

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ, МИКОПЛАЗМОЗОМ И УРЕАПЛАЗМОЗОМ

Авторы: Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Современные условия протекания заболеваний, передающихся преимущественно половым путем (ЗППП), остаются одной из наиболее острых проблем в практике уролога. Опираясь на данные мировой статистики, можно наблюдать значительное возрастание удельного веса микст-инфекций ЗППП, достигающих в ряде регионов 20%, и в нашей практике наблюдается аналогичная ситуация.

На сегодняшний день отмечается значительное уменьшение встречаемости гонореи и сифилиса с повышением удельного веса TORCH-инфекций и распространенности трихомонадной инфекции. Смешанные формы половых инфекций, включающие внутриклеточные (хламидии) и внеклеточные (уреаплазмы, микоплазмы, гарднереллы) микроорганизмы, в ассоциациях с другими половыми инфекциями (трихомониаз, лептотрихоз) представляют в настоящее время наибольший интерес [4].

Факторами, способствующими развитию заболевания, являются: миграция населения, последствия «сексуальной революции», переохлаждение, хронические соматические и эндокринные заболевания, злоупотребление спиртными напитками, хронический стресс, длительное переутомление, проживание в регионе с неблагоприятной экологической обстановкой, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования. Морфологическим субстратом поражения организма ЗППП является развитие воспалительных изменений в уретре, осложненное распространением инфекционного процесса в структуры простатовезикулярного комплекса, верхние мочевые пути, кишечник.

К так называемым негонококковым уретритам относят инфекционные: вызванные условно-патогенной микрофлорой; специфические – хламидийный, трихомонадный, уреа- и микоплазменный, гарднереллезный, микотический, туберкулезный, их миксты; вирусные.

К неинфекционным относят аллергический, травматический, застойный (конгестивный). Гонококковый уретрит является классическим специфическим поражением уретры, с типичной клиникой и высоким уровнем осложнений, встречаясь, по статистике, не более чем у 7-10% из всех случаев развития уретрита.

! Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 250 млн новых эпизодов заражения ЗППП. Считается, что лидирующую позицию в настоящее время занимает урогенитальный хламидиоз, составляя около 100 млн случаев заражения в год. По некоторым данным, каждые 15 из 100 молодых людей репродуктивного возраста заражены хламидиями [3].

Актуальность проблемы состоит в чрезвычайно большой распространенности указанных ЗППП, чему способствуют имеющиеся изменения в сексуальном поведении современных людей: раннее вступление в половую жизнь, частая смена партнеров, игнорирование мер половой гигиены и профилактики половых инфекций, применение оральных контрацептивов, снижающих опасность за возникновение беременности, высокая мобильность населения и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов. Скрытое течение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), быстрая хронизация на фоне полного отсутствия типичных симптомов приводят к запоздалому обращению к врачу либо к случайному установлению диагноза [1].

Особенности этиопатогенеза микст-инфекций ЗППП

К сожалению, широко применяемые в практике стандарты Европейской ассоциации урологов (EAU) не дают ответов на многие актуальные вопросы. Так, проблема терапии трихомонадной инфекции, необычайно острая в силу значительной эпидемиологии и различных взглядов на тактику, не позволяет корректно осуществлять ее из-за низкой чувствительности к метронидазолу и его производным. Также отсутствуют указания относительно эффективных схем лечения микст-инфекций, не рассматриваются аспекты физиотерапевтического лечения осложнений ЗППП, не существует четких установок на возможную идентификацию внутриклеточных возбудителей в трихомонадных клетках, не указывается на низкий уровень идентификации трихомонад методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который находится во всех мировых стандартах, и т. д.

Хламидии – это облигатные внутриклеточные бактерии размером 250-300 нм, имеющие РНК, ДНК, клеточную стенку и рибосомы, сходные с рибосомами грамотрицательных бактерий. Хламидия является внутриклеточным грамотрицательным патогеном, для которого характерен двухфазный жизненный цикл в форме активных внутриклеточных и неактивных внеклеточных телец (ретикулярные и элементарные тельца соответственно). Инфицирование происходит при контакте неактивных элементарных телец с эпителием мочеполовой системы (МПС), трансформацией в течение 8 часов в ретикулярную форму, способную к размножению, чувствительную к антибиотикам. Инфекционные спороподобные элементарные тельца, расположенные внеклеточно, не чувствительны к антибиотикам. Цикл развития хламидии продолжается 40-72 часа.

