочеталось с задержкой развития плода. Также у каждой пятой беременной в основной группе зафиксировано развитие гестоза (рис. 3). В группах сравнения частота развития гестоза была достоверно ниже - 9 и 7%, соответственно.

Рис. 3. Особенности течения II половины беременности и родов у женщин в зависимости от наличия и вида генитальных микоплазм.



Все роды во всех группах были срочными. Наличие микоплазм в данной выборке ассоциировалось с 4-5-кратным увеличением вероятности дородового излития вод и незначительным учащением аномалий родовой деятельности. ВЗРП, диагностированная при экоскопической фетометрии, подтверждена снижением массы новорожденного.

Обсуждение

На основании проведенного исследования можно говорить о статистически значимом негативном влиянии *M. genitalium* на течение гестационного процесса, выражающегося в развитии воспалительных изменений в шейке матки и влагалище, угрозе прерывания беременности, маточных кровотечениях, ассоциированных с контаминацией мочеполовых путей данным возбудителем. По нашим данным, инфицирование *M. genitalium* достоверно повышает риск развития плацентарной недостаточности и гестоза, что увеличивает вероятность задержки внутриутробного развития плода.

С практической точки зрения следует, видимо, отнести *M. genitalium* к перинатально значимым инфекциям. Это значит, что при обнаружении возбудителя в период предгравидарной подготовки, а также во время беременности показана антимикробная терапия.

Микробиологическая эффективность джозамицина (Вильпрафен) в данном исследовании в отношении *M. genitalium* составила 100%, что, учитывая наличие у данного препарата статуса разрешенного к применению во время беременности, позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора при инфицировании данным возбудителем.

Показан ли рутинный скрининг беременных на наличие *M. genitalium*? Этот вопрос требует дополнительного изучения. Так, при исследовании цервикального мазка методом ПЦР у 1925 беременных г. Томска и Томской области мы выявили *M. genitalium* только в 2% случаев. Анамнестические данные пациенток с *M. genitalium* в нашем исследовании несколько расходятся с результатами, опубликованными в обзорах J. Jensen (2004 и 2006 гг.), где практически не встречались случаи бессимптомного носительства данного возбудителя. Возможно, это объясняется характером нашей выборки, так как исследуемую группу составили беременные женщины, а, значит, в нее а priori не вошли женщины с бесплодием, обострением ВЗОМТ и другими осложнениями, имеющими, как правило, выраженные клинические проявления.

Исходя из имеющихся данных, тотальный скрининг на *M. genitalium* вероятно не оправдан ни с экономической, ни с клинической точки зрения, поскольку инфицированность популяции составляет <6% и не всегда вызывает патологию беременности [15]. Более целесообразно обследование группы высокого инфекционного риска, составленной из беременных с угрозой прерывания, кольпитом, пиелонефритом, эхо-маркерами внутриутробной инфекции.

Имеет ли *M. genitalium* свое "специфическое лицо" в перинатологии или, подобно другим микоплазмам может вызывать воспалительные процессы только при ослаблении мукозального иммунитета? В настоящее время этот вопрос открыт. Анализируя полученные в нашем исследовании данные, можно отметить связь возникающих осложнений с сосудистой патологией маточно-плацентарной области: образование ретрохориальных гематом, плацентарную недостаточность с нарушением кровотока в бассейне маточной артерии, гестоз (по сути эндотелиоз). В описании плацентитов, обусловленных *U. urealyticum* и *M. hominis*, В.А.Цинзерлинг и Л.И.Мальцева указывали на развитие атеросклероза и периваскулярного склероза в опорных и средних ворсинах, изменение микроциркуляторного русла базальной пластинки [16, 17]. Возможно, говоря о *M. genitalium*, следует провести аналогию с патогенезом инфекционного процесса ее ближайшего родственника из рода *Mollicutes* - *Mycoplasma pneumoniae*. Поражение ткани легкого *M. pneumoniae* сопровождается значительным иммунным воспалением, ассоциированным с изменениями сосудистой стенки и резким повышением проницаемости [18]. Значимость сосудистых нарушений в генезе перинатальных осложнений, инициированных *M. genitalium*, предстоит доказать в экспериментальных и клинических исследованиях. Ответ на этот вопрос может быть основанием для оптимизации алгоритма ведения беременности на фоне микоплазменного инфицирования, однако уже сейчас можно говорить о том, что данная группа беременных, наряду с проведением этиотропной терапии, может нуждаться в комплексной профилактике плацентарной недостаточности на протяжении всей последующей беременности.

Литература

1. Белькова Ю.А. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения. Фарматека. 2006; 14 (129): 59-65.
2. Прилепская В.Н., Кисина В.И. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии. Гинекология. 2007; 9 (1): 31-8.
3. Raynes-Greenow CH, Roberts CL. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004.
4. Smail F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007.
5. Taylor-Robinson D. Genital Mycoplasmas. Curr Opin. Infect Dis 1995; 8:16.
6. Бенькович А.С. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии. Клин. дерматол. и венерол. 2008; 3: 61-2.
7. Шипицына Е.В. *Mycoplasma genitalium* как возбудитель инфекций урогенитального тракта: патогенез, клиника, диагностика и лечение. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 57 (Вып. 2): 111-20.
8. Keane F, Thomas BJ, Gilroy CB. The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. Int J STD AIDS 2000; 11: 435-9.
9. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* infection. Diagnosis, clinical aspects, and pathogenesis. Dan Med Bull 2006; 53: 1-27.
10. Peuchant O, Menard A, Renaudin H et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in France directly detected in clinical specimens by realtime PCR and melting curve analysis. J Antimicrob Chemother 2009; 64 (1): 52-8.
11. Short VL. Neither *Mycoplasma genitalium* nor *Chlamydia trachomatis* in early pregnancy are associated with spontaneous abortion among young women recruited from an urban emergency department. Available from <http://apha.confex.com/apha/137am/webprogram/Paper211048.html>
12. Yasuda M, Maeda S, Deguchi T. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycoplasma genitalium* and their bacteriological efficacy for treatment of *M. genitalium*-positive nongonococcal urethritis in men. Clin Infect Dis 2005; 41:1357-9.
13. Moi H. Proceedings of the 23d Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS; 2007 October 11-14; Dubrovnik, Croatia.
14. Гушин АЕ, Бурцев ОА, Рыжих ПГ. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *M. genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени. Клинич. дерматол. 2009; №4: 58-63.
15. Mallinson H, Hopwood J, Skidmore S et al. Provision of chlamydia testing in a nationwide service offering termination of pregnancy: with data capture to monitor prevalence of infection. Sex Transm Infect 2002; 78: 416-21.
16. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. СПб: Элби СПб, 2002.
17. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Лобова Л.А. и др. Микоплазменная инфекция в акушерстве и перинатальной патологии. Казанск. мед. журн. 2005; 86 (2): 131-5.
18. Kwan ML, Gomez AD, Baluk P et al. Airway vasculature after mycoplasma infection: chronic leakiness and selective hypersensitivity to substance P. J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 280 (12): 286-97.

