

Варонько И.А., Григорчук И.П.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РЕАКТИВНОМ ХЛАМИДИОИНДУЦИРОВАННОМ АРТРИТЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Проблема реактивных артритов (РеА) является актуальной и мало разработанной в ревматологии. Наиболее распространенной формой заболевания является реактивный хламидиоиндуцированный артрит (РХА). Возбудителем его является *C. trachomatis*, как правило, передающаяся половым путем. В этом случае поражение суставов входит в группу урогенитальных артритов по пути проникновения возбудителя. Половые инфекции с *C. trachomatis* являются одними из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем в Европе и Америке. В Норвегии и Финляндии заболеваемость хламидиоиндуцированным артритом составляет 3-5,4 случая на 100 000 населения. Идентификация *C. trachomatis* в качестве возбудителя у лиц с недифференцированным олигоартритом достигает 16%, а в группе урогенитальных артритов эта цифра составляет 63% [1,2].

РХА чаще встречается у молодых мужчин и носителей HLA-B27. Заболеванию больше подвержены люди белой расы.

К моменту развития артрита признаки триггерной инфекции могут не определяться, и артрит развивается при нетяжелых, стертых, бессимптомных формах инфекции. В свою очередь хламидийная инфекция (ХИ) является одним из основных этиологических агентов, вызывающих воспалительные заболевания органов малого таза, хроническое течение которых оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье и вызывает ряд серьезных осложнений: вторичное бесплодие, невынашивание беременности, злокачественные заболевания шейки матки и др. Особое значение ХИ имеет у беременных, учиты-

вая неблагоприятные последствия для плода и послеродовые осложнения у матери [1,2].

По сравнению с неинфицированными роженицами, у беременных с выявленной ХИ достоверно повышен риск перинатальной патологии (снижение веса новорожденного; повышение риска смертности плода; преждевременных или запоздалых родов; преждевременного разрыва плодных оболочек). У 30–60% инфицированных женщин встречаются послеродовые осложнения в виде эндометрита, сальпингита, лихорадки и кровопотери свыше 300 мл [3,4].

По данным ВОЗ, частота обнаружения *C. trachomatis* у беременных колеблется в широких пределах (от 2 до 37%), в среднем составляя 6-8% и достигая 70% у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Проведенные в России популяционные исследования показали, что хламидийная инфекция отмечается у 5% женщин, в том числе у каждой 20-й беременной. Урогенитальный хламидиоз выявлен у 12% студенток и женщин молодого возраста, у большинства из которых высока вероятность беременности в ближайшее время. Сегодня беременные представляют основную долю женщин, у которых проводится антибактериальная терапия хламидиоза [5,6].

Данные о влиянии хламидийной инфекции на течение и исход беременности чрезвычайно противоречивы. Результаты некоторых исследований указывают на то, что наличие хламидийной инфекции половых путей у матери может приводить к повышению частоты случаев невынашивания беременности, мертворождения, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, к развитию эндометрита и сальпингита в послеродовом периоде, а также к рождению детей с низкой массой тела. Так, например, в ходе проспективного исследования, выполненного в США, показано, что инфицирование *C. trachomatis* во время беременности приводит к задержке внутриутробного развития плода, а также повышает риск преждевременных родов. В неко-

торых других исследованиях связь хламидийной инфекции с неблагоприятными исходами беременности не была доказана. С другой стороны, не подлежит сомнению, что урогенитальный хламидиоз у беременных является фактором риска развития хламидийной инфекции у новорожденных [3,4].

Инфицирование происходит в 23-70% случаев, преимущественно во время родов при прохождении плода через инфицированные родовые пути. При этом у 11-50% детей, рожденных женщинами с хламидиозом, в первые две недели жизни развивается конъюнктивит, а у 3-16% на 1-3 месяц жизни хламидийная пневмония. Таким образом, учитывая высокую частоту инфицирования *C.trachomatis* у беременных и значение данного патогена в развитии осложнений у матери и плода, целесообразность антибактериальной терапии хламидийной инфекции в период беременности в настоящее время не вызывает сомнений [7].

