

С. Юрєв, д.м.н., Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА; Е. Пучковская, к.х.н., Томский политехнический университет; А. Хон, родильный дом № 1 г. Томска; Т. Габидулина, к.м.н., Томский военно-медицинский институт, Россия

Фармакокинетические особенности антимикробной терапии в первом триместре беременности

Антимикробная терапия относительно часто применяется в перинатальной медицине, поскольку не менее 1/4 всех гестационных осложнений и болезней новорожденных прямо или косвенно связаны с инфекционной патологией у беременных. Показаниями к назначению антибиотика, как правило, становится либо установление диагноза инфекционного заболевания, либо при отсутствии болезни обнаружение возбудителя – облигатного патогена. Если первая ситуация бесспорна и речь может идти лишь о выборе препарата, дозы и срока беременности, при котором данное лекарственное средство разрешено, то второй пункт требует тщательного сопоставления выгоды и риска побочных реакций, а также осложнений терапии. Выводы при этом делают, исходя из данных фармакокинетических, микробиологических исследований и результатов детальной оценки патогенеза угрожающего осложнения. Таким образом, оценка концентрации антибиотика в маточно-плацентарной области необходима для прогнозирования эффективности терапии инфекционно-воспалительных перинатальных осложнений. Данная проблема далека от решения: хотя метаанализ, проведенный по результатам применения разных режимов антибиотикопрофилактики во II и III триместрах, показал снижение частоты преждевременных родов, дородового излития вод и послеродового эндометрита у женщин с высоким риском развития инфекций (The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007), далеко не всегда удается четко выделить группу риска, не упустив малосимптомные, атипичные случаи, которые дают, как правило, максимальный процент осложнений. По данным официального доклада ЦНИИОИЗ Росздрава 2007 г., на 2-е место в структуре материнских причин перинатальной смерти в 2005 г. вышла рубрика «Причина не установлена» (27,3%).

Урогенитальные микоплазмы – *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* – как представители условно-патогенной флоры являются оптимальной моделью для изучения взаимного влияния инфекционного и гестационного процессов. Они редко являются самостоятельной причиной патологического процесса, однако склонны к образованию микробных ассоциаций. Повидимому, микоплазмы чаще всего становятся «последней каплей», исчерпавшей иммунный резерв. И уже на фоне сформированного таким образом иммунодефицитного состояния реализуются внутриутробная инфекция и осложнения у новорожденного с участием либо собственно микоплазм, либо других микроорганизмов. В защищенной доктором Л. Синтина в Румынии в мае 2007 г. диссертации «Морфогенез некоторых врожденных иммунодефицитов» убедительно доказывается развитие под влиянием внутриутробной инфекции врожденных вторичных иммунодефицитов, которые чаще всего проявляются акцидентальной трансформацией тимуса. На ранних этапах имеет место иммунологическая гиперреактивность, позднее развиваются супрессия и анергия. Наиболее значимую степень патологии тимуса вызывают бактериально-вирусные ассоциации. Механизм повреждений тимуса выглядит следующим образом: прямое вирусное повреждение лимфоцитов, лимфокининдуцированный процесс избыточного апоптоза и феномен аутофагии, ответственный за преждевременную жировую дистрофию клеточных элементов тимуса.

Патогенный потенциал генитальных микоплазм имеет значение не только при прогрессировании беременности, но и при искусственном ее прерывании в I триместре. Согласно опубликованному междисциплинарному консенсусу одним из показаний к обследованию и лечению при обнаружении микоплазм являются предстоящие оперативные или другие инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполювых органов [2]. Исходя из сказанного, применение антимикробных препаратов у пациенток группы риска в случае контаминации слизистых мочеполювого тракта генитальными микоплазмами является адекватной профилактикой послепероральных гнойно-септических осложнений.

Целью данного исследования явилось определение концентрации джозамицина в децидуальной оболочке и хорионе у планирующих прерывание беременности по немедицинским показаниям

женщин (срок беременности – 6–8 нед) с клиническими проявлениями кольпита и подтвержденной контаминацией слизистых оболочек мочеполювого тракта генитальными микоплазмами – *U. urealyticum* и (или) *M. hominis*.

