

## ГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Ю. Фофанова, В.Н. Прилепская  
ФГУ "Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии им. В.И. Кулакова", Москва

С целью определения влияния урогенитальных микоплазмозов на течение беременности обследованы 1120 беременных. В 56,5 % случаев были выявлены урогенитальные микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* или их сочетание): в 31,7 % – только урогенитальные микоплазмы, в 64,2 % – урогенитальные микоплазмы в сочетании с другой условно-патогенной микрофлорой, в 4,1 % – в сочетании с хламидиями. Результаты проведенного анализа полученных данных показали, что урогенитальные микоплазмы причастны к развитию ряда патологических процессов при беременности. Проведение своевременной этиопатогенетической антибактериальной терапии на 17–18-й неделях беременности способствовало снижению уровня воспалительных процессов в плацентарной системе, нормализации ее функции, что выразилось в значительном снижении частоты осложнений беременности, оптимизации перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, осложнения беременности, невынашивание беременности, антибактериальная терапия

1120 pregnant women were examined in order to determine the impact of urogenital mycoplasmosis on pregnancy. In 56,5 % of cases urogenital mycoplasmas (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, or both of them) were identified: in 31,7 % – only the urogenital mycoplasma, in 64,2 % – urogenital mycoplasma in conjunction with other pathogenic microflora, in 4,1 % – in conjunction with chlamydia. The analysis of the data showed that urogenital mycoplasma is implicated in the development of a number of pathological processes during pregnancy. Timely etiopathogenetic antibiotic therapy at 17 to 18 weeks of gestation led to reduction of inflammation in the placental system, the normalization of its function, which was reflected in a significant reduction in the frequency of pregnancy complications, optimization of perinatal outcomes.

**Key words:** *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, complications of pregnancy, noncarrying of pregnancy, antibacterial therapy

### Введение

По данным мировой статистики, в настоящее время 10–15 % всех беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем, не сокращаются такие показатели, как уровень преждевременных родов, частота и структура антенатальной гибели плода, перинатальной и постнатальной заболеваемости. Значительное число исследователей сходятся на том, что одной из основных причин невынашивания и осложнений беременности, перинатальных потерь и перинатальной заболеваемости является инфекционный фактор.

По данным литературы, около 40 % воспалительных заболеваний урогенитального тракта этиологически связаны с микоплазмами [2]. Сложности при изучении и решении вопроса о роли микоплазм в развитии патологии мочеполовых органов вызваны широким распространением этих микроорганизмов как среди больных, так и среди практически здоровых людей, разнородностью изучаемых популяционных

групп, частой ассоциацией микоплазм с другой условно-патогенной микрофлорой.

По данным, представленным на XX Европейском конгрессе акушеров-гинекологов (2008), при невынашивании беременности, преждевременном излитии вод чаще всего выделяют условно-патогенные микроорганизмы: урогенитальные микоплазмы (УГМ) и фузобактерии. Было отмечено, что эти микроорганизмы могут являться триггером преждевременных родов и преждевременного излития вод в трети случаев, при этом у половины женщин выявляется клинический или субклинический хориоамнионит [5].

В руководстве по сексуально-трансмиссивным заболеваниям Канады (2008) микоплазмы (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) названы среди патогенов, приводящих к воспалительным заболеваниям органов малого таза у женщин и уретритам у мужчин. На 59-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВОЗ, 2006) в переч-

не инфекций, включенных в проект глобальной стратегии по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и борьбе с ними на период с 2006 по 2015 г., включены *U. urealyticum*, *M. genitalium* [6].

### Исследования, посвященные роли микоплазменной инфекции в развитии патологии беременности

Основанием для принятых решений явились данные международных научно-исследовательских работ, посвященных изучению роли УГМ в акушерско-гинекологической и педиатрической практике. В исследовании Randelovic G. (2006) показано, что *U. urealyticum* наиболее часто выявляется при осложнениях беременности, например при преждевременном излитии вод – в 62,8 % случаев, при этом в 32,6 % – в виде моноинфекции [29]. Исследования чешских ученых (Kacerovsky M. и соавт., 2008) показали, что *U. urealyticum* выявляется в 96 % случаев у женщин с преждев-

ременным излитием вод на 24–34-й неделях гестации, в то время как при нормально протекающей беременности – в 32 % случаев [19].

