

УДК 616.972.614:616.972-085.334-036

ЛЕЧЕНИЕ ХЛАМИДИОЗА (ПОДХОДЫ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ)

Г.И. Мавров, Г.П. Чинюв

**Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков
Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского, Симферополь**

Ключевые слова: Chlamydia trachomatis, смешанная инфекция, лечение, тетрациклины, макролиды, фторхинолоны.

Лечение больных хламидиозом основано на общих принципах комплексной и индивидуальной терапии при инфекционных болезнях. Используют средства комплексного лечения, которые необходимы конкретному больному в зависимости от локализации воспалительного процесса, характера патологических изменений, возникших в течение болезни, а также общего состояния организма. Хламидиоз — заболевание, при котором могут поражаться разные органы и ткани. Его следует рассматривать как системное заболевание и соответствующим образом подходить к этиотропной и патогенетической терапии, даже если клинические проявления ограничены локальными симптомами со стороны слизистых оболочек. Поэтому лечение хламидийной инфекции, особенно хронической, осложненной, представляет очень трудную задачу, которая под силу только специализированным лечебным учреждениям с солидной лабораторной и клинической базой. Для лечения больных хламидиозом нужны не только теоретические знания, но и клинический опыт. Надо не просто убрать хламидии из организма, но и ликвидировать последствия инфекции, провести социальную реабилитацию.

В современной медицине четко проявляется «алгоритмизация» действий врача. Наиболее оптимальные в нынешнее время методы терапии получили название стандартов. Они помогают решать экономические проблемы, связанные с оказанием медицинской помощи (в частности вопросы страховой компенсации затрат). Однако эти стандарты не должны ограничивать врача в принятии решений. Он должен иметь возможность учитывать особенности конкретного случая, свой клинический опыт при назначении лечения. Кроме того, стандарты не должны служить прикрытием неправильных действий врача, в тех ситуациях, когда он должен сам принять решение, а не слепо следовать инструкциям.

Лечение хламидийной инфекции во многих странах регламентировано соответствующими нормативными документами государственных органов здравоохранения и рекомендациями неправительственных объединений специалистов [7, 15, 32]. При разработке национальных стандартов лечения использованы рекомендации ВОЗ, США, Европейского сообщества. Предлагаемые методы лечения прошли все клинические испытания, необ-

ходимые с позиций доказательной медицины (включая рандомизированные многоцентровые исследования). Однако их применение должно учитывать национальный опыт и особенности местного фармацевтического рынка. В любом стандарте лечения фармакоэкономика является вторым по важности фактором после эффективности лечения. Высокая эффективность, доступная цена, низкая токсичность и хорошая переносимость, а также медленное развитие устойчивости возбудителя — вот свойства идеального препарата. Ни один из препаратов для лечения хламидиоза не отвечает всем этим требованиям. Но это не значит, что невозможно подобрать оптимальный препарат и схему лечения конкретному пациенту.

С учетом обсуждения и согласования, рекомендуемые средства для лечения хламидиоза и методики их применения фактически отражают информацию, которая «опаздывает» на 5—7 лет. За это время появляются новые препараты, накапливаются результаты новых клинических испытаний. В этой статье освещены отдельные вопросы применения антибактериальной химиотерапии при лечении хламидийных инфекций с учетом самых последних научных данных.

Этиотропная терапия хламидиозов имеет специфические особенности, обусловленные биологическими свойствами возбудителя. Obligатный внутриклеточный паразитизм хламидий требует применения больших доз антибиотиков и продолжительного срока лечения. При лечении хламидийной инфекции приходится сталкиваться со многими проблемами. Это высокая частота рецидивов (до 40%), наличие резистентных форм хламидий к существующим препаратам, снижение иммунитета и необходимость применения высоких доз антибиотиков. Сложности, возникающие при лечении больных хламидийной инфекцией, обусловлены следующими факторами:

- Высокая распространенность хламидиоза. По некоторым оценкам 15% всего населения инфицировано хламидиями.
- Как правило, малосимптомное течение вначале, и лишь потом наступает аднексит, простатит, эпидидимит или артрит.
- Внутриклеточный характер паразитирования хламидий со склонностью к персистенции. Пер-

систенция возможна не только в эпителиальных клетках — основных мишенях для хламидий — но и в эндотелии сосудов, в макрофагах, клетках соединительной ткани.

- Частое сочетание хламидиоза с другой инфекцией — микоплазмами, трихомонадами, условно-патогенной бактериальной флорой.

- Высокая частота экстрагенитальной патологии у больных хламидиозом, что требует тщательной диагностики и лечения.

- Необходимость тщательного подбора антибактериальных препаратов, применения высоких доз, обязательное подключение патогенетической терапии, в том числе и физических методов, стимуляция защитных сил организма.

Для этиотропного лечения хламидийной инфекции применяют антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды и фторхинолоны. Рифампицины, также проявляющие высокую антихламидийную активность, оценивают как антибиотики глубокого резерва вследствие необходимого сохранения их в запасе для лечения туберкулеза. Бета-лактамы антибиотики подавляют рост хламидий *in vitro*, однако вызывают L-подобную трансформацию и способствуют развитию персистентной инфекции. Поэтому их не рекомендуют для терапии хламидийной инфекции, за исключением отдельных случаев (например, лечение беременных, не переносящих макролиды, амоксициллином).

Тетрациклины

Тетрациклины — одни из первых антибиотиков, поскольку были открыты в середине сороковых годов прошлого столетия. В основе химического строения тетрациклинов лежит конденсированная 4-циклическая химическая структура — тетрациклин. Механизм антибактериального действия тетрациклинов идентичен для всех представителей этой группы. Они взаимодействуют с 30S субъединицами бактериальных рибосом и блокируют присоединения аминоацильной тРНК к рибосоме в области акцепторного сайта А. В результате происходит нарушение встраивания новых аминокислот в полипептидную цепь, и синтез белка в бактериальной клетке нарушается [17]. Последнее поколение тетрациклинов — это глицилциклины, содержащие 9-глициламидную группу (рис. 1).