Выбор джозамицина в качестве антимикробного препарата обоснован следующим:

1. Джозамицин характеризуется высокой природной активностью в отношении *U. urealyticum* и *M. hominis*. Минимальная подавляющая концентрация (МПК₅₀) джозамицина в отношении *U. urealyticum* – 0,03–0,12 мг/мл [5], в отношении *M. hominis* – 0,12 мг/мл [6].

2. Поскольку речь идет о прогрессирующей беременности, необходимо применение только препаратов, разрешенных во время беременности. Если впоследствии женщина изменит решение о прерывании беременности, антимикробная терапия не станет столь критичным аргументом против ее пролонгирования, как в случае применения, например, препаратов тетрациклинового ряда. Использование джозамицина при беременности регламентировано инструкцией к препарату.

! В Европейских рекомендациях по инфекциям, передаваемым половым путем, опубликованных под эгидой Европейского бюро ВОЗ [7] джозамицин рассматривается в качестве одного из препаратов выбора при лечении урогенитального хламидиоза у беременных.

В России препарат рекомендован при выявлении урогенитальных микоплазм для лечения инфекций половых путей в акушерстве (О23.5.1) и гинекологии (В96.0) [1]. Подобное исследование, проведенное нами в отношении азитромицина, зафиксировало его накопление в хорионе через 72 ч в достаточной концентрации лишь в 38% наблюдений [4]. Кроме того, азитромицин не активен в отношении *M. hominis*, что делает очевидным необходимость поиска альтернативного антимикробного препарата из группы макролидов для профилактики послепероральных гнойно-септических осложнений. При исследовании фармакокинетики джозамицина максимальная его концентрация в плазме после приема 1 г достигалась через 75–77 мин и составляла 2,74 мг/л, при приеме 400 мг – 0,33 мг/л [6]. Известно, что джозамицин хорошо проникает в органы и ткани, где его концентрация может в несколько раз превышать сывороточную. Так, после однократного приема 500 мг джозамицина в ткани небной миндалины можно

обнаружить 13,65 мг/кг препарата, что в 7,5 раза выше сывороточной концентрации. Градиент проникновения в костную ткань составляет от 83 до 39% в зависимости от структуры кости. Концентрация препарата в слюне варьирует от 0,15 мг/л после разового приема 400 мг джозамицина до 1,03 мг/л при курсовой терапии [12]. Отношение внутриклеточной концентрации джозамицина к внеклеточной для полиморфно-ядерных нейтрофилов человека в среднем составляет 15,5, что вдвое превышает подобный показатель для эритромицина [9]. Внутрилейкоцитарное накопление идет быстро, и максимальные концентрации регистрируются уже через 45 мин после приема очередной дозы.

Гестационный срок для исследования составил не менее 6 нед, поскольку в это время уже начата мощная внутрисосудистая инвазия трофобласта и продолжается дифференцировка ворсинчатого дерева плаценты. В плацентарных сосудах появляются первые типичные безъядерные эритроциты [3]. Таким образом, характеристика распределения препарата на границе хорион-децидуальная оболочка на этом сроке дает представление о степени его эмбриотропного влияния, в то же время эти данные можно экстраполировать на другие периоды беременности.

Исследование проведено в гинекологической клинике родильного дома № 1 г. Томска по протоколу, согласованному с локальным этическим комитетом при Сибирском государственном медицинском университете. Образцы хориона и децидуальной оболочки взяты во время прерывания беременности по немедицинским показаниям в срок 6–8 нед. Средний срок эмбрионального развития составил 37 дней (95% доверительный интервал – ДИ: 33–42 дня).

Клиническая группа сформирована из 13 женщин в возрасте 18–39 лет (95% ДИ: 22–30 лет), при предоперационном обследовании которых обнаружен кольпит; молекулярно-биологическое исследование зафиксировало наличие в слизистой мочеполювого тракта ДНК генитальных микоплазм – *U. urealyticum* и (или) *M. hominis*. У 6 женщин в анамнезе присутствовали данные о фоновых заболеваниях шейки матки, у 3 зафиксированы

воспалительные заболевания органов малого таза, у 1 – венерические заболевания. Хроническая экстрагенитальная патология (преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта) диагностирована у 4 человек.