Патогенез урогенитального хламидиоза включает несколько основных этапов. Первый этап инфекционного процесса представляет собой адсорбцию элементарного тельца хламидии на мембране чувствительной клетки хозяина. Проникновение хламидий происходит путем эндоцитоза. При инвагинации участка плазмолеммы с адсорбированным элементарным тельцем в цитоплазму образуется фагоцитарная вакуоль. Эта фаза занимает 7-10 часов. Затем на протяжении 6-8 часов происходит реорганизация элементарного тельца в вегетативную форму – ретикулярное тельце, способное к росту и делению. Вновь образовавшиеся микроорганизмы существуют в клетке хозяина изолированно внутри особой вакуоли – это так называемые хламидийные включения (тельца Гальберштедтера – Провачека) в виде внутриклеточных колоний, содержащих от 100 до 500 элементарных телец [4].

В отличие от хламидий, микоплазмы являются возбудителем, занимающим промежуточное положение между одноклеточными и многоклеточными микроорганизмами. Среди нескольких десятков видов микоплазм опасными для человека считаются несколько видов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) [3]. Их природная уникальность позволила американскому ученому Дж.К. Вентеру воспроизвести первый в мире искусственный организм, способный к воспроизводству, под названием *Cynthia*, а штамм – Микоплазма лабораторная. 21 мая 2010 г. Вентер заявил о создании им указанной искусственной клетки, которая содержит в своем геноме наиболее близкий к минимально возможному набор из 382 генов. В настоящее время этот синтез хромосомы бактерии считается высшим достижением в области создания искусственного генома.

Не имея специфической клинической картины, микоплазменная инфекция требует обязательного лечения, в связи с высоким риском рецидивов и осложнений со стороны урогенитальной сферы и фертильности у лиц обоих полов. К сожалению, высокий уровень микст-инфекций с микоплазмой часто не способствует быстрому выздоровлению, поэтому наряду со стандартной терапией при остром процессе (препараты основной группы:

азитромицин 1,0 г однократно, затем 250 мг в сутки на протяжении 4 дней или доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза – 7 дней) зачастую необходимы альтернативные схемы лечения (офлоксацин 200/400 мг дважды в течение 7 дней; левофлоксацин 500 мг/сут – 7 дней; кларитромицин 500 мг 2 раза – 7 дней; джозамицин 500 мг 3 раза – 10 дней; рокситромицин 150 мг 2 раза – 7 дней), рассчитанные на более длительный прием.

Часто клиника заболевания усугубляется ассоциацией хламидиоза с мико- и уреоплазмами. *Ureaplasma urealyticum* является причиной 30-40% уретритов и 10-15% хронических простатитов у мужчин [4]. Микоплазмы часто «колонируют» слизистые оболочки половых органов, не вызывая выраженной воспалительной реакции.

! В настоящее время доказано, что уреоплазмы не являются условно-патогенными - микроорганизмами. Они являются возбудителями воспалительных заболеваний половой сферы.

Отличительными особенностями уреоплазм являются: рост в безклеточной среде; формирование колоний типа «яичницы-глазуньи»; размер самых маленьких жизнеспособных форм – около 200-300 нм; сферическая форма (иногда форма груши); клеточная стенка отсутствует, но имеется трехслойная мембрана; наличие ДНК и РНК; подавление их роста происходит антибиотиками широкого спектра действия.

Патогенез урогенитальных мико- и уреоплазмозов сходен, но до конца не выяснен. Возможным механизмом взаимодействия мико- и уреоплазм может быть персистенция этих микроорганизмов на клеточной мембране, однако пока не установлено, являются ли они мембранными паразитами или проникают в цитоплазму. Механизм адгезии их пока недостаточно ясен [2]. Если уреоплазма прикрепляется к эпителию уретры, такая связь является очень прочной и не нарушается под действием потока мочи. Общим фактором в патогенезе этих заболеваний является то, что они вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, в том числе супрессоров, избыточное образование антител и аутоантител, которые, в свою очередь, при длительном инфицировании формируют иммунопатологические механизмы патогенеза и обуславливают недостаточную эффективность антибактериальной терапии заболевания. К особенностям течения этих заболеваний относят отсутствие каких-либо специфических проявлений и классической клинической симптоматики [3].

Методы лабораторной диагностики их разнообразны. Наиболее удобный из методов – ПЦР, более точный и дорогостоящий – культуральный анализ. Другие методы (прямая иммунофлюоресценция, иммунохроматография, иммуноферментный анализ) в настоящее время используются менее часто.

Особенности лечения

Оптимальная терапия ЗППП (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз) должна соответствовать следующим требованиям.

1. Антибактериальное средство должно обладать максимально высокой степенью проникновения внутрь клетки, обеспечивая бактерицидную концентрацию именно в том месте, где находятся восприимчивые к антибиотику формы микроорганизмов. С учетом этих требований основными препаратами для лечения хламидиоза являются препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны.
2. Продолжительность антибактериальной терапии не должна быть меньше трех жизненных циклов микроорганизма. Меньшая продолжительность приема антибиотиков не будет достаточной для санации тканей с учетом двухфазного цикла жизни

микроорганизма, большая продолжительность – повышает риск развития кандидоза, дисбактериоза, токсических и аллергических реакций, способствует усугублению иммуносупрессии, поддерживающей хронизацию процесса и персистенцию возбудителя.

