

УРОЛОГИЯ

УДК615+616-078+616.65-002

В. Е. Смелов, А.И. Горелов

С-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ХЛАМИДИЙНЫМ ПРОСТАТИТОМ

Chlamydia trachomatis(Ct) — наиболее распространенная во всем мире инфекция, передающаяся половым путем [1]. Хламидийная инфекция, асимптоматичная в начале заболевания, в дальнейшем оказывается причиной воспалительных заболеваний мочеполовых органов у более половины пациентов. Таким образом, *C. trachomatis* — один из этиологических микроорганизмов при хроническом простатите (ХП) [2-4].

В настоящее время для лечения хламидийных инфекций рекомендованы доксициклин и азитромицин как антибиотики первого ряда, а фторхинолоны офлоксацин или левофлоксацин в качестве альтернативных препаратов. При этом лечение включает назначение курса антибактериальных препаратов на протяжении 1-7 дней [1]. Фторхинолоны также рекомендованы в терапии ХП вследствие их широкого антибактериального спектра и фармакинетических свойств, но в этом случае рекомендуемая продолжительность их приема варьирует от 2 до 12 недель [2-5].

На сегодняшний день нет противохламидийной вакцины, следовательно, в лечении воспалительных заболеваний, вызванных Ct, чрезвычайно важен выбор наиболее эффективного антибактериального препарата [6]. Это особенно справедливо в случаях, когда диагностируется ХП и рекомендован длительный прием антибиотиков. Уже появились первые документально подтвержденные случаи антибактериальной устойчивости хламидий *in vitro* и клинических неудач, связанных с этим. Антибактериальная чувствительность Ct в присутствии различных антибиотиков *in vivo* варьирует [6-12], более того, после серий культуральных посевов выделялись мутировавшие, устойчивые к фторхинолонам, хламидийные микроорганизмы [13-15].

В связи с недостатком данных по выживаемости Ct в присутствии фторхинолонов у пациентов с ХП нами была исследована *in vitro* антихламидийная активность четырех наиболее рекомендуемых в терапии ХП фторхинолонов у инфицированных Ct пациентов с ХП, ранее не получавших антибактериальное лечение.

Материал и методы исследования. В исследование, проведенное с февраля 1998 г. по май 2002 г., были включены 304 мужчины в возрасте от 19 до 54 лет, страдавших от симптомов ХП

более трех месяцев. Клинические изоляты были получены от пациентов в амбулаторных условиях на базе двух центров (Городского центра спортивной медицины и 285-й поликлиники ВМФ). В исследование были включены пациенты, утверждавшие, что у них один постоянный половой партнер на протяжении шести и более (9,8+3,1) месяцев; причем Ст определялась при культуральных посевах как в уретральном отделяемом, так и соке предстательной железы.

У всех больных тщательно собран анамнез и выполнен осмотр, с обязательным пальцевым исследованием предстательной железы. Всем пациентам кроме бактериологического обследования выполнены: 3-с,таканная проба мочи по Meares и Stamey [16], световая микроскопия и цитологическое исследование секрета простаты, трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы на аппарате Siemens (Германия). Доказано отсутствие других патогенных микроорганизмов у всех обследуемых.

Клинические изоляты уретры (уретральные соскобы) и секрета предстательной железы (во время 3-с,таканной пробы мочи) забирались при помощи уретральных щеток Accelon®Multi (Medscan Medical AB, Швеция). Диагностика возбудителя из уретры и секрета предстательной железы проводилась культуральным методом по стандартной методике с использованием линий клеток McCoу, обработанных циклогексамидом, из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург).

Для визуализации хламидийных включений и их подсчета при увеличении 90 x 10 с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮМАМ (ЛЮМО, Россия) использовались меченные флюоресцеином видоспецифические моноклональные антитела (ХлаМоноСкрин, NearMedic, Россия).

Выделенные у пациентов штаммы хламидий культивировались при добавлении антибиотиков: ципрофлоксацина (KRKA, Словения), офлоксацина (Hoechst AG, Германия), пефлокса-цина (LEK, Словения) и ломефлоксацина (Searle, США). Растворы антибиотиков готовились в соответствии с инструкциями производителей. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) каждого антибиотика указаны в таблице.