Исследования японских ученых (2008) указывают на роль в развитии преждевременных родов УГМ, обуславливающих повышение продукции интерлейкина-8 (ИЛ-8) и развитие апоптотических изменений в амнионе и плаценте [17]. Egawa T., Morigaoka I. (2007) показали, что при изучении гистоморфологических изменений в пуповине при преждевременных родах фунизит определялся во всех случаях выявления *U. urealyticum* и/или *M. hominis* и только в 13 % – в случае их отсутствия [14]. Аналогичные данные получены и в другом многоцентровом исследовании [18]. При исследовании большого числа преждевременных родов (351 новорожденный на 23–32-й неделях гестации) в 23 % случаев американские ученые (2008) обнаружили УГМ в пуповинной крови. Показано, что у новорожденных при наличии микоплазм выявлялся системный воспалительный ответ в 41,3 % случаев (в контроле – 25,7 %), бронхопупмональная дисплазия в 26,8 % случаев (в контроле – 10,1 %). Было сделано заключение о том, что выявление УГМ в пуповинной крови четко коррелирует с острым воспалением в плаценте, системным воспалительным ответом плода и бронхопупмональной дисплазией [16].

В другом исследовании американских авторов с помощью амниоцентеза при преждевременном излитии вод было показано, что гистоморфологические признаки интраамниального воспаления выявляются в равном числе случаев как при микробном обсеменении амниотической жидкости (доказанном с помощью культурального метода), так и в его отсутствие. Авторы сделали вывод о том, что наличие клинико-лабораторных признаков интраамниального воспаления (даже без подтверждения культуральными исследованиями морфотипа микробного фактора) является фактором высокого риска развития фетального воспалительного синдрома, что определяет акушерскую тактику [21]. В экспериментальных работах

Novy M.J. (2009) выявлена значительная коррелятивная связь между инфицированием амниотической полости УГМ (в качестве моноинфекции) и лейкоцитозом, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, простагландинов E<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub>, повышенным уровнем металлопротеиназы-9 (ММП-9) и сократительной активностью матки [26].

Сходные результаты были получены и другими исследователями при изучении механизмов развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН): частота выраженных воспалительных изменений в амниотической жидкости при признаках ИЦН и целом плодном пузыре составила 81 %. Примечательно, что частота выделения микроорганизмов при культуральном исследовании амниотической жидкости при этом составила лишь 8 % и во всех этих случаях определялась *U. urealyticum* в монокультуре или в сочетании с энтерококками, стрептококками, стафилококками. Дальнейшее наблюдение показало, что преждевременные роды произошли в 84 % случаев у пациенток с признаками интраамниального воспаления и недоказанным ростом микроорганизмов при культуральном исследовании, что авторы отнесли к возможностям культуральной диагностики [22, 31].

В исследовании Vujold E. (2008), посвященном оценке микробной инвазии амниотической полости у беременных с ИЦН (амниоцентез на 16–26-й неделях беременности), ее инфицирование было выявлено в 47 % случаев, при этом в 33 % случаев были обнаружены уреоплазмы в диагностическом титре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) [11]. Интересными представляются результаты, полученные Keeler S. (2008), исследовавшего состояние и структуру коллагена шейки матки при инфицировании УГМ. Отмечено, что структурные особенности коллагена (его дезинтеграция) в шейке матки находились в значительной корреляции с наличием УГМ и несостоятельностью цервикса во втором триместре беременности [32].

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше данных о том, что угроза прерывания беремен-

ности (отслойка хориона, плаценты, маточные сокращения, укорочение шейки матки, ИЦН) в большой степени связана с интраамниальным воспалением. Высказывается предположение, что именно этим вызвана недостаточная эффективность традиционно применяемых средств (дидрогестерона, прогестерона, β-адреномиметиков). В последних исследованиях показано, что прогестерон модулирует продукцию цитокинов у стимулированных *Escherichia coli* и *U. urealyticum* моноцитов в одинаковой степени и не является строго иммуносупрессивным. С другой стороны, показано, что повышенный уровень ИЛ-8 в амниотической жидкости, связанный с колонизацией *U. urealyticum*, не изменялся при назначении бетаметазона [24, 28].

В работах Daniel G. и соавт. (2009) показано, что при укорочении шейки матки менее 25 мм на сроке 16–24 недель беременности в амниотической жидкости были выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-1га, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, индуцируемого интерфероном γ протеина-10, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, макрофагального воспалительного протеина-1α и 1β, тромбоцитарного фактора роста bb, фактора некроза опухоли α, сосудистого эндотелиального фактора роста, регулятора активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток). Эти данные объясняют тот факт, что в ряде случаев терапия прогестероном, токолитиками, проведение церкляжа являются неэффективными [13].