3. В зависимости от клинической формы, локализации поражений и остроты процесса используют следующие методы повышения эффективности антибактериальной терапии: изменение путей введения и лекарственной формы препарата; назначение средств, повышающих проницаемость клеточных и тканевых барьеров и усиливающих проникновение препарата в очаг.

Одним из важнейших факторов лечения является воздействие на иммунную систему иммунокорректоров. Успешность терапии хламидиоза зависит также от выявления и одновременного лечения сопутствующих урогенитальных инфекций (трихомониаза, гарднереллеза, кандидоза и др.), обследования и обязательного одновременного лечения всех половых партнеров. Критерием эффективности лечения является разрешение клинических симптомов болезни и элиминация микроорганизмов из организма. Контроль излеченности (тесты в виде ПЦР или культурального исследования) проводят не ранее чем через 4 недели после окончания приема антибиотиков.

При трактовке любых цитологических результатов анализов следует понимать, что выявление признаков хламидийной инфекции в цилиндрическом эпителии может быть только косвенным путем по установлению так называемых «хламидийных включений», и искать цитологическим методом какие-либо нежизнеспособные или жизнеспособные формы в данном случае не имеет смысла. Средние сроки элиминации фрагментов хламидийной РНК из клеток – 4-6 недель. Опираясь на диагностическую и прогностическую ценность снижения титра хламидийных антител можно только ориентируясь на динамику исчезновения иммуноглобулина М, а также уменьшения уровня иммуноглобулина G в 2-4 раза. В некоторых случаях «иммунная память» о ранее перенесенном хламидиозе, проявляющаяся высокими титрами антихламидийного иммуноглобулина G, может сохраняться длительное время и не требует лечения [4].

Клиническая картина хронической смешанной половой инфекции характеризуется большим процентом случаев латентного течения. Такой процесс часто остается нераспознанным, запоздалое лечение – малоэффективным, несмотря на увеличение количества антибактериальных препаратов, претендующих на роль наиболее эффективного средства в терапии хламидийной инфекции. В мировой практике терапии внутриклеточных инфекций фторхинолоны занимают ведущую позицию, а с учетом комплаентности наибольшей популярностью пользуются препараты с однократным приемом (левофлоксацин, моксифлоксацин).

В последнее время левофлоксацин занимает лидирующую позицию. Его эффективности посвящено несколько научных работ по терапии хронических воспалительных заболеваний половой сферы у мужчин [5, 6]. Одним из представителей группы является левофлоксацин производства компании STADA под названием Левостад.

По химической структуре Левостад является фторхинолоном III поколения. В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метилпиперазинильная, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения, и оксазиновое кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий и удлинение периода полувыведения. Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей бактерицидной активностью, чем офлоксацин.

Фармакокинетика. После приема внутрь происходит быстрое и практически полное всасывание левофлоксацина. Максимальные концентрации в плазме обычно сохраняются в период от одного до двух часов после введения. Абсолютная биодоступность левофлоксацина составляет около 99%, что соответствует полному всасыванию препарата при приеме внутрь. Связывание с белками крови составляет 24-38% и не зависит от его концентрации. В плазме и моче левофлоксацин обладает стереохимической стабильностью и не подвергается метаболическому инвертированию в правовращающий изомер – D-офлоксацин. Левофлоксацин подвергается незначительному метаболизму в организме человека и в основном выводится с мочой в неизмененном виде. После приема внутрь в течение 48 ч около 87% дозы выводится с мочой в неизмененном виде и менее 4% – в течение 72 ч с калом. Менее 5% дозы выводится с мочой в виде его единственных идентифицированных в организме дезметиловых и N-оксидных метаболитов. Период полувыведения левофлоксацина из плазмы составляет от 6 до 8 ч после однократного приема внутрь. Длительный T_{1/2} позволяет назначать левофлоксацин один раз в день, что значительно повышает комплаентность.

Механизм действия. Механизм действия левофлоксацина, как и других фторхинолонов, связан с ингибированием активности двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, отвечающих за пространственные изменения в молекуле бактериальной ДНК, которые необходимы для нормальной репликации. Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. В связи с этим выделяют первичную и вторичную мишень действия препарата.

Спектр активности препарата. Левофлоксацин обладает широким спектром активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Левофлоксацин в большинстве случаев действует бактерицидно в концентрациях, равных или немного превышающих МПК возбудителя. Левофлоксацин активен против большинства штаммов следующих видов патогенов: грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*); грамотрицательные микроорганизмы (*Streptococcus agalactiae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*); внутриклеточные («атипичные») возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*).