В одном случае прерывалась первая беременность; остальные пациентки имели ранее от 1 до 7 беременностей, причем у 5 из них все предшествующие беременности также были прерваны посредством медицинского аборта. Среди рожавших ранее женщин у одной роды были преждевременными, в одном случае произошла интранатальная гибель плода.

В течение первых недель настоящей беременности основной симптоматикой были тянущие боли внизу живота (7 случаев) и бели (7). При объективном осмотре патологические выделения из цервикального канала и влагалища обнаружены в 100% случаев; у 9 (70%) женщин цитологически был подтвержден эндоцервицит.

Бактериоскопия во всех случаях зафиксировала более 40 нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения (не менее 10 полей); в 6 случаях в мазке присутствовали нити мицелия дрожжевых грибов и такие признаки влагалищного дисбиоза, как незавершенный фагоцитоз и кариопатология сквамозного эпителия.

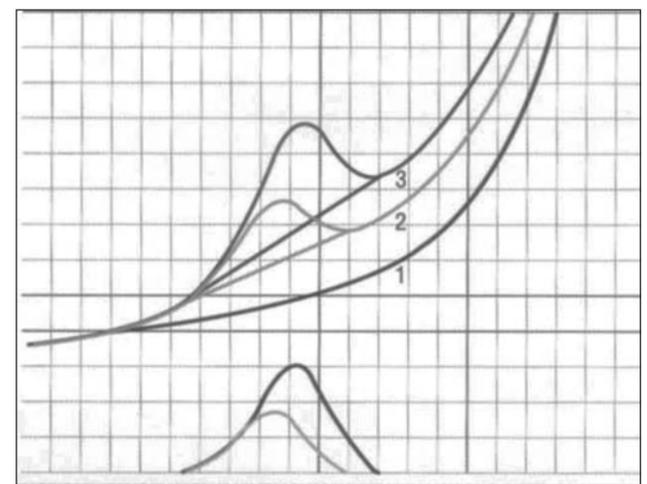


Рис. Вольтамперограммы электроокисления джозамицина в пробе хориона на твердом электроде; $w=50$ мВ/с

1 – фон: водно-спиртовая смесь; 2 – проба, содержащая джозамицин; 3 – добавка рабочего раствора джозамицина; концентрация добавки – 0,05 г/дм³; объем аликвоты – 0,02 мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) подтвердило факт прогрессирующей беременности. В одном случае выявлена гипоплазия амниотической полости, в одном – хориальной. В двух наблюдениях была изменена эхоструктура хориона; в двух других найдены ретрохориальные гематомы небольшого размера. Тонус миометрия был повышен на момент УЗИ у 6 беременных.

В исследовании не включали женщин с неразвивающейся беременностью на момент УЗИ, с выявленными возбудителями венерических заболеваний, обострением или декомпенсацией хронической патологии внутренних органов, аутоиммунными, психическими болезнями, а также сообщивших о самолечении какими-либо местными или системными препаратами.

При диагностике кольпита у беременных женщин, обратившихся в женскую консультацию для производства медицинского аборта, после полного обследования проводилась терапия в стандартном режиме. Джозамицин (Вильпрафен,

Таблица 1. Результаты вольт-амперометрического определения джозамицина в тканях хориона методом «введено-найдено» ($M \pm m$)

Анализируемая проба	Средний результат анализа пробы, мг/кг	Введено, мг/кг	Средний результат анализа пробы с добавкой, мг/кг	Найдено, мг/кг
1-я	0,15±0,05	0,1	0,264±0,08	0,114±0,034
	0,15±0,05	0,5	0,63±0,18	0,48±0,13
	0,15±0,05	1	1,23±0,37	1,05±0,3
2-я	0,37±0,1	0,1	0,54±0,16	0,16±0,05
	0,37±0,1	0,5	0,79±0,24	0,41±0,12
	0,37±0,1	1	1,3±0,39	0,92±0,28
3-я	0,23±0,07	0,1	0,38±0,11	0,16±0,05
	0,23±0,07	0,5	0,63±0,19	0,41±0,12
	0,23±0,07	1	1,15±0,35	0,93±0,28