По данным различных исследований, частота назначений антибиотиков беременным женщинам составляет от 5,8-8% до 21,7-28,7%. Применение антибиотиков для лечения инфекций у беременных требует выбора препаратов, обладающих не только доказанной эффективностью, но и высоко безопасных как для матери, так и для плода и новорожденного ребенка. Невозможность проведения крупномасштабных проспективных исследований у беременных женщин приводит к тому, что данные по безопасности подавляющего большинства антибиотиков у этой категории пациентов крайне ограничены. В инструкциях по применению большинства антибиотиков указано, что применение препарата во время беременности допустимо только в случае, если «польза превышает риск». Однако оценить это соотношение весьма сложно, не имея сведений о вероятности неблагоприятного воздействия антимикробного препарата внутриутробно на плод и на состояние здоровья потомства в отдаленном периоде.

При применении противомикробных средств во время беременности необходимо строго соблюдать определенные правила:

- учитывать сроки беременности, особенно тщательно решать вопросы необходимости антимикробной химиотерапии и выбора препаратов при сроках до пяти месяцев беременности, т.к. к этому периоду происходит окончательное завершение эмбриогенеза;

- использовать лекарственное средство, наиболее безопасное при беременности, с известными путями метаболизма;

- в процессе применения антимикробных средств необходимо строго контролировать состояние матери и плода [8].

Применение многих высокоэффективных препаратов для лечения ХИ (тетрациклины - доксицилин, фторхинолоны) запрещено вследствие их возможного тератогенного и/или эмбрио- и фетотоксического действия. Поэтому наиболее часто применяемой группой препаратов являются макролиды. Вместе с тем представители этого класса антибиотиков различаются по структуре и свойствам. Проанализируем свойства наиболее часто применяемых препаратов класса.

Эритромицин синтезирован в 1952 году. Используется в практике более 60 лет и рассматривается как один из наиболее хорошо изученных и безопасных антибиотиков, в том числе для беременных. Безопасность его применения в акушерской практике подтверждена результатами проспективных когортных исследований (именно результаты подобных исследований являются наиболее объективными в отношении изучения безопасности применения лекарственных средств у беременных) [9].

В 2005 году были опубликованы результаты исследования потенциальной тератогенности эритромицина. При анализе данных Шведского медицинского регистра (Swedish Medical Birth Registry – SMBR) рождаемости за период с июля 1995 г. до конца 2002 г. (677028 детей, 666046 родов) оказалось, что у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3546 детей), отмечался повышенный риск возникновения аномалий сердечно-

сосудистой системы. Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорожденных, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности.

Предположительно тератогенное действие эритромицина связано с его воздействием на специфические калиевые каналы (IKr) в сердце, которые играют важную роль в регуляции сердечного ритма в период раннего эмбриогенеза, еще до того, как завершены процессы иннервации в сердце (на 5-9-й неделе беременности). В исследованиях *in vitro* выявлено, что среди макролидов наиболее выраженной способностью воздействия на IKr-каналы обладают кларитромицин, рокситромицин, эритромицин, джозамицин и олеандомицин [10].

Подобные эффекты не описаны у азитромицина и спирамицина. Последний имеет устаревшую форму дозирования в млн. единиц. Доза 3 млн. единиц приблизительно соответствует 1000 мг активного вещества. Ни один другой макролид не имеет такой большой стандартной разовой дозы. Это показатель наиболее низкой активности антибиотика *in vitro*. По данным показателям препарат уступает даже родоначальнику группы макролидных антибиотиков – эритромицину [10].

Показано, что назначение спирамицина недопустимо в первом триместре беременности. Он не входит ни в один из международных стандартов по лечению ХИ. Большинство исследований с применением этого препарата у беременных посвящено лечению токсоплазмоза.

Только одно исследование, представленное в базе данных Medline, продемонстрировало эффективность спирамицина (в дозе 3 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 14 дней) у взрослых пациентов с ХИ, где частота излечения при применении спирамицина составила 98% (125/128 пациентов), но беременные женщины в данном исследовании участия не принимали.

Исследования, выполненные российскими специалистами (за единственным исключением), представляют собой «опыт клинического применения спи-

рамицина» и включают небольшое число беременных женщин, что на данный момент не позволяет полностью аргументировать использование спирамицина при данной нозологической форме [11].