В исследованиях Gomez R. и соавт. (2005) было показано, что у 81 % пациенток с кровянистыми выделениями во время беременности имелось инфицирование амниотической полости с последующим преждевременным излитием околоплодных вод. С наибольшей частотой в этих случаях в околоплодных водах определялась *U. urealyticum*. Результаты исследования также показали, что у пациенток с инфицированием околоплодных вод в амниотической полости имеется высо-

кая концентрация матрикса ММП-1, -8, -9 и нейтрофильной эластазы. Авторы высказали предположение, что идиопатические кровотечения во время беременности являются субклиническим проявлением интраамниального воспаления [30]. Эти предположения основываются на известных фактах участия матриксных ММП в патофизиологии сосудистого ремоделирования и развития атеротромботических синдромов, поскольку эти эндопептидазы способны разрушать все компоненты экстрацеллюлярного комплекса и могут рассматриваться как ключевые молекулы в дегенеративных, тромботических процессах, воспалении (и характере его прогрессирования) [15].

### Влияние микоплазмоза на развитие перинатальной патологии

Спектр перинатальной патологии, ассоциированной с выделением микоплазм, включает широкий перечень заболеваний и состояний: недоношенность, задержку внутриутробного развития, пневмонию, бронхолегочную дисплазию, дисбактериоз, ринит [8, 10, 20, 27]. Анализ частоты выявления генитальных микоплазм у новорожденных показал, что в целом они выявляются в 20–40 % случаев, однако у здоровых детей микоплазмы определяются с частотой 15–17 %; при перинатальной патологии этот показатель достигает 60 % [3, 4, 7]. По данным американских авторов (2008), в пуповинной крови и цереброспинальной жидкости новорожденных с очень низкой массой тела в 23 % случаев были выявлены уреоплазмы (из них *U. parvo* в 70 % случаев). Присутствие уреоплазм было ассоциировано с повышением уровня ИЛ-1 $\beta$  в пуповинной крови. Новорожденные, инфицированные уреоплазмами, имели более высокий (в 2,3 раза) риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний [33]. В исследованиях японских и американских авторов также показана четкая положительная связь между воспалительными изменениями в легких новорожденных, хроническими заболеваниями легких детей и колонизацией плаценты *U. urealyticum* [34, 23].

В исследовании Berger A. (Австрия, 2009) указывается на значительно более высокий риск развития различных психоневрологических, церебральных осложнений у детей до 2-летнего возраста, родившихся до 33-й недели гестации, матери которых были инфицированы *U. urealyticum*, по сравнению с неинфицированными [9]. Французский ученый Normann E. (2008) показал, что антенатальное воздействие *U. urealyticum* приводит к постнатальному воспалению легочной ткани, центральному микроглиозису и неравномерному развитию ткани головного мозга плода, проявляющемуся в уменьшении числа калбиндин- и калретинин-положительных нейронов неокортекса [25]. Хотелось бы подчеркнуть, что в современных работах отечественных исследователей, в частности Балабанова Д.Н. (2009), показано [1], что антигены УГМ (*U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) способны длительно (до 3 месяцев) сохраняться в крови и органах людей, а также экспериментально инфицированных животных, зараженных как живой культурой микоплазм, так и препаратами антигенов. Это доказывает генерализованный характер инфекции с длительной персистенцией возбудителя во внутренних органах и бактериемией, что позволяет с иных позиций относиться к вопросу УГМ-инфекции и ее влиянию на течение гестационного процесса.

### Материал и методы

Для изучения влияния инфицирования УГМ на течение гестационного процесса и оценки эффективности терапии были проанализированы особенности течения и исходы беременности у 1120 пациенток, обратившихся в поликлиническое отделение НЦАГиП. Пациенткам были проведены следующие исследования: общеклинические, гормональные, функциональные (ультразвуковое исследование – УЗИ, доплерометрия, компьютерная томография), клинический анализ крови, гемостазиограмма, бактериоскопическое исследование, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), культуральное исследование с целью определения количества микоплазм, бактериологическое исследование с целью

выявления других условно-патогенных микроорганизмов.

### Результаты

Из 1120 беременных у 717 (64 %) в цервикальном канале и заднем своде влагалища были выявлены УГМ (*U. urealyticum*, *M. hominis* или их сочетание). По результатам обследования были сформированы 2 группы: I группа (n = 227; 31,7 %) – пациентки с УГМ в качестве моноинфекции, II (n = 460; 64,2 %) – с УГМ в сочетании с другой условно-патогенной кокковой микрофлорой; в 30 (4,1 %) случаях микоплазменная инфекция сочеталась с хламидиями и условно-патогенной кокковой микрофлорой. Эта группа пациенток была исключена из исследования.