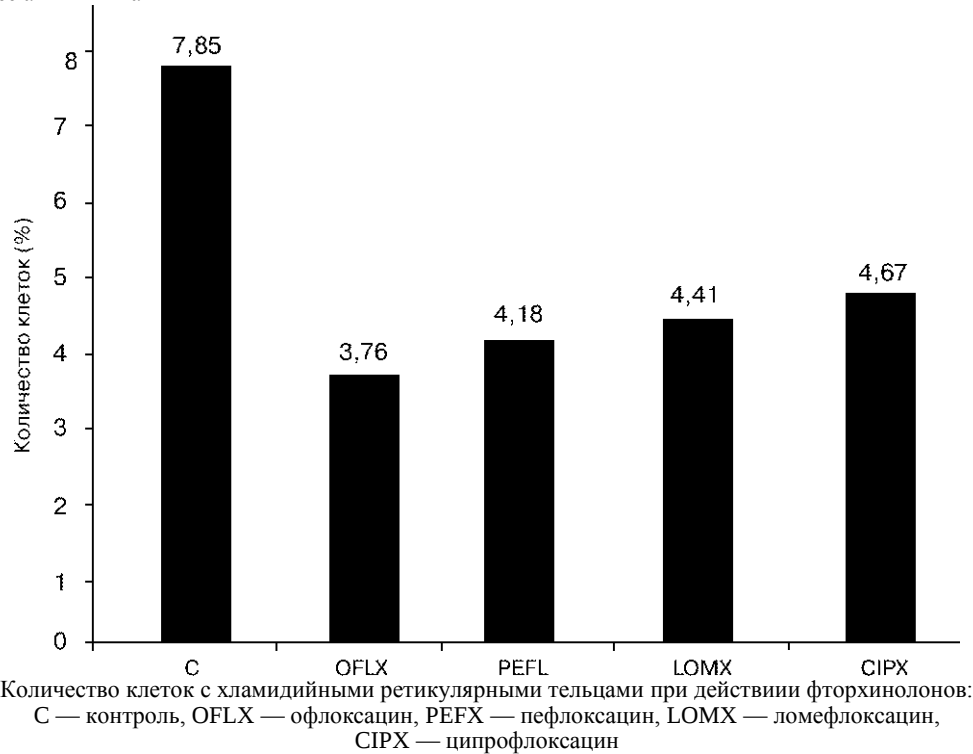
Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) антибиотиков при определении выживаемости *C. trachomatis* в условиях in vitro

Антибиотик	МИК, мкг/мл
Ципрофлоксацин	2,0
Офлоксацин	1,0
Ломефлоксацин	0,25
Пефлоксацин	4,0

Препарат считался тем более эффективным по индивидуальной чувствительности, чем более полное подавление размножения хламидий он вызывал, с меньшим процентом клеток с хламидийными ретикулярными тельцами (РТ) и отсутствием при этом хламидийных элементарных телец (ЭТ).

Результаты исследования и их обсуждение. Определено количество клеток с хламидийными РТ в контрольных тестах — 7,85% и при добавлении ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина и ломефлоксацина: 4,67%, 3,76%, 4,18% и 4,41%соответствен- но (рисунок). Антибиотики считались тем более эффективными, чем меньше клеток с РТ обнаружено при их добавлении.

В условиях in vitro установлена существенная антихламидийная активность фтор- хинолонов. При этом офлоксацин (3,76% клеток с РТ) оказался наиболее активным ан-



тихламидийным агентом; а ципрофлоксацину была свойственна наименьшая антихла- мидийная активность (4,67%). Тем не менее необходимо подчеркнуть, что разница между этими фторхинолоновыми препаратами не была значительной.

Хорошо известно, что хламидии с их уникальным высоко специализированным двухфазным циклом развития зачастую приводят к асимптоматической, хронической и персистентной инфекции, что способствует развитию отдаленных осложнений, а также может вызывать развитие устойчивости *Ct* к антибиотикам [17].

