

# Эффективность терапии хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных женщин. Результаты многоцентрового клинического исследования

М.Р.Рахматулина

ФГУ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития, Москва

## Резюме

В 14 центрах России исследовано 200 женщин, страдающих урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекцией. Из них 37 были в I, 142 – во II и 21 – в III триместре беременности. Все женщины получили 10-дневный курс Спирамицина-веро в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в сутки. Оценивали спектр симптомов и его динамику в ходе лечения и после его окончания. Положительный клинический эффект достигнут в 97% случаев. По лабораторным данным, полная эрадикация *C. Trachomatis* и *M. genitalium* обнаружена в 100% случаев. *Ureaplasma* и *M. hominis* оказались устойчивыми к лечению в 5,9% случаев.

**Ключевые слова:** урогенитальная хламидийная инфекция, генитальные микоплазмы, беременность, спирамицин.

## Efficiency of Spiramycin-vero in treatment of chlamydial and mycoplasma urogenital infection in pregnant women. Results of multicenter clinical trial

M.R.Rakhmatulina

The State Research Centre of dermatovenerology and cosmetology of Ministry of Health and social development of the Russian Federation.

## Summary

A multicenter clinical trial enrolled 200 women at the age of 20–37 years with urogenital chlamydial or mycoplasma infection at clinical 14 centers of Russia. 37 women were in the 1st, 142 in the 2nd, and 21 in the 3rd trimesters of pregnancy. Patients were administered a 10 day course of spiramycin-vero, 3 mln ME t.i.d. orally. The range of symptoms and their dynamics were evaluated in the course and at the end of treatment. Clinical recovery was achieved in 97% of all patients. Complete eradication of *C. Trachomatis* and *M. genitalium* was found in 100% of cases. *Ureaplasma* and *M. hominis* was resistant to treatment in 5,9% of cases.

**Key words:** urogenital chlamydial infection, mycoplasma genitalium, pregnancy, spiramycin.

## Сведения об авторе

Рахматулина Маргарита Рафиковна – д-р мед. наук, доц., зав. отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития РФ

В последние годы в Российской Федерации, как и во многих странах мира, наметилась тенденция к снижению заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). На этом фоне наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация наблюдается в отношении урогенитальной хламидийной инфекции. Показатели обязательной статистической отчетности по хламидиозу свидетельствуют об увеличении заболеваемости более чем в 3 раза в период с 1993 по 2009 г., при этом ее уровень на протяжении последнего десятилетия остается стабильно высоким. В Российской Федерации заболеваемость урогенитальным хламидиозом в 2009 г. составила 80,3 на 100 тыс. населения. Однако эти цифры скорее отражают неполную регистрацию заболевания, чем реальную заболеваемость по стране.

Распространенность хламидийной инфекции в популяции варьирует в зависимости от возраста, при этом наиболее высокая заболеваемость регистрируется у лиц моложе 25 лет.

По имеющимся данным, уровень заболеваемости в популяционной группе 18–25 лет на 60% выше в сравнении с другими возрастными группами. Так, заболеваемость лиц в этом возрасте в Великобритании составляет 940 на 100 тыс. населения, в Швеции – 1000 на 100 тыс., а в США – 2500 на 100 тыс. [1].

## Особенности возбудителя

Возбудитель хламидийной инфекции – *Chlamydia trachomatis* – относится к безусловно патогенным для человека микроорганизмам. Поражения мочеполовой системы у человека вызывают так называемые урогенитальные серотипы хламидий (D–K). При этом первичным и наиболее частым проявлением хламидийной урогенитальной инфекции у женщин являются цервициты. Особенность данной инфекции заключается в том, что колонизация хламидиями мочеполовой системы, как правило, не сопровождается выраженными клиническими проявлениями. Более чем у 60% женщин заболевание протекает субъективно

бессимптомно, реже отмечаются слизисто-гнойные выделения из половых путей, зуд, дизурия, болевые ощущения в области наружных половых органов и нижней части живота.