При сравнении методов определения УГМ (ПЦР и культуральный метод) не было выявлено достоверных различий в частоте их выявления. Так, с помощью ПЦР *U. urealyticum* была обнаружена в 70,4 %, *M. hominis* – в 11,1 %, *U. urealyticum* + *M. hominis* – в 18,5 %; УГМ не обнаружены – в 3,7 % случаев. При культуральном исследовании в диагностическом титре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) *U. urealyticum* была выявлена в 66,1 %, *M. hominis* – в 7,9 %, *U. urealyticum* + *M. hominis* – в 22,8 % случаев; у 3,2 % пациенток УГМ были выявлены в титре  $\leq 10^4$  КОЕ/мл.

В зависимости от наличия сопутствующей микрофлоры беременные были разделены на 2 группы: I группа (n = 227) – только *U. urealyticum*, *M. hominis* или их сочетание, II группа (n = 460) – микоплазменная инфекция в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами ( $\alpha$ -гемолитическими стрептококками, энтерококками, пептострептококками, гарднереллами, *Pedococcus parvulus*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *S. viridans* в титре  $\geq 10^{6-8}$  КОЕ/мл.) В I группе беременных при культуральном исследовании обнаружено: *U. urealyticum* ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 69,7 %, *M. hominis* ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 9,1 %, *U. urealyticum* + *M. hominis* ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 16,2 %, *U. urealyticum* ( $\leq 10^4$  КОЕ/мл) – в 3,0 %, *M. hominis* ( $\leq 10^4$  КОЕ/мл) – в 2,0 % случаев. Во II группе пациенток: *U. urealyticum* ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 66,1 %, *M. hominis*

Таблица 1. Особенности анамнеза и течения беременности обследованных пациенток

Патология	I группа (n = 227), %	II группа (n = 460), %
<b>Гинекологический анамнез</b>		
Вагинит	44,0	74,0
Хронический сальпингоофорит	81,8	65,7
Хронический эндометрит	80,8	65,0
Патология шейки матки	70,7	74,8
Нарушения менструального цикла	66,7	48,0
Бесплодие	23,5	26,9
Миома матки	34,6	35,0
Эндометриоз	51,2	22,8
Спаечный процесс в малом тазу	25,8	19,3
Рецидивирующие кисты яичников	14,1	13,8
Внематочная беременность	11,2	18,5
Ампутация шейки матки (CIN)	0,5	0,78
Деформация шейки матки	8,1	8,3
<b>Акушерский анамнез</b>		
Рождение живого новорожденного	28,0	24,4
Ранние самопроизвольные выкидыши	27,3	36,9
Поздние самопроизвольные выкидыши	5,1	11
Неразвивающаяся беременность	24,1	15
Привычное невынашивание	13,1	16,1
Пороки развития плода	15,1	13,0
Аntenатальная гибель плода	9,6	5,2
Интранатальная гибель плода	1,01	5,2
Постнатальная гибель новорожденного	9,6	8,0
ДЦП	2,5	1,96
<b>Осложнения данной беременности</b>		
Вагинит	85,4	88,9
<b>Угрожающий выкидыш</b>		
I триместр	68,7	77,6
II триместр	11,1	8,7
Маловодие	12,1	12,6
Многоводие	3,0	10,2
Анемия беременных	43,4	61,8
Отеки беременных	34,3	43,7
Угрожающие преждевременные роды	28,9	33,9

Примечание. CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; ДЦП – детский церебральный паралич.

( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 7,1 %, *U. urealyticum* + *M. hominis* ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) – в 22,82 %, *U. urealyticum* ( $\leq 10^4$  КОЕ/мл) – в 2,0 %, *M. hominis* ( $\leq 10^4$  КОЕ/мл) – в 1,2 % случаев.

Гинекологический анамнез (табл. 1) обследованных женщин в обеих группах характеризовался высокой частотой хронических воспалительных заболеваний матки и придатков, патологии шейки матки, нарушений менструального цикла и т. п. У каждой пятой пациентки в анамнезе было бесплодие, у каждой третьей – миома матки. Однако в I группе число пациенток с указанием на эндометриоз (наружно-внутренний эндометриоз, аденомиоз, эндометриоз шейки матки) было в 2 раза выше, чем во II группе, и составило 51,2 % ( $p \leq 0,1$ ).