Важно отметить, что антибактериальная терапия — это основа лечения при хламидийной инфекции. Выбор эффективного антибактериального препарата (не умаляя значения других видов терапии) имеет наибольшее значение и в лечении пациентов с хроническим простатитом. Лечение должно быть этиологическим, патогенетически адекватным и при этом хорошо переноситься пациентом. На сегодняшний день окончательно не разработаны в практическом плане критерии выбора антибактериального препарата для лечения пациентов с хроническим хламидийным простатитом, чем обусловлены существенные трудности в проведении рациональной этиотропной и патогенетически обоснованной терапии, а следовательно, и профилактики рецидивов хламидийной инфекции и/или воспалительных процессов в предстательной железе у таких больных. Важно, что пациенты, инфицированные *Ct*, часто подвергаются неадекватной, а также неполной, прерванной или повторной антибактериальной терапии [18], под влиянием которой формируется персистентная хламидийная инфекция.

Таким образом, отсутствие выраженных клинических симптомов при хламидийном уретрите у мужчин, а также возможное отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии не только приводит к восходящей инфекции, но и способствует формированию персистентной инфекции. Это необходимо учитывать при лечении пациентов, страдающих ХП, так как в терапии предполагается длительный прием антибиотиков, зачастую супрессивными дозировками [5], особенно в случаях ХП хламидийной этиологии. В повседневной практике врача-уролога нередко встречаются пациенты с ХП, у которых в уретре и/или секрете предстательной железы обнаруживаются *Ct*. Отсутствие характерных клинических признаков и четких диагностических критериев при хламидийном ХП часто приводит к ошибкам при постановке диагноза; зачастую пациенты на протяжении длительного времени получают лечение без учета этиологии заболевания. В значительной мере это обусловлено недостаточной информированностью врачей об особенностях диагностики и антибактериального лечения больных с ХП хламидийной этиологии. И такие пациенты могут подвергаться провоцирующей персистенцию хламидийной инфекции антибактериальной терапии [18].

Из результатов изучения антихламидийной активности фторхинолонов *in vitro* следует, что офлоксацин может быть рекомендован в качестве препарата первого ряда в лечении пациентов с ХП, инфицированных *Ct*. В то же время ципрофлоксацин не может быть рекомендован в терапии таких пациентов. При назначении других фторхинолонов следует использовать индивидуальный подход.

Условия в опытах *in vitro* не могут быть идентичными условиям *in vivo*. Тем не менее на основании вышеизложенного можно сделать два важных вывода. Во-первых, лечение фторхинолонами по-прежнему остается эффективным в терапии пациента с хламидийным ХП. Во-вторых, видится разумным исследование антибактериальной чувствительности *Ct* у таких пациентов. В том случае, когда невозможно сделать выбор наиболее эффективного против *Ct* антибиотика, для продолжительной терапии пациентов с хламидийным ХП может быть рекомендована тактика комбинированного использования антибактериальных препаратов [19]. Многие вопросы, касающиеся диагностики *Ct*, роли этой инфекции в развитии ХП, а также возможной персистенции *Ct*, открыты. В связи с этим настоятельно рекомендованы дальнейшие исследования по этиологии заболевания, клинико-лабораторной диагностике и лечению ХП хламидийной этиологии у мужчин, результаты которых должны обеспечить существенное повышение эффективности лечебно-диагностической работы в медицинских учреждениях урологического профиля.

Summary

Smelov V., Gorelov A. Antibacterial efficacy of fluoroquinolones in patients with chronic, prostatitis, infected with *Chlamydia trachomatis*.