## Особенности течения

Малосимптомное и бессимптомное течение заболевания, отсутствие своевременного и адекватного лечения могут приводить к позднему обращению пациентов к врачу и развитию серьезных осложнений со стороны репродуктивной системы: у женщин – к воспалительным заболеваниям органов малого таза и, как следствие, развитию эктопической беременности, трубному бесплодию, у мужчин – к орхитам и эпидидимитам. Согласно результатам современных исследований, хламидийная инфекция выявляется у 29–32% женщин, не имеющих патологических выделений из цервикального канала, у 80–84% – со слизисто-гнойными выделениями из половых путей, у 79–87% – с наличием гипертрофической эрозии шейки матки [2, 3]. По данным В.К.Агм-

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

strong, O.V. Alien (1998 г.), при исследовании биологического материала, полученного из цервикального канала женщин с хламидийной инфекцией, у 45% обследованных выявлялись тяжелые воспалительные изменения, при этом клинические субъективные и объективные проявления у больных отсутствовали [4].

Каждый год в европейских странах эпидемиологи регистрируют около 1 млн случаев сальпингитов, из них большая часть (около 600 тыс.) – хламидийной этиологии. Примерно в 120 тыс. случаев инфекция заканчивается так называемым механическим бесплодием. При этом каждый новый эпизод хламидийного воспаления увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия в несколько раз [5].

### Осложнения

Наибольшую опасность представляет хламидийная инфекция для женщин в период беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота обнаружения *C. trachomatis* у беременных колеблется в широких пределах (от 2 до 37%), в среднем составляя 6–8% [6].

Хламидийная инфекция может приводить к прерыванию беременности, развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию плода, послеродовым воспалительным заболеваниям, неонатальными инфекциям.

В I триместре беременности наиболее частыми осложнениями хламидиоза являются угрожающий выкидыш, неразвивающаяся беременность и спонтанный аборт. Во II и III триместрах угроза прерывания беременности связана, как правило, с инфицированием амниона хламидиями, которое выявляется у 65% беременных. Кроме того, по ряду исследований пораженные хламидиями клетки обнаруживаются в просвете капилляров ворсин хориона, что указывает на возможный гематогенный путь передачи инфекции от матери к плоду. В плацентах женщин с генитальным хламидиозом происходит нарушение иммунного гомеостаза с образованием патогенных иммунных комплексов и их фиксацией на мембранных структурах плаценты, что приводит к разрушению мембран синцития и плацентарного барьера и вызывает развитие плацентарной недостаточности и повреждение фетоплацентарной системы.

В случаях инфицирования амниотических оболочек могут развиваться многоводие, специфическое поражение плаценты (плацентит), плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода [7].

### Поражения уrogenитального тракта

В последние годы проведены многочисленные исследования, посвященные изучению этиологической роли генитальных микоплазм в развитии

патологических процессов уrogenитального тракта. Генитальные микоплазмы, впервые описанные в 1898 г., относят к третьему отделу (*Tenericutes*) царства *Prokaryotae*. Отдел *Tenericutes* представлен одним классом *Mollicutes*, который объединяет микоплазмы, ахлеоплазмы, анаэроплазмы, астероплазмы, термоплазмы, спироплазмы, уреоплазмы.

Анализ распространенности генитальных микоплазм из-за отсутствия достаточно надежных и сравнимых статистических материалов весьма затруднен. Однако многочисленные работы свидетельствуют о значительном удельном весе воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, обусловленным уре- и микоплазмами, в общей структуре заболеваемости.

Организм человека может быть колонизирован по крайней мере 14 видами микоплазм, 7 из которых – *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. genitalium*,

*M. spermatophilum*, *M. primatum* и *M. penetrans* – обладают тропностью к слизистым оболочкам мочеполовой системы. При этом в настоящее время для человека доказана абсолютная патогенность лишь для *M. genitalium*. *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum*, которые на сегодняшний день рассматриваются как условно-патогенные микроорганизмы. Согласно результатам исследований, проведенных в последние годы, частота выявления генитальных микоплазм у клинически здоровых лиц составляет не более 13–18% [8–10] и значительно возрастает у больных воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. Так, у женщин с патологией шейки матки генитальные микоплазмы выявляются в 25–37% наблюдений, вагинитами – в 35–48%, хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза – в 45–64%, бесплодием – в 47–65%, циститами – в 40–75%, эндометриозом – в 45–86% [11–13].