Как видно из табл. 1 в I группе беременных нормальные роды отмеч-

ны у 28 % женщин, у каждой пятой в анамнезе были перинатальные потери, у каждой шестой – рождение ребенка с врожденными пороками развития. Привычное невынашивание беременности отмечено у 13,1 %, ранний самопроизвольный выкидыш – у 27,3 % женщин. Во II группе беременных число нормальных родов, число и характер неудачно закончившихся беременностей были сопоставимыми с таковыми в I группе, однако было выявлено больше родов, закончившихся интранатальной гибелью плода ( $p \leq 0,01$ ).

Анализ течения настоящей беременности показал (табл. 1), что на фоне практически одинаково высокой частоты осложнений в течение беременности частота многоводия во II группе была в 3 раза выше, чем в I группе. Обращает на себя внимание

высокая частота симптомов угрожающего выкидыша в I триместре беременности в обеих группах (в основном за счет отслойки хориона – в 65–72 %), угрожающих преждевременных родов – у каждой третьей беременной как в I, так и во II группах.

В табл. 2 представлены данные лабораторных исследований пациенток обеих групп в динамике беременности.

Как видно из табл. 2, у пациенток I группы в клиническом анализе крови отмечено выраженное повышение СОЭ к 17–18-й неделям беременности, во II группе повышение СОЭ сопровождалось повышением общего числа лейкоцитов и нейтрофилов. В гемостазиограмме в обеих группах наиболее характерным являлся выраженный рост уровня фибриногена с начала II триместра беременности (с 14–15-й недель).

Таблица 2. Данные лабораторных исследований

Группы	Срок беременности, недели					
	8–12	17–18	22–24	28–32	33–36	37–40
<b>Лейкоциты (<math>3,5-8,8 \times 10^9/л</math>)</b>						
I группа	7,8 ± 0,8	8,6 ± 0,7 *	8,9 ± 1,4	9,2 ± 0,9	8,4 ± 1,6	8,5 ± 2,7
II группа	7,9 ± 1,0	12,4 ± 0,6 *	11,4 ± 2,1	10,2 ± 1,5	9,9 ± 0,8	10,6 ± 1,8
<b>Палочкоядерные лейкоциты, %</b>						
I группа	6,8 ± 0,8	9,7 ± 1,3 *	4,5 ± 1,3 *	5,1 ± 1,7	5,6 ± 0,9	6,2 ± 1,8
II группа	8,9 ± 1,4	13,3 ± 2,4 *	7,7 ± 0,8 *	7,5 ± 1,8	6,6 ± 1,6	8,3 ± 1,8
<b>СОЭ, ч</b>						
I группа	15,3 ± 1,4	31,6 ± 2,0	18,0 ± 1,8	26,2 ± 1,8	20,2 ± 2,3	28,9 ± 3,3
II группа	14,8 ± 1,6	30,9 ± 2,7	20,4 ± 2,1	28,7 ± 0,9	29,7 ± 1,9	34,8 ± 2,4
<b>Фибриноген, г/л</b>						
I группа	3,5 ± 0,2	5,6 ± 0,7	4,5 ± 1,1	4,7 ± 0,9	3,9 ± 1,2	5,3 ± 0,8
II группа	3,3 ± 0,4	5,8 ± 1,0	4,6 ± 0,8	5,0 ± 0,8	4,2 ± 1,1	5,5 ± 0,8
<b>β-ХГ (10 000–35 000 МЕ/л)</b>						
I группа		6321 ± 567 *	26227 ± 2314			
II группа		13275 ± 1432 *	17538 ± 3245			
<b>Эстриол (6–21 нмоль/л)</b>						
I группа		3,3 ± 0,64 *	13,6 ± 0,59 *			
II группа		6,9 ± 0,46 *	16,1 ± 0,89 *			
<b>Толщина плаценты, см</b>						
I группа	9,5 ± 1,1 *	14,8 ± 0,8 *	22,1 ± 2,1	26,5 ± 2,2	30,1 ± 2,3	32,8 ± 2,9
II группа	13,5 ± 1,2 *	23,1 ± 2,1 *	22,5 ± 1,9	29,9 ± 1,8	36,4 ± 2,4	42,3 ± 1,8

Примечание. β-ХГ – β-хорионический гонадотропин.

\*  $p \leq 0,01$ .