Чтобы оказать действие при хламидийной инфекции, тетрациклины должны сначала проник-

нуть внутрь эукариотной клетки-хозяина, а затем внутрь хламидийной клетки. Внутриклеточное расположение хламидий затрудняет проникновение тетрациклинов к мишени. Этим объясняется необходимость повышенных доз при лечении этих инфекций. Тетрациклины не могут прямо проникнуть в клетку через клеточные мембраны из-за слабых липофильных свойств их молекул. Наружную мембрану хламидий они, вероятно, пересекают через Оmp-каналы порин. Это происходит благодаря тому, что тетрациклины способны образовывать хелатные комплексы с ионами металлов. Предполагается, что положительно заряженный комплекс тетрациклина с магнием проникает через наружную мембрану и накапливается в периплазматическом пространстве. Затем этот комплекс распадается, и нейтральная липофильная молекула тетрациклина проникает через билипидный слой внутренней цитоплазматической мембраны. Этот процесс энергозависимый и происходит благодаря градиенту рН [17]. В цитоплазме хламидийной клетки вновь образуется хелатный комплекс, поскольку там рН и концентрация двухвалентных ионов магния выше, чем вне бактериальной клетки. Возможно, что в виде комплекса с катионом магния тетрациклин связывается с рибосомами. Связь тетрациклина с рибосомами обратимая, чем и объясняется его бактериостатическое, а не бактерицидное действие.

В большинстве случаев тетрациклиновые антибиотики имеют низкие (благоприятные) показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении *Chlamydia trachomatis*. Хлортетрациклин, окситетрациклин — примерно 0,06 мкг/мл; метациклин — около 0,05 мкг/мл; доксициклин, миноциклин — примерно 0,03 мкг/мл [2, 34].

Из-за сочетания эффективности и дешевизны синтетические производные тетрациклина стали основным средством лечения больных урогенитальным хламидиозом. Доксициклин рекомендован в суточной дозе 0,2—0,3 г в течение 7—14 дней при неосложненных уретритах и цервицитах [6, 15, 32]. Для лечения хламидиоза применяли и другие представители тетрациклинового ряда. Лимециклин по 0,3 г два раза в сутки назначали для лечения мужчин с хламидийным уретритом и их половых партнерш. Успех лечения составил 86—90%. При сравнительном изучении тетрациклина (0,25 г, 4 раза/сут, 7 дней) и миноциклина (0,05 г, 2 раза/сут,

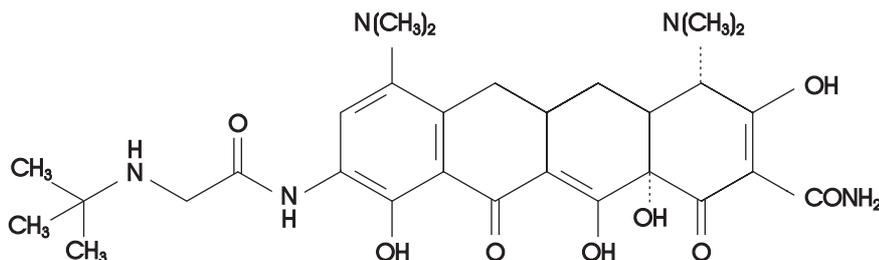


Рис. 1. Тигилциклин (9-*t*-бутилглициламидминоциклин) — представитель глицилциклинов — нового поколения тетрациклинов

7 дней) последний оказался эффективнее в два раза. И.И. Мавров (2001) приводит результаты лечения доксициклина моногидратом 67 больных урогенитальным хламидиозом. При лечении доксициклина моногидратом, по сравнению с тетрациклином и эритромицином, быстрее купировались основные клинические проявления заболевания, в большинстве случаев было достигнуто микробиологического излечения [6].

Наиболее выраженный клинический и микробиологический эффект тетрациклины дают при лечении свежих, неосложненных хламидийных уретритов и цервицитов, особенно при их остром или подостром течении, у не лечившихся ранее половых партнеров, а также при смешанных воспалительных процессах хламидийно-бактериальной этиологии. При назначении тетрациклина по 0,5 г 4 раза/сут или доксициклина по 0,1 г 2—3 раза/сут достигается концентрация в крови, превышающая минимальную ингибирующую концентрацию в отношении хламидий (табл. 1).

Резистентность к тетрациклинам следует учитывать при лечении хламидийных инфекций. В связи с общностью механизма действия и противомикробного эффекта антибиотики тетрациклиновой группы вызывают перекрестную устойчивость. Микроорганизмы, устойчивые к одному из тетрациклинов, устойчивы также к другим антибиотикам этой группы, за исключением миноциклина. Активность миноциклина и режимы дозирования при лечении хламидийной инфекции сходны с доксициклином. Однако он существенно дороже доксициклина. До настоящего времени известно 9 документированных случаев выделения хламидий, устойчивых к тетрациклину и его дериватам от больных людей. В 1990 году Jones и соавторы выделили 5 штаммов *S. trachomatis*, имеющих повышенную устойчивость к тетрациклину, доксициклину, эритромицину, сульфаметоксазолу и клиндамицину. Штаммы получены от больных, у которых лечение было неэффективным [21]. Устойчивый к тетрациклину, но чувствительный к эритромицину, азитромицину и офлоксацину штамм *S. trachoma-*

tis, был выделен во Франции в 1997 году [24]. Soman и соавторы (2000) изолировали три урогенитальных штамма *S. trachomatis*, устойчивых к доксициклину, азитромицину и офлоксацину [30].