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *Ureaplasma*, в этиологической классификации ВОЗ (2006 г.) и синдромальной классификации Centers for Disease Control and Prevention (2006 г.) эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифических уретритов, цервицитов и воспалительных заболеваний органов малого таза.

**Роль генитальных микоплазм**

Вопрос об истинной этиологической роли генитальных микоплазм в развитии патологии беременности и неонатального периода является еще более дискуссионным. Сторонники абсолютной патогенности *M. hominis* и *Ureaplasma* считают их ответственными за развитие самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, рождение детей с низкой массой тела. Так, по данным ряда исследований, при неосложненном течении беременности урогенитальные микоплазмы выявляются у 13–15% беременных, а при осложненном течении гестационного процесса частота их выявления значительно возрастает, составляя при неразвивающейся беременности 35–56%, привычном невынашивании 35–68%, угрожающем выкидыше 46–60%, плацентарной недостаточности 66–78%, угрожающих преждевременных родах 33–39%, гестозах 24–49%, преждевременном излитии околоплодных вод 24–48%, гестационном пиелонефрите 19–28%, послеродовом эндометрите 22–27%, внутриутробном инфицировании плода 17–32%, врожденных пороках развития плода 42–67%, неонатальной пневмонии 30–35% [14–16].

В проведенном в 1993 г. исследовании P.J.Sanchez установил, что частота инфицирования *Ureaplasma urealyticum* у родившихся в срок детей составляет от 18 до 55%, у недоношенных этот процент несколько выше – от 29 до 65%. В 1999 г. K.B.Chua, Y.F.Ngeow изолировали из назофарингеального отделяемого детей *Ureaplasma urealyticum* у 50,8% и *M. hominis* – у 6,6%. Общая частота передачи возбудителя от матери к новорожденному составляла 88,4% для *Ureaplasma urealyticum* и 42,1% – для *M. hominis*. Те же авторы в более позднем исследовании (2000 г.) уточнили частоту передачи для *Ureaplasma urealyticum* (88,2%) и *M. hominis* (30%). По данным D.A.Kafetis, C.L.Skevaki (2004 г.), *Ureaplasma urealyticum* выделялась у 17% детей, родившихся в нормальные сроки, и у 33% – при преждевременных родах.

**Ведение пациента**

Согласно современным подходам к ведению пациентов с урогенитальными инфекциями, основными показаниями для назначения терапии при выявлении *C. trachomatis* и *M. genitalium* являются:

1. Идентификация возбудителя ИППП (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) в

биологическом материале, полученном от пациента, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания.

2. Идентификация возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) у полового партнера.

3. Отсутствие возможности обследования на *C. trachomatis* и/или *M. genitalium* у лиц с воспалительными заболеваниями мочевого тракта.

Основными показаниями для назначения терапии при выявлении *M. hominis* или *Ureaplasma* являются:

1. Клинические и/или лабораторные проявления воспалительного процесса. При выявлении *M. hominis*, *Ureaplasma* в количестве  $>10^4$  КОЕ/мл и отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы либо рецидивирующих заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с нарушением микробиоценоза слизистых оболочек мочеполовой системы (бактериальный вагиноз, неспецифический уретрит и др.), рекомендовано динамическое наблюдение.

2. Предстоящие оперативные или инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполювых органов и выявление *M. hominis* или *Ureaplasma* в титре  $>10^4$  КОЕ/мл.

3. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.).

4. Осложненное течение настоящей беременности, предполагающее возможное инфицирование плода.

**Лекарственная терапия**

В настоящее время для лечения хламидийной инфекции и заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, применяются препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны, т.е. те препараты, которые воздействуют на синтез белка и ДНК и обладают бактериостатическим действием. Лекарственными средствами с доказанной клинической эффективностью и безопасностью применения у беременных являются препараты группы макролидов – азитромицин, спирамицин, джозамицин, а также препарат группы пенициллинов – амоксициллин, которые применяются по следующим схемам:

- азитромицин 1,0 г внутрь однократно;
- спирамицин 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней;
- джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней;
- амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.