По данным УЗИ, плацента в 86–88 % случаев располагалась на передней стенке матки в обеих группах, однако начиная с ранних сроков беременности в I группе пациенток толщина плаценты находилась на нижних границах нормы, а в 23,2 % случаев отмечался “тощий” хорион. Во II группе, напротив, средняя толщина плаценты находилась на верхней границе нормы, в 35 % случаев отмечено утолщение плаценты.

При исследовании генетических маркеров в 17–18 недель беременности (α-фетопротейна, β-ХГ, эстриола) в I группе пациенток характерным являлось снижение уровня эстриола (средний уровень составил  $3,3 \pm 0,64$  нмоль/л;  $p \leq 0,1$ ), во II группе в 13 % случаев уровень эстриола был снижен, в 27 % – повышен, в остальных (60 %) случаях находился в пределах нормы. Средний уровень β-ХГ в I группе также был снижен, составив в среднем по группе  $6321 \pm 567$  МЕ/л ( $p \leq 0,01$ ), во II группе уровень β-ХГ находился в пределах нормы (в среднем  $13\,275 \pm 1432$  МЕ/л), хотя у 19 % пациенток II группы отмечено умеренное повышение уровня β-ХГ ( $43\,528 \pm 1873$  МЕ/л).

Представляют интерес показатели лабораторных данных в тех случаях, когда УГМ были выявлены в количе-

стве  $\leq 10^4$  КОЕ/мл. В I группе таких женщин было 11 (5 %), во II группе – 15 (3,2 %). У всех 11 пациенток I группы при лабораторном обследовании не отмечалось патологического повышения уровня фибриногена, СОЭ, изменения уровня генетических маркеров. Однако симптомы угрозы прерывания беременности имели место у 8 из 11 пациенток. Во II группе у 11 пациенток из 15 (при наличии сочетанного инфицирования кокковой микрофлорой, клинически выраженного вагинита) были выявлены лейкоцитоз в крови, увеличение уровня β-ХГ, толщины плаценты, снижение уровня эстриола.

С учетом данных анамнеза, высокого уровня числа осложнений беременности, данных лабораторных исследований беременным была проведена своевременная комплексная этиопатогенетическая терапия в условиях дневного стационара. В I триместре беременности (до 12 недель) назначен курс терапии иммуноглобулином (нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения по 25 мл 3 раза через день) на фоне антиоксидантной, спазмолитической терапии, применения препаратов магния. На 17–18-й неделях беременности при выявлении клинико-лабораторных признаков систем-

ной воспалительной реакции (угрозе прерывания, мало- или многоводия и/или изменениях показателей клинического анализа крови, уровня фибриногена в сыворотке крови, толщины плаценты по данным УЗИ, уровней β-ХГ, эстриола) назначили антибактериальную терапию макролидами (джозамицином по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) [12] с последующим внутривенным введением иммуноглобулина по 25 мл внутривенно капельно трижды через день. В комплексе терапевтических мероприятий также широко применяли антиоксидантную (витамин Е, Лимонтар, эссенциальные фосфолипиды), метаболическую терапию (Актовегин, Хофитол – артишока полевого листьев экстракт, Магне В6) с ранних сроков беременности. При выявлении УГМ в количестве ниже диагностического титра и отсутствии клинико-лабораторных признаков воспалительной реакции антибактериальную терапию не проводили.

После завершения курса антибактериальной терапии в 19–21-ю недели беременности у пациенток обеих групп отмечено прогрессивное снижение числа и степени выраженности угрозы прерывания беременности – в 2,0–2,5 раза (табл. 1). В дальнейшем беременным при необходимости про-

водили общепринятую комплексную патогенетическую терапию, направленную на коррекцию микроциркуляции, антианемическую, метаболическую, токолитическую терапию по показаниям в амбулаторных условиях. Госпитализация потребовалась лишь 14 % беременных. В 35–36 недель беременности всем пациенткам был повторно проведен курс внутривенной терапии иммуноглобулином в условиях дневного стационара.

Контрольное лабораторное исследование проведено на 22–24-й неделях беременности. Как видно из *табл. 2*, после проведения терапии в обеих группах беременных нормализовались показатели  $\beta$ -ХГ, эстриола, толщина плаценты (характеризующие состояние фетоплацентарного комплекса), уровень фибриногена, СОЭ, число лейкоцитов в периферической крови (как отражение общей воспалительной реакции). Необходимым условием проведения терапии являлось соблюдение полового покоя (или барьерной контрацепции) во избежание реинфицирования. Через 3 недели после окончания антибактериальной терапии проведено контрольное бактериологическое и культуральное исследование влагалищного содержимого для определения степени элиминации УГМ. По данным ПЦР, *U. urealyticum* повторно выявлена в I группе пациенток в 21,7 % случаев, во II группе – в 24,8 %; *M. hominis* – в 9,1 и 9,4 % случаев соответственно. При использовании культурального метода результаты были практически аналогичными.