Макролиды

Макролиды — естественные продукты вторичного метаболизма актиномицетов, основу структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, в котором атомы водорода в позициях 3 и 5 заменены аминосохарамми. Эритромицин А — первый макролид, полученный в 1952 году. Кларитромицин 6-метокси-производное эритромицина — представитель следующего поколения макролидов. Телитромицин — представитель последнего поколения макролидов — кетолидов. Кетолиды характеризуются тем, что к третьему атому углерода в лактонном кольце (позиция С-3) вместо углеводного остатка кладинозы (как у эритромицина и кларитромицина) присоединена кетонная группа. Кетолиды содержат в позиции С-11 и С-12 карбамат, который у телитромицина «продлен» за счет алкил-арильной группы. Это удлинение молекулы позволяет телитромицину дополнительно взаимодействовать с доменом II 23S рибосомальной РНК (рис. 2).

Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50S-субъединицы. Действие эритромицина и других 14-членных макролидов проявляется на ранних стадиях синтеза белка, когда антибиотик блокирует рост пептидной цепочки, вызывая преждевременную диссоциацию пептидил-тРНК и рибосомы. Антимикробное действие дополняется подавлением сборки новых больших рибосомных субъединиц, что ведет к нарушению функций рибосом в микробной клетке [16]. Механизм действия 16-членных макролидов точно не охарактеризован, однако известно, что они связываются с той же областью 50S субъединицы рибосомы, что и 14-членные макролиды, и подавляют формирование пептидных связей [37].

Таблица 1. Дозы тетрациклинов при лечении хламидийной инфекции

Субстанция	Суточная доза (максимальная)	Курс лечения, дни	Примечание
Тетрациклин (основание) Тетрациклина гидрохлорид Окситетрациклина дигидрат	2—2,5 г	10—20 и более	Плохо переносится
Метациклина гидрохлорид	1,2—1,5		
Доксициклина гидрохлорид Доксициклина моногидрат	0,2—0,3 г		При тяжелых осложненных инфекциях лучше вводить внутривенно
Миноциклин	0,2—0,3 г		

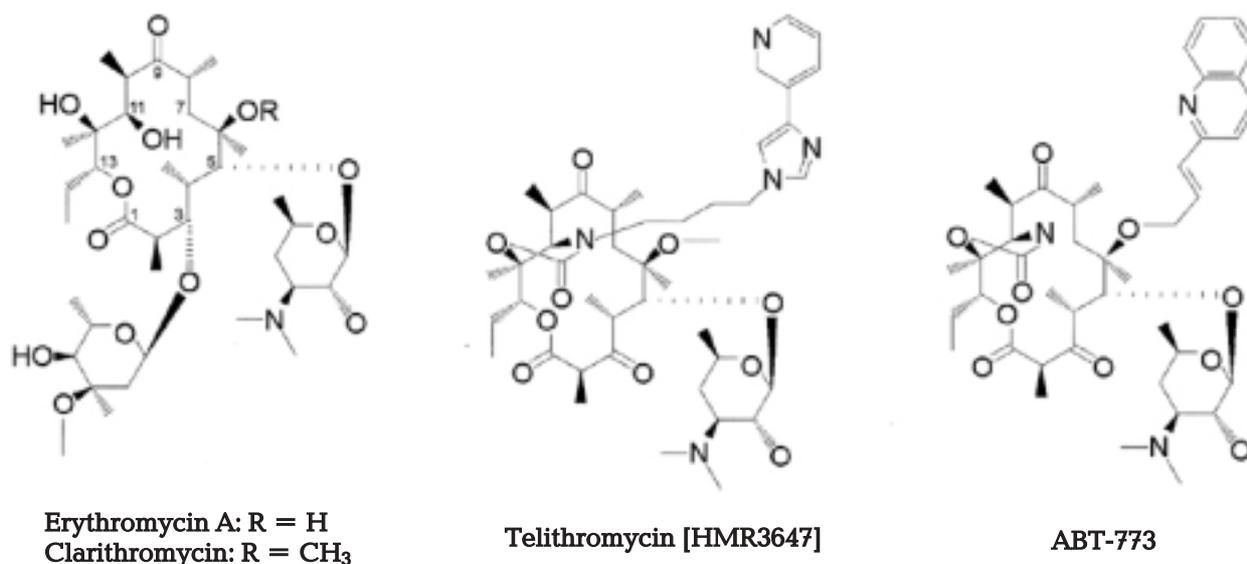


Рис. 2. Химическая структура макролидов, основу которой составляет макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 14—16 атомов углерода

В настоящее время группа макролидов насчитывает более десяти различных субстанций, которые в зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце делятся на три группы: 14-членные макролиды: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диритромицин, кларитромицин, флуритромицин; 15-членные: азитромицин; 16-членные: спирамицин, джозамицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин, тилозин, карбомицин [33].

Макролиды являются препаратами выбора при лечении детей, беременных и кормящих женщин, а также супругов, планирующих беременность. Для чувствительных штаммов *S. trachomatis* минимальная ингибирующая концентрация эритромицина составляет 0,06 мкг/мл (табл. 2).

