

Деэскалационная антибиотикотерапия хронической рецидивирующей хламидийно-микоплазменной мочеполовой инфекции

Бабюк И. А.[†], Дюдюн А. Д.[‡], Куценко И. В.[†], Цветкова П. Д.^{*},
Савенко Ю. П.[†], Жариков В. Ю.[†]

[†] Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

[‡] Днепропетровская государственная медицинская академия

^{*} Институт экспериментальной морфологии и антропологии БАН, Болгария

ДЕЭСКАЛАЦІЙНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ РЕЦИДИВУЮЧОЇ СЕЧОСТАТЕВОЇ ХЛАМІДІЙНО-МІКОПЛАЗМНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Бабюк І. О., Дюдюн А. Д., Куценко І. В.,
Цветкова П. Д., Савенко Ю. П., Жариков В. Ю.

Розглянуто актуальні питання сучасної антибіотикотерапії хронічної рецидивуючої хламідійно-микоплазменої сечостатевої інфекції. Обґрунтовано високу ефективність Гатиліну та Азиклару в деескалацийній антибіотикотерапії патогенів. Робиться позитивний висновок щодо широкого застосування даної тактики при амбулаторному лікуванні хворих на хронічну сечостатеву хламідійно-микоплазменну інфекцію.

THE DE-ESCALATION ANTIBACTERIAL THERAPY OF THE CHRONIC RECURRENT UROGENITAL CHLAMYDIA-MYCOPLASMAL INFECTION

Babiuk I. A., Dyudyun A. D., Kutsenko I. V.,
Tzvetkova P. D., Savenko Yu. P., Zharikov V. Yu.

The actual problems of antibacterial therapy of the chronic recurrent urogenital chlamydia-mycoplasmal infection are considered. The high efficacy of gatilin and aziclar in the anti-infection de-escalation antibacterial therapy is grounded. We can draw a conclusion of wide application of this tactics for out-patient treatment of the chronic recurrent urogenital chlamydia-mycoplasmal infection.

В современной венерологии по-прежнему остается актуальным вопрос качественной антибиотикотерапии рецидивирующей мочеполовой внутриклеточной инфекции. К наиболее часто диагностируемым патогенам относят хламидий. В мире хламидийной инфекцией поражено около 60 % женщин и более 50 % мужчин [1]. Следующие по частоте выявления представители микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания мочеполовых органов – мико- и уреоплазмы [8]. Человек является естественным хозяином, по крайней мере, 11 видов микоплазм, три из которых – *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* – способны вызывать поражение уrogenиталий. При этом ведущую роль в инфекционном процессе играет не столько сам факт наличия возбудителя, сколько широта и массивность его диссеминации. Особая роль

отводится вирулентности конкретного штамма микроорганизмов. Во многих случаях патогены имеют латентное течение, которое под влиянием различных стрессовых факторов может перейти в острую либо хроническую форму. Как моноинфекция, микоплазмоз встречается до 18 % случаев, в ассоциации с хламидиями – до 20 % [3]. Окончательно доказана роль микоплазм в развитии уретрита, пиелонефрита, мочекаменной болезни (*U. urealyticum*) и послеродового эндометрита (*M. hominis*).

Значительную роль в развитии осложнений играют ассоциации хламидий с микоплазмами и уреоплазмами, когда у женщин поражаются слизистые оболочки матки и труб, яичники, брюшина и т. п., а у мужчин нередко возникают уретропростатиты, простатовезикулиты и т. п. [6]. При этом клиническая картина выявляется

уже при наличии распространенных морфофункциональных изменений, репродуктивных и копулятивных расстройств.