**Спирамицин**

Спирамицин является природным антибактериальным препаратом, полученным в 1954 г. из грибка *Streptomyces ambofaciens*, и первым представителем 16-членных макролидов. Структурную основу спирамицина со-

ставляет лактонное кольцо, состоящее из 16 атомов углерода, к которому присоединены 3 углеводных остатка: флорозамин, микаминоза и микароза.

Одним из наиболее интересных свойств этого препарата является так называемый «парадокс спирамицина», заключающийся в том, что по выраженности эффекта в отношении большинства микроорганизмов спирамицин уступает эритромицину при исследовании in vitro. Однако по отношению «низкой» активности спирамицина in vitro, традиционно основанной на определении минимальной подавляющей концентрации (МПК), нельзя судить о его эффектах in vivo. Многими экспериментальными и клиническими исследованиями было доказано, что спирамицин эффективен при урогенитальных инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, проявляющими умеренную или низкую чувствительность к данному антибиотику in vitro [17, 18].

Высокая эффективность спирамицина in vivo связана с несколькими факторами. Так, препарат обладает способностью создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в тканях. При этом величина так называемого ингибирующего коэффициента, представляющего собой отношение тканевой концентрации спирамицина к МПК, является весьма высокой и обеспечивает подавление даже тех патогенов, для которых МПК данного антибиотика также высока [19].

Кроме того, спирамицин в больших количествах накапливается внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. «Облегчение» действия фагоцитарных клеток обусловлено изменением поверхности бактериальных клеток под влиянием спирамицина. Установлено также, что спирамицин благоприятно влияет на хемотаксис фагоцитов [17].

Спирамицин обладает ярко выраженным постантибиотическим эффектом, по длительности превосходящим многие другие макролиды, а также постантибиотическим суб-МПК-эффектом. В результате длительного влияния субингибирующих концентраций антибиотика может снижаться вирулентность некоторых микроорганизмов [20].

В исследовании P.V.Fernandes был продемонстрирован и иммуномодулирующий эффект спирамицина, заключающийся в супрессивном влиянии на Т-лимфоциты и основанный на способности антибиотика тормозить образование интерлейкина-2, гиперпродукция которого может играть роль в аутоиммунном поражении тканей [21]. Также было установлено, что антибактериальная активность спирамицина в 2–4 раза возрастает в присутствии сыворотки крови.

Немаловажным является тот факт, что спирамицин является антибакте-

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

риальным препаратом, разрешенным к применению на любом сроке беременности.

### Исследование эффективности

Дополнительное изучение эффективности, безопасности и переносимости применения спирамицина при урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекциях у беременных послужило целью настоящего многоцентрового клинического исследования.

### Материалы и методы

В исследование\* были включены 200 женщин в возрасте от 20 до 37 лет, из них 37 женщин находились в I триместре беременности, 142 – во II и 21 – в III.