Эритромицин длительное время применяли в качестве альтернативы тетрациклинам, однако этот препарат в рекомендованной дозе 2 г/сут 7—10 дней часто плохо переносят больные. Эритромицина стеарат в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 10 дней лучше переносимы. Клинический эффект при лечении эритромицином хламидийных уретритов и цервицитов около 80% [27]. В восьмидесятые годы прошлого столетия были получены аналоги эритромицина, обладающие мощным антибактериальным действием в сочетании с хорошей биодоступностью и переносимостью. Свойства рокситромицина, азитромицина, джозамицина, китазомицина и кларитромицина, позволяющие излечивать бактериальные инфекции относительно ма-

Таблица 2. Активность макролидов против хламидий и микоплазм *in vitro* (минимальная подавляющая концентрация), мкг/мл [33]

Субстанция	<i>S. trachomatis</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
Эритромицин	0,06	> 32	0,12—2,0
Рокситромицин	0,03	8—64 и более	0,06—1,0
Кларитромицин	0,007	8—64	0,025— 1,0
Азитромицин	0,125	2—16	0,12—1,0
Джозамицин	0,015—0,06	0,02—0,5	0,15—0,3
Мидекамицин	0,06	0,008—0,12	0,03—0,25
Спирамицин	0,5	4—32	4—16 и более

лыми дозами и короткими курсами, представили возможность говорить о новой эре в применении макролидов.

Важным этапом в этиотропном лечении хламидийных инфекций явилось применение *азитромицина* (9-деокси-9а-метил-9а-аза-9а-гомоэритромицин). Результаты микробиологических и клинических исследований показали широкий антибактериальный спектр, низкую токсичность, хорошую биодоступность и переносимость азитромицина. На начало девяностых годов этот препарат превосходил все существовавшие в то время макролиды и считается родоначальником новой группы антибиотиков, получивших название азалидов. Первые клинические испытания азитромицина при лечении урогенитальных хламидиозов подтвердили его эффективность [27]. Последующие испытания азитромицина показали, что его микробиологическая и клиническая эффективность не выше, чем у доксицилина и эритромицина в рекомендуемых дозах. Его преимущество состоит лишь в удобстве применения. Недостаток — более высокая стоимость [23].

Однократный прием 1 г азитромицина может быть эффективным при лечении свежего неосложненного хламидийного цервицита или уретрита. Средние показатели клинической излеченности мужчин с хламидийным уретритом при использовании 1 г азитромицина однократно составляют 81% [31]. Однако, по данным этих авторов, у ряда пациентов через 5 нед снова были обнаружены хламидии. Таким образом, в дозе 1 г однократно азитромицин не ликвидирует, а лишь подавляет хламидийную инфекцию. Отношение к однократным методам лечения хламидиоза неоднозначно. Часто наблюдаются клинические и микробиологические рецидивы. Большинство случаев, которые

попадают в поле зрения врача, — это хронический и осложненный хламидиоз. Однократной дозы азитромицина или какого-либо другого препарата недостаточно для стабильного эффекта. Поэтому многие авторы рекомендуют многократный прием азитромицина первый раз — 1 г, затем ежедневно по 500 мг в течение 3—6 дней, а иногда и более в зависимости от клинической формы и тяжести течения хламидиоза [4, 27] (табл. 3).

Спирамицин — антибиотик, относящийся к группе макролидов, обладает высокой активностью в отношении хламидий (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) — 0,025—2,0 мкг/мл). При лечении хламидийной инфекции спирамицин показал активность, сравнимую с доксициклином. Г.И. Мавров и Т.В. Мальцева (2001) изучали клиническую эффективность спирамицина у больных острым и хроническим генитальным хламидиозом. Под наблюдением находились 78 пациентов. При свежих неосложненных формах урогенитального хламидиоза спирамицин назначали перорально в суточной дозе 9 000 000 ЕД (по 3 000 000 ЕД 3 раза/сут) в течение 10—12 дней. Лечение хронического, в том числе и осложненного хламидиоза, проводили комплексно — спирамицин по 1 500 000 ЕД внутривенно капельно каждые 12 час; и перорально по 3 000 000 ЕД 2 раза/сут (в перерывах между инфузиями). У 5 пациентов (6,4%) отмечались побочные явления в виде тошноты и болей в желудке, которые не потребовали отмены препарата. При проведении трехкратного контроля (через 1, 2 и 3 мес) у 2 (7%) из 31 больного свежим хламидиозом вновь были обнаружены хламидии. При контрольном обследовании 47 пациентов хроническим хламидиозом у 5 из них (11%) обнаружена *S. trachomatis* [8].

Получены хорошие результаты при лечении *рокситромицином* мужчин с хламидийным уретритом.

Таблица 3. Дозы макролидов при лечении больных с хламидийной инфекцией

Субстанция	Суточная доза	Курс лечения, дни	Примечание
Эритромицин	2—2,5 г	14—21	Плохо переносится при приеме внутрь
Азитромицин	0,5—1,0 г	3—7	Принимают внутрь
Диритромицин	0,5—1,0 г	10—15	
Кларитромицин	0,5—1,0 г		
Мидекамицин	0,8 г		
Джозамицин	1,0—1,5 г		
Китазомицин	1,6—2,0 г		
Рокситромицин	0,6 г		
Спирамицин	6—9 млн МЕ		
Телитромицин	0,6—0,8 г	Проводятся испытания	

Рокситромицин (150 мг 2—3 раза/сут в течение 10 дней) эффективен при неосложненном хламидиозе [27]. Длительный прием рокситромицина предотвращает окклюзию периферических артерий у пациентов с персистентной инфекцией *S. pneumoniae* [38].

Кларитромицин является активным макролидом, который хорошо накапливается в тканях. В исследовании, проведенном в Институте дерматологии и венерологии Академии медицинских наук Украины, кларитромицин был назначен 62 больным неосложненным хламидиозом с давностью заболевания до 6 месяцев. Кларитромицин принимали перорально в качестве монотерапии по 500 мг 2 раза/сут с продолжительностью лечения 14 дней. У 4 пациентов (6,5%) отмечались побочные явления в виде тошноты и болей в желудке. Положительный клинический эффект был достигнут в 93% случаях. Микробиологический эффект — в 98% [4].