Все беременные были родоразрешены живыми новорожденными с нормальными масса-ростовыми показателями: в I группе средняя масса тела новорожденных составила  $3265 \pm 257$  г, во II группе –  $3475 \pm 521$  г. В I группе роды были своевременными в 96 % случаев, во II группе – в 90,5 %. Частота родоразрешения путем кесарева сечения в I и II группах составила 11,9 и 13,7 % соответственно, в остальных случаях роды были самопроизвольными. Число преждевременных родов на 36–37-й неделях беременности во II группе составило 9,3 %, что в 2 выше, чем в I группе (4,0 %). Частота рождения новорожденных с оценкой 7–8 баллов во II группе была также выше, чем в I группе (8 и 22 % соответственно,  $p < 0,1$ ). Частота выявления внутриутробной пневмонии в неонатальном периоде в I и II группах составила 5,7 и 7,8 % соответственно.

### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что урогенитальный микоплазмоз причастен к развитию ряда патологических процессов во время беременности, о чем свидетельствуют характер течения беременности (высокая частота случаев угрозы прерывания, отслойки хориона), изменения в клиническом анализе крови, гиперфибриногенемия, изменение уровней  $\beta$ -ХГ, эстриола, толщины плаценты до начала лечения. Проведение своевременной специфической антибактериальной терапии макролидами (джозамицином) в сроки 17–18 недель до начала второй волны инвазии плаценты способствовало снижению уровня воспалительных процессов в плацентарной системе, нормализации ее функции, что выразилось в значительном уменьшении частоты случаев угрозы прерывания беременности (в 6–8 раз по сравнению с I триместром).

Несмотря на то что практически у каждой десятой пациентки имелись предпосылки к формированию ИЦН, после проведенного лечения ни в одном случае не потребовалось применения церкляжа. С учетом подтвержденной результатами современных исследований возможности восходящего и гематогенного распространения микоплазменной инфекции именно системная

антибактериальная терапия, с нашей точки зрения, является целесообразной для этих больных. Кроме того, патогенетически обоснованным и необходимым является внутривенное введение иммуноглобулина, особенно в ранние сроки беременности, когда применение антибактериальных средств не представляется возможным.

Принимая во внимание отрицательное влияние УГМ на функцию плаценты и хориона, целесообразным, с нашей точки зрения, является включение в комплекс терапии антиоксидантных, метаболических препаратов (Хофитола, эссенциальных фосфолипидов, Актовегина, витамина Е и т. п.) начиная с ранних сроков беременности. Своевременная этиопатогенетическая терапия позволяет значительно снизить число гестационных осложнений в короткие сроки в амбулаторных условиях, сократить число госпитализаций, довести беременность до срока своевременных родов, оптимизировать исход родоразрешения для матери и плода, уменьшить число перинатальных осложнений.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых, вопрос о механизмах влияния УГМ на состояние репродуктивного здоровья, течение гестационного процесса и т. д. во многом остается неясным и требует дальнейшего изучения. С учетом данных современных исследований влияния УГМ на состояние соединительной ткани, шейки матки, околоплодных оболочек требуется проведение дальнейших исследований.

Практический интерес представляют также исследования, направленные на изучение особенностей макроорганизма, если при наличии инфицирования нет системного воспалительного ответа и последующего каскада осложнений беременности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009. 31 с.
2. Кисина В.И., Ширшова Е.В. Инфекции, передающиеся половым путем у женщин: Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? // *Consilium-medicum*. 2005. Т. 7.
3. Салманидина Д.Р. Клинико-патогенетические особенности раннего неонатального периода детей у матерей с микоплазменной и смешанной инфекцией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Казань, 2001. 14 с.
4. Серов В.Н., Михайлов А.В., Гасанова Т.А. и