«Астеллас Фарма», Япония) применялся по 500 мг внутрь через каждые 8 ч в течение 5 дней. Через 5 сут после контрольной бактериоскопии (во всех случаях достигнута I-II степень чистоты влагалища) проводилась операция по удалению плодного яйца. При контрольном выскабливании из полости матки эвакуировалась децидуальная оболочка. Для избирательного получения децидуальной оболочки брали соскоб со стенки матки, соответствующий локализации хориона. В течение 15-20 мин образцы хориона и децидуальной оболочки освобождались от крови и замораживались в отдельных пластиковых контейнерах, которые хранили при температуре -70° С не более 60 сут. Образцы размораживали однократно непосредственно перед исследованием.

Количество джозамицина в тканях определяли методом инверсионной вольт-амперометрии. Вольт-амперограммы регистрировали с помощью вольт-амперометрического комплекса СТА (ТУ 4215-001-20694097-98) – см. рисунок.

Основной раствор, содержащий 1,0 г/л джозамицина, готовили растворением навески субстанции джозамицина (с содержанием основного вещества не менее 99,0%) массой 0,1 г в 10,0 мл 99% этанола, рабочие растворы более низкой концентрации – разбавлением исходного раствора в дистиллированной воде по общепринятой методике.

Для количественного определения джозамицина использовалась двухэлектродная ячейка; индикаторным электродом служил твердый электрод, а электродом сравнения – насыщенный хлорсеребряный электрод. В качестве фонового электролита была выбрана спиртовая водно-органическая смесь. Электролиз проводили при потенциале 0,4 В в течение 60-120 с. Аналитический сигнал джозамицина в пробах регистрировали при потенциале 0,8±0,050 В при развертке потенциала в анодную область. Скорость изменения потенциала – 50 мВ/с.

Пробоподготовка объектов анализа осуществлялась путем спиртовой

экстракции антибиотика из пробы. Для этого к измельченной навеске пробы не менее 0,1 г добавляли 2 мл этанола, тщательно перемешивали и оставляли на 15-20 мин; при этом происходила дополнительно дегидратация белковой части пробы, после чего пробу центрифугировали в течение 10-15 мин при 8000 об/мин. Центрифугат отфильтровывали и добавляли 8 мл дистиллированной воды.

Правильность разработанных методик подтверждена сравнением с результатами применения метода «введено-найдено» (табл. 1).

Перед оценкой результатов проведена валидизация первичных образцов. При недостаточной массе исследуемого материала результаты исключались из обработки, поскольку в подобном случае велика вероятность ошибки в расчетах. Все образцы хориона соответствовали условиям эксперимента. Три образца децидуальной оболочки имели массу менее 100 мг и признаны невалидными. Данные представлены в таблице 2.

Таким образом, концентрация джозамицина в децидуальной оболочке после курсового лечения в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 5 дней во всех исследованных образцах превышала его МПК в отношении генитальных микоплазм и составила от 0,4 до 2,4 мг/кг. Это позволяет рассматривать джозамицин как надежный инструмент профилактики послеабортных гнойно-септических осложнений, ассоциированных с данной группой микроорганизмов.

Контрольное общеклиническое и ультразвуковое обследование пациенток через 1 мес после операции не выявило признаков эндометрита.

Накопление джозамицина в хорионе определялось в 100% случаев. Его концентрация составила от 0,15 до 1,8 мг/мл, что свидетельствует о возможности использования препарата при инфекционном воспалении за пределами маточно-плацентарного барьера. Данные, полученные на 13 наблюдениях, безусловно,

нуждаются в подтверждении в контролируемых клинических исследованиях. Однако вышесказанное все же позволяет сделать следующие выводы.