Одним из наиболее активных макролидов является *джозамицин*. Он обладает высокой активностью против *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis et genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*. Джозамицин накапливается в лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу). При воспалении проницаемость препарата в определенный очаг воспаления увеличивается. В отличие от других макролидов, джозамицин хорошо проникает как внутрь клеток, так и создает высокие сывороточные концентрации, что имеет значение при лечении системных инфекций, вызванных внутриклеточными паразитами, которые передаются половым путем (*Chlamydia*, *Treponema*) [29]. Джозамицин способен проникать внутрь фагоцитарных клеток — макрофагов, фибробластов, полиморфноядерных гранулоцитов и с ними транспортироваться в воспалительный очаг [22]. Согласно большинству исследований, джозамицин является эффективным антибиотиком для лечения хламидийных инфекций. Назначение джозамицина по 500 мг 2—3 раза/сут *per os* в течение 10—15 дней обеспечивает более чем 93% микробиологическое выздоровление и в 95% — клиническое. Совокупность полученных данных позволяет считать джозамицин оптимальным препаратом для лечения урогенитальных хламидийных инфекций [1, 3, 9, 12, 14].

Из всех макролидов джозамицин обладает наименьшим тератогенным эффектом [18]. Поэтому джозамицин рекомендован для лечения беременных, больных хламидиозом [27]. А.Д. Юцковский и соавторы (2002) назначали джозамицин беременным в сроке от 24 до 32 нед со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией. Джозамицин (вильпрофен) давали по 500 мг 2 раза/сут № 10, или по 750 мг 2 раза/сут № 7. Все наблюдаемые 47 женщин отметили хорошую переносимость терапии, при этом побочные эффекты не наблюдались. Этиологическая эффективность лечения зарегистрирована у 43 пациентов, 4 потребовалось проведение дальнейшей терапии. Таким образом, успех лечения в данном исследовании составил $91,5 \pm 4,1\%$. Учитывая сложность лечения беременных в третьем триместре и осторожность при применении больших доз,

результаты этого предварительного исследования можно считать вполне позитивными [13].

Эффективность *телитромицина* — первого представителя кетолидов — нового макролидного класса антибиотиков была изучена при хламидийной инфекции. Телитромицин показал высокую активность против *S. pneumoniae* при лечении пневмоний [20, 26].

Резистентность к макролидам имеет все большее клиническое значение. Известно три вида устойчивости бактерий к макролидам. Механизм резистентности к макролидам может быть связан с метилированием рРНК, наличием специальных эффлюксных белков и ферментативной инактивацией антибиотика [28]. Описан также вид резистентности к макролидам, связанный с мутациями рибосомальных протеинов L4 и L22 [35]. Однако клиническое значение этого вида резистентности пока не ясно.

Фторхинолоны

По химической структуре современные фторхинолоны являются производными хинолонкарбоновой кислоты. Общими структурными признаками всех фторхинолонов является оксогруппа в позиции 4, кислотная функциональная группа в позиции 3, атом фтора в позиции 6, а также по одному заместителю в 1-м и 7-м положениях. Некоторые из фторхинолонов имеют также замещения в 5-й и 8-й позициях основной структуры хинолона (рис. 3). При этом замещение в N-1 обязательно для антибактериальной активности молекулы. Оптимальным является циклопропиловый остаток, который (за исключением левофлоксацина) имеется во всех новых фторхинолонах.

Незаменимыми структурами для связывания фторхинолонов с комплексом ДНК-гираза и проникновения в бактериальную клетку являются карбоксильная группа в позиции 3 и кетогруппа в позиции 4 (см. рис. 3). Эти заместители есть у всех фторхинолонов и являются причиной образования комплексов с катионами (Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}). Замещение в C-5 основной структуры хинолона в значительной степени определяет активность молекулы в отношении грамотрицательных бактерий и хламидий, в частности антибактериальное действие фторхинолонов сводится к торможению бактериальной ДНК-гиразы (топоизомеразы II). Эти ферменты выполняют строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации. ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели.

У 10—15% больных хламидиозом макролиды (как и тетрациклины) не оказывают выраженного клинического и микробиологического действия. В таких случаях назначают фторхинолоны. Офлоксацин *in vitro* более активен против *S. trachomatis*, чем ципрофлоксацин. Однако ципрофлоксацин