Режимы дозирования. Стандартными являются дозы препарата левофлоксацина в 500 мг, принимаемые внутрь каждые 24 часа.

Преимущества и свойства левофлоксацина: высокая клиническая эффективность; широкие показания к применению; устойчивость молекулы к трансформации в организме; достаточно хорошая переносимость; отсутствие взаимодействия с препаратами других фармакологических групп; наличие двух лекарственных форм – пероральной и инъекционной.

Препарат выявляет более высокую активность в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» внутриклеточных и внеклеточных патогенов – хламидий и микоплазм.

Результаты исследования

В клинике ГУ «Институт урологии НАМН Украины» под наблюдением находились 68 больных с урогенитальным хламидиозом в виде моноинфекции и в виде его сочетания

с уреоплазмозом или микоплазмозом в возрасте от 19 до 37 лет. Все пациенты были поделены на две группы: I группа (n=32) – пациенты с хламидийной моноинфекцией, II группа (n=36) – пациенты с микст-инфекцией.

Лабораторная диагностика проводилась методом ПЦР (все инфекции) и культурального исследования (мико- и уреоплазмы) из сред организма (содержимое уретры, секрет предстательной железы, моча).

Всем пациентам был назначен Левостад в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 20 дней. Кроме Левостада в комплексное лечение больным с целью коррекции иммунного статуса назначали иммуномодулятор (тилорон 10 таблеток по стандартной схеме 125 мг/сут), индивидуально подобранное физиотерапевтическое и симптоматическое лечение (витапрост-форте, цефекон, тамсулоstad и др.).

При контрольном обследовании больных было установлено, что уровень эрадикации возбудителя у лиц I клинической группы был выше, чем у лиц II группы. Клиническое выздоровление отмечено у 29 (90,6%) из 32 больных; достоверное улучшение – у 2 (6,3%); без перемен – у 1 (3,1%). При наличии микст-инфекций – соответственно у 28 (77,8%), 6 (16,7%) и 2 (5,5%) из 36 пациентов. Как видно из приведенных данных, результаты лечения хламидийно-уреоплазменно-микоплазменной инфекции с использованием комплексной терапии с применением препарата Левостад наглядно демонстрируют ее эффективность. При наличии как моно-, так и микст-инфекции после одного курса комплексного лечения положительный клинический эффект был достигнут в большинстве случаев (выздоровление – у 96,9% пациентов с моноинфекцией и у 94,5% пациентов с микст-инфекцией).

При контрольных ПЦР-тестах через 30 дней после окончания терапии было выявлено, что в результате лечения больных хламидийной моноинфекцией выздоровление наступило у 31 (96,9%) из 32 больных, а возбудитель выявлен у 1 (3,1%) пациента. При наличии микст-инфекции установлены следующие результаты по методу ПЦР: выздоровление у 33 (91,6%) из 36 больных; без изменений – у 3 (9,4%).

В течение всего курса лечения препарат Левостад отличался хорошей переносимостью. У 3 из 68 (4,4%) пациентов были установлены незначительные побочные явления в виде головокружения, головной боли, не требующие какой-либо дополнительной коррекции.

Выводы

1. Результаты клинических исследований комплексной терапии с применением Левостада показали достаточно высокую эффективность при лечении больных как моноинфекцией, так и смешанной хламидийно-уреоплазменно-микоплазменной инфекцией (96,9 и 91,6% соответственно) после проведения курса терапии.
2. Левостад в комплексном лечении хорошо переносится пациентами. Только у 4,4% больных отмечались незначительные побочные явления.

Литература

1. Зайцев В.І., Федорук О.С., Ілюк І.І. Комбінована урогенітальна інфекція та особливості її лікування // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. – 2018. – № 3 (30). – С. 18-23.
2. Бурка О.А. Mycoplasma genitalium: що нового // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. – 2018. – № 3 (30). – С. 33-35.
3. Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Ластовецька Л.Д. Роль микст-інфекції в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. – 2018. – № 3 (30). – С. 42-47.

4. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика лечение, профилактика. – К., 2006. – 522 с.
 5. Гурженко Ю.Н. Опыт использования препарата Леволет (левофлоксацин) у больных хроническим неспецифическим простатитом // Здоровье мужчины. – 2010. – № 1 (32). – С. 88-95.
 6. Гурженко Ю.Н., Шуляк А.В., Спиридоненко В.В. Эффективность терапии больных урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреаплазмозом с применением препарата Леволет // Здоровье мужчины. – 2010. – № 2 (33). – С. 243-248.
- Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія» №3 (14), листопад-грудень 2018 р.