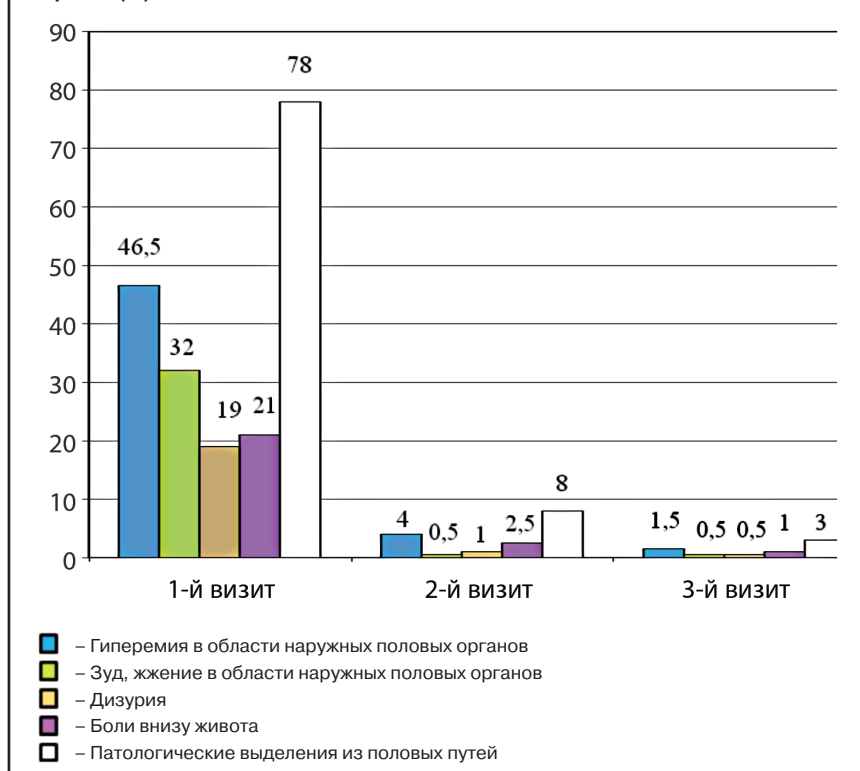
Комплекс лабораторных исследований, проводимый у всех пациенток, включал: микроскопическое исследование клинического материала из уретры, боковых и заднего сводов влагалища, цервикального канала и прямой кишки (U, C, R, V); бактериологическое исследование для идентификации *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, генитальных микоплазм (*Ureaplasma*, *M. hominis*); исследование методом полимеразной цепной реакции для идентификации *C. trachomatis* и *M. genitalium*; серологическое исследование на сифилис и ВИЧ.

Согласно результатам исследования, основными субъективными проявлениями урогенитальных инфекций у обследованных женщин являлись: патологические выделения из половых путей – у 155 (78,0%) пациенток, дизурия – у 38 (19%), зуд и/или жжение в области наружных половых органов – у 64 (32,0%), боль внизу живота – у 42 (21%). У 12 (6%) женщин жалобы со стороны мочеполовой системы отсутствовали.

При физикальном обследовании клинические признаки уретрита (гиперемия, отек слизистой оболочки наружного отверстия уретры, патологические уретральные выделения) были выявлены у 14 (7,0%) обследованных, клинические проявления вульвовагинита (гиперемия слизистой оболочки вульвы и/или влагалища, патологические вагинальные выделения) – у 132 (66,0%), клинические проявления цервицита (гиперемия, отек, рыхлость слизистой оболочки экзо- и/или эндоцервикса, патологические выделения из цервикального канала) – у 125 (62,5%) обследованных.

Все пациентки, включенные в исследование, получали терапию препаратом Спирамицин-веро, который назначался в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в сутки в течение 10 дней. При выявлении генитальных микоплазм назначение терапии проводилось с учетом показаний, указанных ранее.

Рис 1. Результаты клинического обследования пациенток до и после проведенной терапии (%).



Мониторинг клинической эффективности и переносимости препарата проводился через 10 и 30 дней после назначения терапии (визиты 2 и 3 соответственно), лабораторные исследования для установления эрадикации микроорганизмов – через 30 дней после назначения терапии.

### Результаты исследования

По результатам лабораторного исследования до назначения терапии у 73 (37%) пациенток была выявлена хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта, у 19 (10%) – *M. genitalium*, у 172 (86%) – *Ureaplasma*, у 149 (75%) пациенток – *M. hominis*. У 56% обследованных женщин патогенные и условно-патогенные микроорганизмы выявлялись в ассоциациях.

Через 10 и 30 дней после окончания терапии (2-й и 3-й визиты соответственно) была проведена оценка субъективных и объективных клинических показателей. Динамика клинических симптомов представлена на рис 1.

Согласно представленным данным, при контрольном обследовании на 2-м визите клиническая эффективность терапии была достигнута у 184 (92%) пациенток, на 3-м визите – у 194 (97%). Субъективные проявления уретрита были выявлены у 1 пациентки, вульвовагинита – у 5. Клиническая картина вульвовагинита была представлена у 3 пациенток творожистыми

вагинальными выделениями, зудом и жжением в области половых органов.

Лабораторная эффективность проведенной терапии оценивалась через 4 нед после завершения лечения. Результаты лабораторных исследований пациентов представлены на рис 2.

Согласно полученным данным, эрадикация возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) была достигнута у 100% пациенток, включенных в исследование, условно-патогенных микроорганизмов (*Ureaplasma*, *M. hominis*) – у 94,1%.