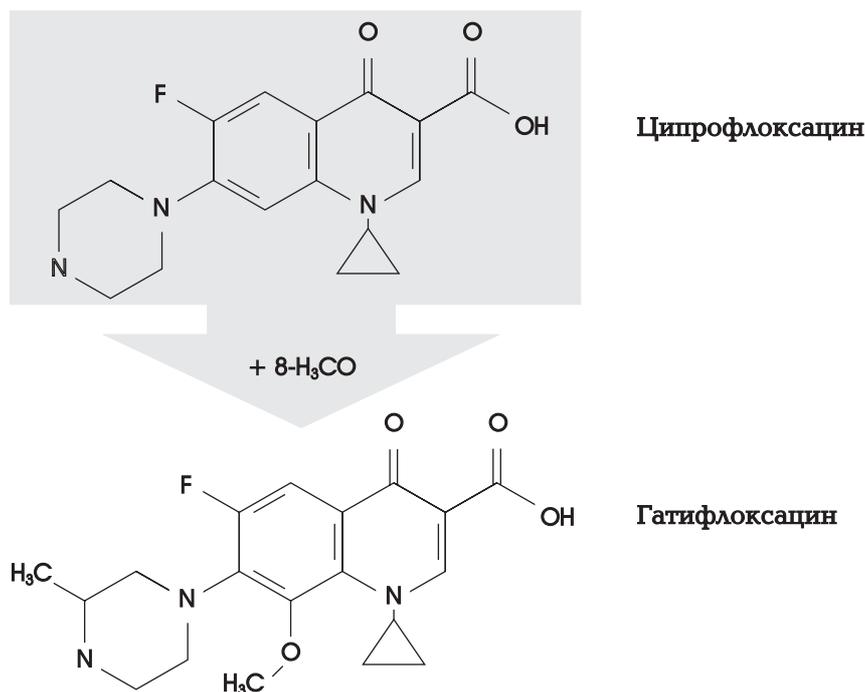


Рис. 3. Химическая структура гатифлоксацина

Добавление в структуру молекулы ципрофлоксацина метоксигруппы в положении 8 усиливает антибактериальную активность и расширяет ее спектр без увеличения риска фототоксичности

лучше проникает в очаг хронического воспаления, поскольку он накапливается в фибробластах. Офлоксацин и ципрофлоксацин являются эффективным средством лечения хламидийных уретритов, цервицитов. В США офлоксацин (300 мг 2 раза/сут) и левофлоксацин (500 мг 1 раз/сут) рекомендованы для лечения неосложненной генитальной хламидийной инфекции [15]. В Великобритании суточная доза офлоксацина составляет 400 мг [27]. Левофлоксацин также рекомендован для лечения респираторной инфекции, вызванной *S. pneumoniae* [20].

М.М. Светачев и И.Б. Юрасов (2002) назначили спарфлоксацин 52 пациенткам с восходящим воспалительным процессом мочеполовых органов — 1-й день 400 мг, со 2-го по 14-й день — 200 мг в сут; метронидазол по 0,25 г 3 раза/сут (10 дней); кларитромицин по 250 мг 2 раза в день (14 дней). Результаты лечения оценивали через один месяц после его завершения. Проведенное исследование показало более высокую эффективность терапии спарфлоксацином по сравнению с терапией офлоксацином в составе комплексной терапии урогенитальной хламидийной и смешанной инфекций, что позволило авторам рекомендовать данный препарат в практике гинекологов и венерологов, наряду с применением макролидов и метронидазола для лечения восходящей генитальной инфекции [10].

Левофлоксацин — (S)-(2)-офлоксацин — один из наиболее активных фторхинолонов по отношению к *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, а также против *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Интерес к этому препарату в насто-

ящее время возрос в связи с повышением роли устойчивых микроорганизмов в возникновении урогенитального хламидиоза.

Моксифлоксацин и гатифлоксацин — представители IV поколения фторхинолонов (см. рис. 3). В отношении *S. trachomatis* они превосходят не только эритромицин, азитромицин, доксициклин и ципрофлоксацин, но и офлоксацин. Они перспективны для лечения урогенитальных хламидийно-микоплазменных инфекций. По активности против *S. pneumoniae* моксифлоксацин и гатифлоксацин находятся на одном уровне с левофлоксацином и более активны по сравнению с ципрофлоксацином. Г.И. Мавров и Г.П. Чинов (2005) изучили эффективность гатифлоксацина («Тебрис») у 29 пациентов с хроническим урогенитальным хламидиозом. Препарат назначали на протяжении 10 дней по 400 мг внутривенно 1 раз/сут. Ближайший и отдаленный клинический эффект лечения составил 93—97%, микробиологический — 97—100%. Гатифлоксацин показал себя эффективным этиотропным средством в лечении урогенитального хламидиоза [5].

Таким образом, в последние 15 лет фторхинолоны прочно вошли в практику как средства лечения хламидиоза. Схемы применения фторхинолонов при хламидийной инфекции показаны в табл. 4.

Имеются экспериментальные подтверждения развития устойчивости к ципрофлоксацину, офлоксацину и спарфлоксацину у *Chlamydia trachomatis*. Dessus-Babus и соавторы (1998) пассировали *S. trachomatis*, серотип L2 в среде с низкими субтерапевтическими концентрациями офлоксацина (0,5 мкг/мл) и спарфлоксацина (0,015 мкг/мл) и через четыре

Таблиця 4. Дози фторхинолонов при ліченні хламідійної інфекції

Субстанція	Суточна доза	Курс лічення, дні	Примечание
Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин	0,3—0,8 г	10—15	При тяжелих ускладнених інфекціях краще вводити внутривенно
Моксифлоксацин Гатифлоксацин Спарфлоксацин	0,4 г		
Левовфлоксацин	0,5 г		

пасажу отримали мутантні штами, в 1000 раз більш стійкі до різних фторхинолонів порівняно з вихідним. При цьому чутливість до тетрацикліну та еритромицину не змінилася. У цих штамів були визначені послідовність генів гирази (*gyrA*, *gyrB*) та топоізомерази IV (*parC*, *parE*), в результаті мутації яких виникла стійкість до фторхинолонів. Обнаружена точечна мутація *gyrA*, що призводить до заміни амінокислоти серина в позиції 83 в молекулі гирази на ізолейцин [19]. В подібних умовах Takahashi і співавторам (2000) не вдалося отримати стійкості *S. trachomatis* до левофлоксацину. Автори провели тільки чотири пасажу, що могло бути недостаточним для селекції стійких мутантів [36]. Mognisseley і співавтори (2002) вивчали розвиток стійкості до фторхинолонів у *S. trachomatis* та *S. pneumoniae* *in vitro*. Було показано, що перші 10—20 пасажів не призводили до розвитку стійкості у *S. trachomatis*, тоді як після 30 пасажів резистентність до офлоксацину та ципрофлоксацину збільшилася більш ніж в 256 раз. Незважаючи на це авторам не вдалося отримати штами *S. pneumoniae*, стійкі до левофлоксацину та моксифлоксацину. Штами, стійкі до спарфлоксацину, погано росли в культурі кліток McCoу [26].