Следующим в ряду нашего анализа рассмотрим джозамицин. Применяется в клинической практике с 1976 года. В 2003 году Минздрав РФ одобрил джозамицин для терапии беременных, и он был включен в Европейские и Российские рекомендации по лечению ХИ у беременных женщин. Официальная информация по препарату звучит - «разрешено применение при беременности и в период лактации». Исследования, выполненные российскими авторами, показали высокую эффективность джозамицина при хламидиозе у беременных (90-100%).

С другой стороны, необходимо отметить, что в регистре лекарственных средств России (РЛС, 2008 г.) указано, что джозамицин «при введении беременным самкам мышей и крыс в период органогенеза в дозе 3 г/кг увеличивал показатели смертности и вызывал задержку роста плода без признаков тератогенного действия». Клинический опыт применения джозамицина для лечения инфекций во время беременности весьма ограничен, крупномасштабные исследования по нему не проводились, поэтому немногочисленные неблагоприятные перинатальные исходы могут остаться незамеченными. В ряде стран джозамицин не рекомендуется для лечения хламидийной инфекции в период беременности [12].

В данных Medline найдены ссылки на 4 публикации, включающие стандартные термины «джозамицин» и «беременность», причем одна статья посвящена описанию двух случаев нетипичного начала туляремии. При «ручном» поиске по ссылкам в обнаруженных статьях оказалось, что в них не значится ни одного рандомизированного контролируемого исследования джозамицина при лечении хламидийной инфекции у беременных [13].

База данных Венгерской наблюдательной системы по врожденным аномалиям развития (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities – HCCSCA), включающая 22865 случаев и 38151 контроль, содержит информацию всего по 6 пациенткам (4 случая и 2 контроля), получавшим джозамицин во время беременности. На основании такого мизерного числа наблюдений просто невозможно сделать вывод о наличии или отсутствии тератогенного потенциала джозамицина. Активность джозамицина в отношении *Chlamydia trachomatis* уступает таковой эритромицина. Период полувыведения джозамицина из сыворотки крови после однократной дозы составляет от 0,9 до 2 часов (в среднем 1,5 часа), поэтому рекомендуемая 2-3-х разовая кратность его применения в сутки вызывает сомнения [14,15].

Заканчивает наш список обсуждаемых антибиотиков азитромицин. Синтезирован в 1980 году, выведен на рынок в 1988 году. Исследования азитромицина у животных в дозе до 200 мг/кг/сут. (примерно в 2-4 раза выше стандартной суточной дозы) не выявили каких-либо неблагоприятных последствий в отношении репродуктивной функции и потомства.

Первые данные о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных были получены еще в 1996 году. Уже через несколько лет от момента появления в клинической практике азитромицин стали широко применять для лечения инфекций у беременных женщин.

По данным 4-летнего ретроспективного исследования применения антимикробных препаратов у 17732 беременных женщин, которые были представлены W.Taft и соавт. на ежегодной конференции Общества по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии в 2002 г., азитромицин для лечения инфекций во время беременности назначали в 8% случаев. Большинство пациенток (836 женщин) применяли препарат на поздних сроках беременности, 488 – во втором и 143 – в первом триместрах беременности [14].

Представленные результаты отражают предпочтения врачей в отношении выбора антимикробного препарата для лечения инфекций у беременных женщин. Фармакокинетика азитромицина у беременных женщин изучена в нескольких исследованиях. При применении препарата на ранних (6-8 нед.) сроках беременности азитромицин в высоких концентрациях накапливался в ворсинах хориона (в среднем 0,129 мкг/мг). Степень проникновения азитромицина через плаценту на данном сроке беременности в среднем составляла – 4,5% [15, 16].

В другом исследовании были получены более низкие показатели трансплацентарного проникновения азитромицина – 2,6%. Еще одно исследование показало, что при применении у беременных в дозе 500 мг концентрации азитромицина в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости были близки к уровню в сыворотке крови матери (0,028 мг/л) [3]. Самые высокие концентрации азитромицина (>500 нг/мл) отмечались в плаценте, миометрии и жировой ткани матери, причем на таком уровне они сохранялись в течение 72 часов после приема препарата. Уровни азитромицина в пуповинной артериальной и венозной крови были низкими (19-38 нг/мл), а концентрация препарата в амниотической жидкости достигала максимума (151 нг/мл) через 6 часов после приема препарата, после чего быстро снижались. Эритромицин же лишь в небольшой степени поступает к плоду, что дает основания предполагать его недостаточную эффективность для лечения внутриутробных инфекций у плода [17,18].