В процессе настоящего исследования также оценивалась субъективная оценка пациентками своего состояния. Согласно результатам опроса на 2-м визите, свое самочувствие как «отлично» оценили 41% обследованных женщин, «хорошо» – 58%, «плохо» – 1%; на 3-м визите эти показатели соответствовали 70, 29 и 1% от числа опрошенных.

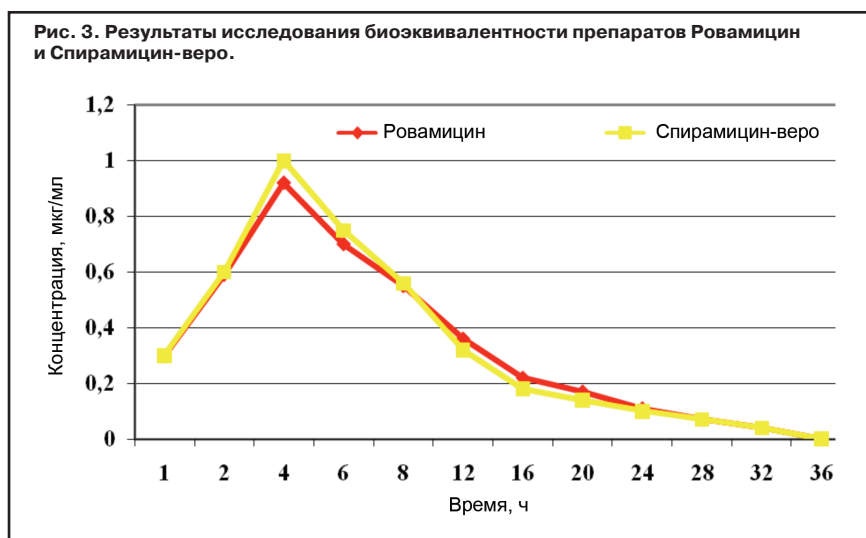
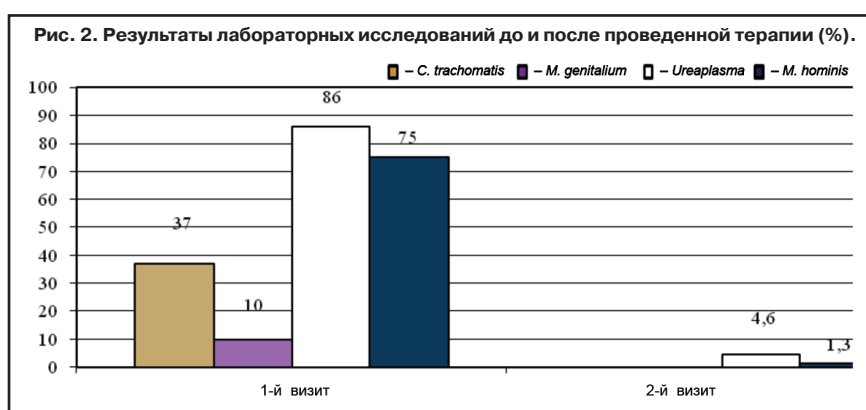
При мониторинге показателей жизненных функций клинически значимых отклонений не было выявлено ни у одной из обследованных. У 4 (2,0%) пациенток отмечалась тошнота, самопроизвольно разрешившаяся в течение суток.

Комплаентность проведенной терапии была зарегистрирована в 100% наблюдений.

В заключение необходимо отметить, что в последние годы в Россий-

\*Клинические базы исследования: ЖК №18, 31, 33, ЖК при поликлиниках №71, 77, Санкт-Петербург; МУЗ Городская больница №3, Родильный дом №3, Городская клиническая больница №7, Ижевск; Медицинский центр ООО «Дентал-клиник», Клиника Соколов, Медицинский центр «На Космонавтов», Республиканский кожно-венерологический диспансер, поликлиническое отделение №6, Казань; Кожно-венерологический диспансер, ЖК №1, Рязань.

## ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



ской Федерации неоправданно часто применяются генерические препараты, в то время как многие из них имеют значительные различия в биодоступности, биоэквивалентности и терапевтической эффективности по сравнению с оригинальными препаратами, несмотря на схожесть химического состава. Биоэквивалентность является одной из важнейших характеристик, которая определяет идентичность фармацевтически эквивалентных препаратов по основным фармакокинетическим параметрам *in vivo*. Лекарственные средства эквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного вещества. Согласно результатам ранее проведенных исследований, препарат Спирамицин-веро продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному лекарственному средству (рис. 3). При этом таблетка Спирамицин-веро покрыта оболочкой (опадрай II), которая препятствует адгезии к слизистой оболочке ротоглотки и пищевода, что способствует улучшению и облегчению процесса глотания и уменьшению раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Оболочка также защищает пациента от воздействия неприятных запаха и вкуса, присутствующих у антибактериальных препаратов.

### Выводы

В процессе исследования препарат Спирамицин-веро доказал выраженную эффективность в терапии урогенитальных инфекций, ассоциированных с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, у беременных. Клиническая эффективность терапии составила 97%, эрадикация возбудителей ИППП была достигнута у 100% обследованных женщин, эрадикация условно-патогенных микроорганизмов – у 94,1%.

Таким образом, Спирамицин-веро может быть рекомендован для терапии урогенитальных инфекций у беременных как препарат, показавший высокую эффективность, низкую частоту развития побочных эффектов и высокий уровень комплаентности.

### Литература

1. Kohl KS. Developments in the screening for *Chlamydia trachomatis*: a review. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (4): 637–58.
2. Moss TR. Human genital infections with *C. trachomatis*. Moss TR. *Darougar R.* 2001.
3. Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. М., 1990.
4. Armstrong BK, Alien OV, Brennan BA et al. Time trends in prevalence of cervical cytological abnormality in women attending a sexual-

ly transmitted diseases clinic and their relationship to trends in sexual activity and specific infections. *Br J Cancer* 1986; 4 (54): 669–75.

5. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielson D. Decreasing incidences of gonorrhoea and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease: a 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 384–91.

6. Kovacs L, Nagy E, Berdik I et al. The frequency and the role of *Chlamydia trachomatis* infection in premature labor. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 62: 47–5.

7. Буданов П.В. Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией. *Лечащий врач.* 2007; 10.

8. Elias M, Grzeško J. *Ginekol Pol* 2005; 76 (1): 28–32.

9. Salari MH. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2003; 9 (3).

10. Gupta A. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 26.

11. Карамова А.Э. Значение микоплазм в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, генетические аспекты резистентности к антибиотикам, тактика ведения больных. Дис. ... канд. мед. наук. 2003.

12. Мешков В.В. Клинико-микробиологическая характеристика воспалительного процесса нижних мочевых путей, ассоциированного с *U. urealyticum* у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.

13. Протопопова Н.В., Маряня А.Ю., Дружинина Е.Б. Особенности течения беременности и исходы родов при уреоплазменной инфекции. *Матер. 7 Рос. форума «Мать и дитя».* М., 2005.

14. Kafetzis DA, Skevaki CL, Gavrili S et al. Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (8): 1113–22.

15. Корнилова Т.Ю., Власова С.К., Чернова Н.Н. Роль инфекционного фактора в патогенезе невынашивания беременности. *Матер. 7 Рос. форума «Мать и дитя».* М., 2005.

16. Концыба Л.Н., Гурьева В.А. Особенности течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плода. *Матер. 7 Рос. форума «Мать и дитя».* М., 2005.

17. Страчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной терапии (классика и современность). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005; 7: 286–97.

18. Bergogne-Berezin E. Predicting antibiotic efficacy in respiratory tract infections. In: *The 7th International Congress for Infectious Diseases.* Hong Kong 1996: abstr. 6003.

19. Desnottes JF, Diallo N, Santonja R et al. Effect of subinhibitory concentrations of spiramycin on the adherence of Gram-positive cocci to human cells. *Drugs Und Exper Clin Res* 1987; 13: 69–73.

20. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2643–7.

21. Fernandes PB. The macrolide revival: thirty five years after erythromycin. *Antimicrob Newslet* 1987; 4: 25–44.