При ліченні хламідіозу можливі невдачі, коли клінічні прояви зберігаються, незважаючи на санацію організму від хламідій. Однією з причин може бути персистенція умовно-патогенних бактерій, що підтримують запальний процес. Це *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*. Багато з цих мікроорганізмів проявляють стійкість до протифламідійних антибіотиків — тетрациклінам, макролідам, фторхинолонам. Особливістю уrogenітальної хламідійної інфекції у жінок є комбінований характер інфікування з іншими збудителями інфекцій, передаваних статевим шляхом, а також участь в інфекційному процесі бактерій з нормального мікрофлори. У жінок з хронічним генітальним хламідіозом супутній мікробний пейзаж слизової vaginalіи сформований монокультурами та асоціаціями з перевагою *E. faecalis*, а також *E. coli* і дрожжеподібних грибів, ізолюваних переважно

з 2-компонентних асоціацій. Тому перед початком протифламідійного лічення при хронічних, тривалих інфекціях рекомендується призначати орнідазол («Мератин») внутривенно по 500 мг 2 рази/сут в течение 5—7 днів. Для усунення дисбактеріозу та вітамінного дисбалансу в результаті масивної антибактеріальної терапії призначається пробіотик «Лактовіт», що містить молочнокислі бактерії та оптимальні дози фолиєвої кислоти, вітаміну В₁₂. Жінкам, крім того, рекомендується призначати вагінальні таблетки «Мератин Комбі», що містять орнідазол та антибактеріальні та протифламідійні субстанції № 10 (на ніч) [2].

Контроль ліченості

Критеріями ліченості є: зникнення клінічних симптомів захворювання, елімінація збудителя. Ліченими вважаються тільки ті хворі, у яких клінічне одужання поєднується з етіологічним ліченням. Научно обґрунтовано диспансерне спостереження пацієнтів, яке проводиться в течение 6 місяців з повним клініко-лабораторним спостереженням, і через 4—6 нед (при клінічному рецидиві — раніше) після завершення лічення, далі через 2—3 міс. При оцінці клінічних показників (в залежності від локалізації перенесеного захворювання) використовують відповідні інструментальні методи дослідження (уретроскопію, кольпоскопію та інші). Лабораторне дослідження реконвалесцентів передбачає: дослідження мочі, оцінку лейкоцитарної реакції та цитологічної картини соскобів доступних слизових оболонок, виявлення хламідій в уrogenітальних органах з допомогою різних методів, переважно молекулярно-біологічних, заснованих на ампліфікації нуклеїнових кислот.