- В связи с высокой частотой абортов в России и структурой послеабортных осложнений тестирование на микоплазменные инфекции пациенток с кольпитом и другими нозологическими формами воспалительных заболеваний органов малого таза и антибактериальное сопровождение операции по удалению плодного яйца, несомненно, перспективны в целях снижения риска постабортного эндометрита и последующего бесплодия.

- Результаты исследования позволяют оптимизировать выбор препарата и лучше прогнозировать результат антибактериальной терапии. В частности, при применении джозамицина можно надеяться на стабильный клинический эффект при хорионите.

- Необходимы дальнейшие исследования роли урогенитальных инфекций, ассоциированных с микоплазмами, в развитии перинатальной патологии. Данные изучения иммунных механизмов реализации внутриутробной инфекции

вполне объясняют возможность различных исходов бессимптомной контаминации внутри маточной среды генитальными микоплазмами [8, 10, 11, 13], что делает необходимым пересмотр диагностической и лечебной стратегии в плане предгравидарной подготовки при беременности.

Литература

1. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии: Рекомендации. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова, Ю.И. Барашнева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 320 с.
2. Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и соавт. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007; 9 (1): 12-17.
3. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
4. Юрьев С.Ю., Евтушенко И.Д., Огородова Л.М. Определение концентрации азитромицина в хориальной ткани в первом триместре беременности // Антибиот. и химиотер. – 2004; 49 (10): 10-12.
5. Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A. Comparative activities of telithromycin, levofloxacin and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother – 2000; 44:1980-1982.
6. Bryskier A., Labro M.T. Macrolides: nouvelles perspectives thérapeutiques // Presse Med. – 1994; 23: 1762-1766.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS 2001;12 (Suppl. 3).
8. Huang S.J., Schatz F., Masch R. et al. Regulation of chemokine production in response to pro-inflammatory cytokines in first trimester decidua // Histol. Histopathol. – 2007; 22: 847-854.
9. Ishiguro M., Koda H. et al. Penetration of macrolides into human polymorphonuclear leucocytes // J. Antimicrob. Chemotherapy. – 1989; 24: 719-729.
10. Lorenz E., Hallman M., Marttila R. et al. Association between the Asp299Gly polymorphisms in the toll-like receptor 4 and premature births in the Finnish population // Pediatr. Res. – 2002; 52: 373-376.
11. Ma Y., Krikun G., Abrahams V.M. et al. Cell type-specific expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human placenta: implications in fetal infection // Reprod. Sci. – 2008; 15: 231-242.
12. Periti P., Mazzei T. et al. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics // Clinical pharmacokinetics. – 1989; 16:193-214.
13. Razin S., Yögev D., Naot Y. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas // Microbiol Mol Biol Rev. – 1998; 62: 1094-1156.

«Врач», № 5, 2009 г.

Таблица 2. Результаты вольт-амперометрического определения джозамицина в тканях ($M \pm m$)

Больная, № п/п	Концентрация джозамицина	
	хорион, мг/кг	децидуальная оболочка, мг/кг
1	0,63±0,19	0,89±0,27
2	0,58±0,17	Невалидная проба
3	0,16±0,05	0,40±0,12
4	0,25±0,08	0,71±0,21
5	0,27±0,08	Невалидная проба
6	0,65±0,20	0,87±0,26
7	0,30±0,09	0,44±0,13
8	1,80±0,54	Невалидная проба
9	0,15±0,05	0,72±0,22
10	0,15±0,05	0,58±0,17
11	0,23±0,07	1,80±0,54
12	0,37±0,11	0,92±0,28
13	0,25±0,08	2,10±0,63

Вільпрафен®
джозаміцин

Якщо інші макроліди безсилі...

Вільпрафен®
джозаміцин

Природний 16-членний макролідний антибіотик

- ✓ відмінні результати лікування
- ✓ вирішення проблеми резистентності основних патогенів
- ✓ добра переносимість
- ✓ дозволено використання у вагітних жінок

astellas
Світло, що веде до життя

Представництво Астеллас Фарма Європ Б.В.:
04050, Київ, вул. Пимоненка 13, корп. 5А, оф. 41, п/с 11.
Тел. +38 (044) 490 68 25, факс +38 (044) 490 68 26