Little is known about chlamydia survival in the presence of fluoroquinolones in patients with chronic, prostatitis syndrome (CPS). Thus, in vitro activities of ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin and lomefloxacin against *C. trachomatis* in patients with CPS being not treated with antibiotics earlier were investigated and compared. Chlamydia survival in 304 patients with CPS being not treated with antibiotics earlier was analyzed and compared. Infection by *C. trachomatis* was determined in the urethra and expressed prostatic secretion by cell culture test. Ofloxacin was found to be the most active antichlamydial agent with ciprofloxacin being least active. Ofloxacin can be recommended as the primary drug in the treatment of chlamydia-infected patients with CPS. The decision on the prescription of other fluoroquinolones should be made individually. The investigation of chlamydia survival in the presence of antibiotics in patients with CPS and *C. trachomatis* prior to treatment is recommended.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, chronic prostatitis, fluoroquinolones.

Литература

1. Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2002. Vol. 51. RR-6. P 32-36.
2. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. Prostatitis, epididymitis and orchitis // EAU guidelines on urinary and male genital tract infection. Arnhem, 2001.
3. Bjerklund Johansen T.E., Gruneberg R.N., Guibert J. et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement // Eur. Urol. 1998. Vol. 34. № 6. R 457-466.
4. Nickel J.C., Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy // Infect. Urol. 2000. Vol. 13. № 5A S. 22-28.
5. Nickel J.C. Prostatitis: Evolving management strategies // The urologic clinics of North America. Ed. C.C. Carson. 1999.
6. Weidner W., Diemer T.H., Huwe P. et al. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis // Int.J. Antimicrob. Agents. 2002. Vol. 19. R 466-470.
7. Slaney L., Chubb H., Rona U A., Brunham R. In vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi, and Chlamydia trachomatis // J. Antimicrob. Chemother. 1990. Vol 25. Suppl. A R 1-5.
8. Lefevre J.C., Escaffre M.C., Courdtl M., Lareng M.B. In vitro evaluation of activities of azithromycin, clarithromycin and sparfloxacin against Chlamydia trachomatis // Pathol. Biol. (Paris) 1993. Vol. 41. № 4. R 313-315.
9. Rice R.J., Bhullar V., Mitchell S.H. et al. Susceptibilities of Chlamydia trachomatis isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39. № 3. R 760762.
10. Notomi T., Ikeda Y., Nagayama A. Minimum inhibitory and minimal lethal concentration against Chlamydia trachomatis dependent on the time of addition and the duration of the presence of antibiotics // Chemotherapy. 1999. Vol. 45. № 4. R 242-248.
11. Samra Z., Rosenberg S., Soffer Y., Dan M. In vitro susceptibility of recent clinical isolates of Chlamydia trachomatis to macrolides and tetracyclines // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2001. Vol. 39. № 3. P 177-179.
12. Donati M., Pollini G.M., Sparacino M. et al. Comparative in vitro activity of garenoxacin against Chlamydia spp // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 50. № 3. P 407-410.
13. Dessus-Babus S., Bebear C.M., Charron A. et al. Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance-determining regions of Chlamydia trachomatis and characterization of quinolone-resistant mutants obtained in vitro // Antimicrob. Agents. Chemother. 1998. Vol. 42. № 10. R 2474-2481.
14. Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Jurgens-Saathoff B. et al. Persistence of Chlamydia trachomatis is induced by ciprofloxacin and ofloxacin in vitro // Antimicrob. Agents Chemother 2000. Vol. 44. № 12. R 3288-3297.
15. Morrissey I., Salman H., Bakker S. et al. Serial passage of Chlamydia spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 49. № 5. R 757-761.
16. Meares E.M., Stamey T.A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis // Invest. Urol. 1968. Vol. 5. R 492-518.
17. Morre S.A., Spaargaren J., Schmid G. et al. Persistence of Chlamydia trachomatis infections: bacterium and host based? // J. Infect. Dis. 2001. Vol. 184. № 12. R 1631-1633.
18. Stamm W.E. Chlamydia trachomatis infections of the adult // Sexually transmitted diseases / Eds K.K. Holmes et al. New York: McGraw- Hill, 1999. R 407-422.
19. Smelov V., Gorelov A., Smelova N., Krylova T. Single-drug or combined antibacterial therapy in the treatment of patients with chronic prostatitis and Chlamydia trachomatis? // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004. Vol. 23S1. R 83-87.