Прогноз уrogenітальних хламідійних уражень при ранньому встановленні етіологічного діагнозу, своєчасному адекватному ліченні хворих та статевих партнерів сприятливий. В випадках неадекватної терапії та висхідної хламідійної інфекції можливі хронічне перебіг запального процесу, рецидиви та розвиток ускладнень, нерідко призводять до порушення статевих функцій, безпліддю, розвитку реактивної спонділоартропатії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров В.П., Князькин И.В., Зезюлин П.Н. Клиническое применение вильпрафена (джозамицина) у пациентов с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта // Урология.— 2000.— № 6.— С. 23—24.
2. Мавров Г.И., Чинов Г.П., Никитенко И.Н. Лечение резистентных форм трихомониаза инфузиями орнидазола в сочетании с иммунной, местной и пробиотической терапией // Дерматология та венерология.— 2004.— № 4 (26).— С. 48—52.
3. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Применение джозамицина в сочетании с препаратами растительного происхождения — эхинацином и силибинином для лечения уrogenитального хламидиоза // Український журнал дерматології, венерології, косметології.— 2002.— № 1 (4).— С. 75—79.
4. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Применение макролидов в дерматовенерологии // Клин. антибиотикотерапия.— 2002.— № 5 (19).— С. 15—17.
5. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Новый антибиотик гатифлоксацин в лечении смешанных хламидийно-бактериальных инфекций // Дерматология та венерология.— 2005.— № 1 (27).— С. 71—77.
6. Мавров И.И. Оценка эффективности доксицилина моногидрата при лечении больных мочеполовым хламидиозом // Дерматология та венерология.— 2001.— № 2 (12).— С. 79—80.
7. Мавров И.И., Мавров Г.И., Калюжна Л.Д., Коляденко В.Г. та ін. Методики лікування і профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом.— Харків: ФАКТ, 2001.— 55 с.
8. Мавров Г.И., Мальцева Т.В. Досвід використання роваміцину у хворих на хронічний сечостатевий хламідіоз // Дерматология та венерология.— 2001.— № 1 (11).— С. 66—69.
9. Потекаев Н.С., Пашинян М.Г., Пашинян А.Г. и др. Вильпрафен (джозамицин) в терапии уrogenитального хламидиоза // Вестн. дерматологии и венерологии.— 2000.— № 1.— С. 48—50.
10. Светачев М.М., Юрасов И.Б. Первый опыт применения препарата «Спарфло» в терапии уrogenитальных инфекций // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2002.— № 6.— С. 62—64.
11. Страчунский Л.С., Кречинов В.А. Моксифлоксацин — фторхинолон нового поколения с широким спектром активности // Український хіміотерапевтичний журнал.— 2002.— № 2 (14).— С. 17—31.
12. Шупенко Н.М., Федорич П.В., Коган Б.Г., Струць С.В. Вильпрафен (джозамицин) в комплексном лечении уrogenитального хламидиоза // Дерматовенерология, косметология, сексопатология.— 2000.— № 2 (3).— С. 212—213.
13. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Иващков Е.А. К проблеме уrogenитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2002.— № 6.— С. 67—70.
14. Якубович А.И., Чуприн А.Е., Ракутин Д.А. Этиотропное лечение уrogenитального хламидиоза вильпрафеном // Российский журнал кожных и венерических болезней.— 2001.— № 5.— С. 65—67.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR.— 2002.— Vol. 51 (N RR-6).— P. 32—36.
16. Champney W.S., Tober C.L. Superiority of 11, 12 carbonate macrolide antibiotics as inhibitors of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells // Curr. Microbiol.— 1999.— Vol. 38.— P. 342—348.
17. Chopra I., Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance // Microbiol. Mol. Biol. Rev.— 2001.— Vol. 65.— P. 232—260.
18. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J. et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin // Acta Obstet. Gynecol. Scand.— 2000.— Vol. 79.— N 3.— P. 234—237.
19. Dessus-Babus S., Bebear C.M., Charron A. et al. Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolon-resistance-determining regions of *Chlamydia trachomatis* and characterization of quinolon-resistant mutants obtained in vitro // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— 1998.— Vol. 42.— P. 2474—2481.
20. Hammerschlag M.R., Roblin P.M., Bebear C.M. Activity of telithromycin, a new ketolide antibacterial, against atypical and intracellular respiratory tract pathogens // Journal of Antimicrobial Chemotherapy.— 2001.— Vol. 48 (Suppl. 1).— P. 25—31.
21. Jones R.B., Vanderpol B., Martin D.H. et al. Partial characterization of *C. trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics // Journal of Infectious Diseases.— 1990.— Vol. 162.— P. 1309—1313.
22. Labro M.T. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? // Clinical Microbiology Reviews.— 2000.— Vol. 13.— N 4.— P. 615—650.
23. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Transm. Dis.— 2002.— Vol. 29.— N 9.— P. 497—502.
24. Lefevre J.C., Lepargneur J.P. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France) // Sex. Transm. Dis.— 1998.— Vol. 25.— P. 350—352.
25. Miyashita N., Fukano H., Niki Y., Matsushima T. In vitro activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae* // Journal of Antimicrobial Chemotherapy.— 2001.— Vol. 48.— P. 403—405.
26. Morrissey I., Salman H., Bakker S. et al. Serial passage of *Chlamydia* spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations // Journal of Antimicrobial Chemotherapy.— 2002.— Vol. 49.— P. 757—761.
27. Ridgway G.L. Treatment of *Chlamydia trachomatis* infections. In: Proceedings of the Fourth Meeting of the European Society for Chlamydial Research (Saikku, P. ed), pub Editrice Esculapio, Bologna, Italy, 2000.— P. 387—390.
28. Ross J.I., Eady E.A., Cove J.H. et al. Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP-binding transport super-gene family // Mol. Microbiol.— 1990.— Vol. 4.— P. 1207—1214.
29. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // Biopharm. Drug Dispos.— 1998.— Vol. 19.— N 1.— P. 21—29.
30. Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure // J. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 181.— P. 1421—1427.
31. Stamm W.E., Hicks C.B., Martin D.H. et al. Azithromycin for empirical treatment of the non-gonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study // Journal of the American Medical Association.— 1995.— Vol. 274.— P. 545—549.
32. Stary A. European guidelines for management of Chlamydial infection // International Journal of STD and AIDS.— 2001.— Vol. 12 (Suppl. 3).— P. 30—34.
33. Steigbigel N.H. Macrolides and clindamycin / In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). New York, 1995.— P. 334—346.
34. Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and Cell Lines Used for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Chlamydia* spp // Antimicrob. Agents Chemother.— 2003.— Vol. 47.— P. 636—642.
35. Tait-Kamradt A., Clancy J., Cronan M. et al. MefE is necessary for the erythromycin-resistant M phenotype in *Streptococcus pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother.— 1997.— Vol. 41.— P. 2251—2255.
36. Takahashi S., Hagiwara T., Shiga S. et al. In vitro analysis of the change in resistance of *Chlamydia trachomatis* under

exposure to a sub-MIC levofloxacin for a therapeutic term // *Chemotherapy*.— 2000.— Vol. 46.— P. 402—407.

37. *Vester B., Douthwaite S.* Macrolide Resistance Conferred by Base Substitutions in 23S rRNA // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2001.— Vol. 45.— N 1.— P. 1—12.

38. *Wiesli P., Czerwenka W., Meniconi A. et al.* Roxithromycin Treatment Prevents Progression of Peripheral Arterial Occlusive Disease in *Chlamydia pneumoniae* Seropositive Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— P. 2646—2652.

ЛІКУВАННЯ ХЛАМІДІОЗУ (ПІДХОДИ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ)

Г.І. Мавров, Г.П. Чінов

Висвітлено окремі питання антибактеріальної хіміотерапії інфекцій, спричинених *Chlamydia trachomatis* і *Chlamydoxyla pneumoniae*, антибіотиками із групи тетрациклінів, макролідів та фторхінолонів. Наведені методи лікування і критерії виживності хламідіозу та змішаних хламідійно-бактеріальних інфекцій.

TREATMENT OF CHLAMYDIA INFECTION (APPROACHES TO ANTIBACTERIAL THERAPY)

G.I. Mavrov, G.P. Chinov

Some separate issues of antibacterial chemotherapy of *Chlamydia trachomatis* infection are covered in this article in view of the global literature, international standards and own researches. Three basic groups of antibacterials - tetracyclines, macrolids, and fluoroquinolons are characterised. The techniques of treatment of *Chlamydia* and concomitant infections and criteria of treatment success are given.