- соавт. Результаты инфекционного скрининга беременных и новорожденных в Саратовской области. Пленум Российской ассоциации акушеров-гинекологов "Инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии". Сборник научных трудов. Саратов, 1999. С. 233–40.
5. Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности // Гинекология. 2008. Т. 10. № 5. С. 28–30.
  6. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infection: 2006-2015, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2006.
  7. Aujard Y, Maury L, Doit C, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature. *Arch Pediatr* 2005;12(1):12–18.
  8. Benstein BD, Crouse DT, Shanklin DR, et al. *Ureaplasma* in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Exp Mol Pathol* 2003;75(2):171–77.
  9. Berger A, Witt A, Haiden N, et al. Intrauterine infection with *Ureaplasma* species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants. *J Perinat Med* 2009;37(1):72–8.
  10. Katz B, Patel P, Duffy L, et al. Characterization of *Ureaplasmas* Isolated from Preterm Infants with and without Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Microbiol* 2005;(43):4852–54.
  11. Bujold E, Morency AM, Rallu F, et al. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):882–87.
  12. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al. A case control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(3):234–37.
  13. Daniel G, Keeler SM., Orion A, et al. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation. *Amer J Obst Gyn* 2009;200(4):1–5.
  14. Egawa T, Morioka I, Morisawa T, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* presence in umbilical cord is associated with pathogenesis of funisitis. *Kobe J Med Sci* 2007;53(5):241–49.
  15. Mannello F. Serum or Plasma Samples? Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2008;28:611.
  16. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):1–5.
  17. Harada K, Tanaka H, Komori S, et al. Vaginal infection with *Ureaplasma urealyticum* accounts for preterm delivery via induction of inflammatory responses. *Microbiol Immunol* 2008;52(6):297–304.
  18. Hecht JL, Onderdonk A, Delaney M, et al. ELGAN Study Investigators. Characterization of chorioamnionitis in 2nd-trimester C-section placentas and correlation with microorganism recovery from subamniotic tissues. *Pediatr Dev Pathol* 2008;11(1):15–22.
  19. Kacerovsky M, Boudys L. Preterm premature rupture of membranes and *Ureaplasma urealyticum*. *Ceska Gynekol* 2008;73(3):154–59.
  20. Marodi L. Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun* 2006;74(4):1999–2006
  21. Lee SE, Romero R, Jung H, et al. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):1–6.
  22. Lee SE, Romero R, Park CW, et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):1–8.
  23. Moss TJ, Knox CL, Kallapur SG, et al. Experimental amniotic fluid infection in sheep: effects of *Ureaplasma parvum* serovars 3 and 6 on preterm or term fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):1–8.
  24. Moss TJ, Nitsos I, Knox CL, et al. *Ureaplasma* colonization of amniotic fluid and efficacy of antenatal corticosteroids for preterm lung maturation in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):1–6.
  25. Normann E, Lacaze-Masmonteil T, Eaton F, et al. A novel mouse model of *Ureaplasma*-induced perinatal inflammation: effects on lung and brain injury. *Pediatr Res* 2009 Apr;65(4):430–6.
  26. Novy MJ, Duffy L, Axthelm MK, et al. *Ureaplasma parvum* or *Mycoplasma hominis* as sole pathogens cause chorioamnionitis, preterm delivery, and fetal pneumonia in rhesus macaques. *Reprod Sci* 2009;16(1):56–70.
  27. Oue S, Hiroi M, Ogawa S, et al. Association of gastric fluid microbes at birth with severe bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(1):17–22.
  28. Peltier MR, Tee SC, Smulian JC. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2008;60(4):346–53.
  29. Randelovic G, Kocic B, Miljkovic-Selimovic B, et al. High-density cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization in pregnant women as a risk factor for premature rupture of membranes *Vojnosanit Pregl* 2006;63(8):737–41.
  30. Gomez R, Romero CR, Nien JK, et al. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2005;18(1):31–37.
  31. Romero R, Garite TJ. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital *Mycoplasmas*. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):1–3.
  32. Keeler S, Kiefer D, Rust O, et al. A novel method of assessing cervical collagen integrity utilizing image segmentation analysis. *Amer J Obst Gynecol* 2008(199):227–27.
  33. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, et al. Incidence of invasive *Ureaplasma* in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol* 2008.
  34. Yoko Honma, Yukari Yada, et al. Nakamura. Certain type of chronic lung disease of newborns is associated with *Ureaplasma urealyticum* infection in utero. *Pediatr Internat* 2007;49(4):479–84.

Информация об авторах:

Фофанова Ирина Юрьевна — врач научно-поликлинического отделения

ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова.

E-mail: fofanova55@mail.ru;

Прилепская Вера Николаевна — профессор, заместитель директора по научной работе

ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова.

Тел. 8 (495) 438-69-34, e-mail: vprilepskaya@mail.ru