При всём их биологическом различии, хламидии и микоплазмы объединяет внутриклеточный цикл развития микроорганизмов, что влияет на неудовлетворительные результаты традиционной антибиотикотерапии и рост случаев рецидивов заболевания. Двухфазный жизненный цикл хламидий (продолжается 40-72 часа) включает последовательную смену активно размножающихся внутриклеточных неинфекционных форм (ретикулярных телец), более чувствительных к антибиотикам, и инфекционных спороподобных элементарных телец, расположенных внеклеточно и менее к ним чувствительных. Особой характерной чертой *Chl. trachomatis* является её роль в нарушении функциональной активности иммунной системы с развитием специфической сенсибилизации и бактериальной интоксикации с последующим формированием дисбиоза. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы, селективная алергизация организма создают фон для последующей хронизации процесса, тенденции к развитию осложнений и рецидивов заболевания [2].

Независимо от длительности заболевания и наличия осложнений, именно антибиотики должны являться базисной терапией урогенитальных инфекций [8, 13].

В прошлом из-за относительно узкого отечественного ассортимента антибактериальных препаратов в венерологии (впрочем, как и других медицинских дисциплинах) господствовала доминирующая восходящая схема применения антибиотиков: если «не работали» препараты первого ряда, назначался антибиотик более мощного (второго ряда) и т. д. В условиях низкого уровня резистентности к антибактериальным препаратам, подобный эмпирический подход к их назначению клинически и экономически был оправданным. Однако, к концу 80-х гг. прошлого столетия медицина столкнулась с проблемой повсеместного роста клинически значимых микроорганизмов, устойчивых к наиболее употребляемым антибиотикам, и числа клинических неудач при их традиционном использовании [10]. Были пересмотрены разовые и суточные дозы препаратов, длительность применения. Наконец, были синтезированы антибиотики нового поколения. В изменившихся условиях особое внимание привлекли новые технологии использования данных лекарственных средств – ступенчатая и деэскалационная терапия. Внедрение принципов данной стратегии в клиническую практику позволило значительно повысить эффективность проводимой терапии и снизить рост заболеваний, передающихся пре-

имущественно половым путем.

В общем виде рациональный путь введения антибиотика характеризуется достижением плазменных концентраций препарата, достаточных для подавления патогена при отсутствии нежелательных побочных эффектов. Если для свежих форм мочеполовой инфекции достаточно традиционного восходящего лечения, то при хроническом рецидивирующем воспалительном процессе более эффективным является ступенчатая (более приемлема при стационарном лечении) и деэскалационная антибиотикотерапия.

Под ступенчатой терапией понимают двухэтапное применение антибиотиков с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения с учетом клинического состояния пациента [5]. Деэскалационный подход предполагает первоначальное назначение антибиотика широкого спектра действия, с последующей целенаправленной антибиотикотерапией препаратом более узкого спектра действия с необходимостью сокращения сроков лечения [3]. Основателями и разработчиками подобного направления в отечественной венерологии можно считать выдающихся украинских ученых М. Н. Бухаровича и И. И. Маврова [8].

По существу, деэскалация является одним из действенных компонентов современной стратегии лечения пациентов с хроническими осложненными формами внутриклеточной мочеполовой инфекции.

Среди доступных на современном фармацевтическом рынке препаратов, антибиотики последнего поколения отличаются безопасностью и высокой биодоступностью, что позволило пероральный путь введения приблизить к идеальному; при этом рациональный выбор антибактериальных средств осуществляется с учетом следующих критериев [5]:

- спектр активности, влияющий на предполагаемого возбудителя;
- эффективность при урогенитальных инфекциях, доказанная в рандомизированных клинических исследованиях;
- фармакокинетика, определяющая проникновение препарата в очаг воспаления, кратность введения и длительность курса лечения;
- противопоказания и частота нежелательных побочных эффектов;
- оптимизация использования препарата и затратная эффективность, способствующие комплаенс-эффекту.

Многочисленные клинические наблюдения отечественных и зарубежных ученых и наш опыт лечения хронической рецидивирующей хламидийно-микоплазменной мочеполовой инфекции позволяют рекомендовать больным при амбулаторном наблюдении следующую деэска-

лационную антибиотикотерапию [1, 3, 9]:

- первые 5-10 дней фторхинолоновый препарат IV поколения Гатилин (гатифлоксацин, «*Ananta medicare*») – по 400 мг однократно в сутки, ежедневно;

- затем Азиклар (klarитромицин, «*Ananta medicare*») из группы азалидов – по 500 мг 2 раза в сутки, ежедневно в течение 10-14 дней.