С другой стороны, плацентарный барьер предотвращает значимое воздействие препарата на плод при лечении инфекций у матери. Описания отдельных случаев, результаты рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований показали, что применение азитромицина во время беременности не приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов беременности и не связано с возникновением каких-либо специфических

пороков развития у ребенка, при этом частота врожденных аномалий не превышает ожидаемого уровня в популяции (1-3%) [19].

Ввиду этого нашими гинекологами принято решение, которое нашло отображение в клиническом протоколе «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 9 февраля 2018 г. Согласно этому документу, в качестве антибактериального препарата у беременных против ХИ препаратом выбора является азитромицин по 1г внутрь однократно в первые сутки, в последующие дни по 250 мг ежедневно 4 дня (на курс от 1,5 до 3 г). Препаратом резерва следует рассматривать джозамицин (таблетки по 500 мг или 1 г). Суточная доза 1,5-2 г в 2-3 приема. Длительность курса не указана. Эритромицин может рассматриваться в качестве антибактериального средства в дозе 1-2 г в сутки, разделенные на 4 приема только во втором и третьем триместрах беременности. Аспирамицин может назначаться только для лечения токсоплазмоза, противопоказан в период лактации.

Хочется высказать сомнения по поводу короткого курса лечения азитромицином. Исследования у небеременных пациенток неоднократно доказывали неэффективность подобных попыток. Поэтому считаем, что в каждом случае необходимо рассматривать ситуацию индивидуально совместно с ревматологами [20].

Литература

- 1.Carter JD, Gerard HC, Whittum-Hudson JA et al. Combination antibiotics for the treatment of Chlamydia-induced reactive arthritis: is a cure sight? // Int J Clin Rheumatol. 2011;6(3):333-345.
- 2.On the difficulties of definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4 th international Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, July 3-6, 1999 / J. Braun [et al.]. Rheumatology 2000;27(9):2185-2192.
- 3.Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006;55 (№ RR-11).
- 4.International Handbook of Chlamydia (2nd Edition). Ed. Moss T.R. Euromed Communications Ltd, UK, 2006:05.

5. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кривенчук Н.А., Гущин А.Е., Алаева О.А. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления. *Вестн. дерматол* 2006;2:40–43.
6. Хрянин А.А., Решетников О.В. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, экономичность, безопасность), *РМЖ* 2008;16(3).
7. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women. *Drugs*. 2000;6 (3):597-605.
8. Лекарственные средства, под ред. Хабриева Р.У., Чучалина А.Г., выпуск 2, 2005.
9. Majeroni B.A, Ukkadam S. Screening and treatment for sexually transmitted infections in pregnancy. *Am Fam Physician* 2007;76:265–270.
10. Kallen B., Otterblad Olausson P., Danielsson B. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod. Toxicol.*, 2005;20:209-214.
11. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Кубанова А.А., ред. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
12. Государственный Реестр Лекарственных Средств РФ. Джозамицин. Типовая клинико-фармакологическая статья. 2009.
13. Джозамицин. Регистр лекарственных средств России (РЛС), 2008.
14. Charles P., Stumpf P., Buffet P. et al. Two unusual glandular presentations of tick-borne tularemia. *Med. Mal. Infect.*, 2008;38(3):159-161.
15. Решетников О.В., Хрянин А.А. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). *РМЖ*, 2008;16(1):23-27.
16. Ramsey P., Vales M., Vasdev G.M. et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003;188(3):714-718.
17. Sarkar M., Woodland C., Koren G. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth.*, 2006;6;18.
18. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex. Transm. Dis.*, 2006; 33:106-110.
19. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007;30(3):213-221.
20. Варонько И.А. Реактивные хламидиоиндуцированные артропатии: клинические формы, дифференцированная терапия «Рецепт» 2017;20(3) 3:383-400.