Выбор данных антибиотиков обусловлен тем, что внутриклеточное паразитирование хламидий, микоплазм и уреоплазм требует, с учетом циклов их жизнедеятельности, применения препаратов, способных в терапевтических дозах проникать и накапливаться внеклеточно, а также в пораженных клетках, блокируя внутриклеточный синтез белка. Эти свойства наилучшим образом проявляются у фторхинолонов (в частности, гатифлоксацина) и макролидов (klarитромицин), которые, в свою очередь, не обладают перекрестными аллергическими реакциями, редко вызывают дисбактериоз кишечника и другие побочные эффекты. Также, благодаря малотоксичности, их можно назначать пациентам с заболеваниями печени и почек.

Препарат Гатилин (гатифлоксацин, «*Ananta medicare*»), благодаря выраженной бактериостатической и бактерицидной активности, блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу-4, отвечающих за репликацию бактериальной ДНК [10]. Другим аспектом механизма действия является его способность проникать не только в ткани придаточных половых желез (концентрации, близкие к сывороточным или их превышающие), но и непосредственно в клетки органов, что особенно важно для подавления микроорганизмов с внутриклеточным размножением (например, ретикулярных телец при хламидиозе). При пероральном применении Гатилин быстро и практически полностью всасывается, достигая почти 100-процентной абсолютной биодоступности [12].

Благодаря особенностям фармакокинетики и своеобразному спектру действия, охватывающему основных типичных патогенов мочеполового тракта и атипичных возбудителей, в деэскалационной антибиотикотерапии внутриклеточной мочеполовой сочетанной инфекции макролидом первого выбора можно считать Азиклар (klarитромицин, «*Ananta medicare*») [9]. В сравнении с другими представителями данной группы антибиотиков, при минимуме побочных реакций Азиклар имеет выраженную активность в отношении хламидийной и микоплазменной инфекций. Являясь полусинтетическим 14-членным макролидом, Азиклар обладает повышенной кислотостабильностью и улучшенными антибактериальными и фармакокинетическими качествами благодаря наличию метоксигруппы в позиции 6-го лактонного кольца. Важной осо-

бенностью препарата является образование в организме активного метаболита – 14-гидрокси-klarитромицина, который дополняет антибактериальную активность. Достигая внеклеточной/внутриклеточной концентрации, примерно, 36 % к 64 %, Азиклар вызывает ингибирование биосинтеза белка, нарушение порядка чередования аминокислот при считывании генетического кода, образование неполноценных белковых молекул и гибель патогенов. Так же установлено, что данный макролид способен положительно взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Накапливаясь в иммунокомпетентных клетках, антибиотик повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов.

Результаты наших клинических исследований убедительно доказывают, что «золотым стандартом» лечения хронической хламидийно-микоплазменной мочеполовой инфекции является использование на фоне деэскалационной антибиотикотерапии (Гатилин, Азиклар, «*Ananta medicare*») нового иммуностимулирующего и противовирусного препарата Тилорон (лавомакс) [3]. Тилорон способствует эндогенной выработке всех трех классов интерферона (альфа-, бета- и гамма-) в оптимальном соотношении. В свете современных данных, интерфероны относятся к цитокинам, обладающим антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. Система интерферона сравнима с системой иммунитета, значительно опережая по времени формирование иммунного ответа, играет важную контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза за счет распознавания и элиминации чужеродной генетической информации, что делает ее одним из основных факторов врожденного иммунитета. При этом альфа- и бета- интерфероны угнетают внутриклеточное размножение хламидий, уреа-микоплазм, вирусов, защищая здоровые клетки от инфицирования. Гамма-интерферон активизирует фагоцитоз, T-лимфоциты, анти-телообразование.

Наблюдение клинического применения препарата показывает достижение нормализации показателей как системы интерферона, так и иммунной системы, что в комплексе с антибиотиками способствует элиминации патогенов и формированию стойкой резистентности макроорганизма к вирусам и внутриклеточной инфекции. Тилорон (лавомакс) назначают по 1 табл. в сутки первые два дня лечения, затем по 1 табл. через день, на курс – не менее 10 таблеток. Препарат не имеет токсичности, не накапливается, не вызывает аллергических реакций, не обладает тератогенными, мутагенными свойствами, не канцерогенен и не оказывает этиотоксичного действия.

При лечении антибактериальными препара-

тами особое внимание уделяется подавлению кандидоза и восстановлению микроэкологии половых путей. С целью профилактики указанных расстройств, с первого дня лечения всем больным мы рекомендуем Итрунгар (итраконазол, «*Ananta medicare*») – сравнительно новый синтетический противогрибковый препарат из группы триазолов, с широким спектром противогрибкового действия, по 100 мг в сутки, в течение трёх недель [11].

Довольно часто хламидийно-микоплазменная инфекция при хронизации воспалительного процесса переходит из уретрального канала на другие мочеполовые органы, вызывая морфофункциональные сдвиги. Поэтому после элиминации патогенов, с целью предупреждения осложнений и закрепления полученного терапевтического эффекта, пациентам целесообразно использовать лечение с помощью эффективных методов, в частности [5, 6, 13]:

- плазмолферез;
- низкоэнергетическое лазерное облучение;
- применение медицинского озона.

Для исключения экзогенного реинфицирова-

ЛИТЕРАТУРА

1. Арустамян К. К. Некоторые аспекты лечения урогенитального хламидиоза // Здоровье мужчины. - 2006. - №3. - С. 172-178.
2. Бабюк И. А., Цветкова П. Д. Современная концепция терапии мочеполового хламидиоза // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2004. - № 3-4. - С. 280-282.
3. Бабюк И. А., Цветкова П. Д., Дюдюк А. Д. и др. Лечение мочеполового хламидиоза, уреа/микоплазмоза и их осложненных форм: Метод. рекоменд. - Д. - К.: Нижфарм-STADA, 2011. - 24 с.
4. Бабюк И. А., Горбунцов В. В., Дюдюк А. Д. Дифференцированное использование иммунокорректоров, включая различные лекарственные формы Циклоферона, в комплексной терапии дерматозов и ИППП / Под ред. В. П. Федотова. - Днепропетровск: ДГМА, 2004. - 68 с.
5. Березняков И. Г. Ступенчатая терапия при лечении бактериальных инфекций // Новости медицины и фармации. - 2011. - № 11-12. - С.14-17.
6. Горпинченко И. И. и др. Осложненный урогенитальный хламидиоз // Здоровье мужчины. - 2002. - № 2. - С.34-37.
7. Ершов Ф. И., Нестеренко В. Г., Ловенецкий А. Н. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций: Метод. рекоменд. - М.:НИИЭМ, 2006. - 24 с.
8. Мавров И. И. Половые болезни. - К.: Укр. энцикл.; М.: АСТ-Пресс, 1994. - 480 с.
9. Серов В. Н., Тютюник В. Л. Применение кларитромицина при урогенитальной инфекции // Здоров'я України. - 2004. - № 89. - С. 59.
10. Сидоренко С. В. «Новые» фторхинолоны и резистентность к антибиотикам // Здоров'я України. - 2004. - № 89. - С. 59.
11. Федотов В. П., Горбунцов В. В. Досвід системної антимікотичної терапії інтраконазолом // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2004. - № 3-4. - С. 40-44.
12. Федотов В. П., Погребняк Л. А., Доманская Н. Ю. и др. Зиквин в лечении урогенитального хламидиоза // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2005. - № 1-2. - С. 230-232.
13. Цветков Д., Цветкова П., Бабюк И. и др. Современные подходы к лечению больных хроническим простатитом // Міжнар. вісник медицини. - 2009. - Т. 2, № 1-2. - С. 38-40.