

Антибактериальная терапия инфекций, вызываемых *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Основные группы антибиотиков, обладающие активностью в отношении *C. trachomatis* и проявляющие клиническую эффективность при соответствующих инфекциях, — тетрациклины, макролиды, фторхинолоны и частично беталактамы. Однако анализ многолетнего опыта этиотропной терапии хламидийных инфекций свидетельствует о том, что многие принципиальные аспекты взаимодействия хламидии и антибиотиков *in vitro* и *in vivo* остаются неясными.

Поскольку хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, то оценка их антибиотикочувствительности возможна только в культуре ткани. Однако корреляция между результатами исследования чувствительности хламидии в культуре ткани и эффективностью лечения не установлена. Основное объективное препятствие для выявления такой корреляции — сложный и уникальный жизненный цикл микроорганизма. Хламидии существуют в двух морфологически и метаболически различных

формах. Элементарные тельца метаболически не активны, не пролиферируют, существуют во внеклеточной среде, способны инфицировать клетки макроорганизма. После попадания внутрь эукариотических клеток элементарные тельца трансформируются в метаболически активные и пролиферирующие ретикулярные тельца [1]. После интенсивной пролиферации ретикулярные тельца вновь трансформируются в элементарные, вызывают лизис инфицированной клетки хозяина и высвобождаются во внеклеточное пространство. Затем цикл развития повторяется.

Для оценки чувствительности хламидии к антибиотикам *invitro* осуществляют инфицирование монослоя культуры клеток Нер-2 или McCoу, через некоторое время к монослою добавляют культуральную среду с антибиотиками и продолжают инкубацию. Однако ни один из этапов исследования не стандартизован (хотя попытки стандартизации на международном уровне предпринимаются). Ис-

пользуют различные культуры клеток, различные величины инфицирующей дозы хламидий и методики инфицирования, антибиотики вносят в культуральную среду через различные интервалы времени после инокуляции хламидий. За минимальную подавляющую концентрацию (МПК) чаще всего принимают минимальную концентрацию антибиотика, предотвращающую формирование в монослое культуры тканей включений — ретикулярных телец (их формирование обычно регистрируют иммунофлюоресцентным методом).

Для оценки минимальной бактерицидной концентрации (МБК) инфицированный и инкубировавшийся в присутствии антибиотиков монослой лизируют через различные промежутки времени, лизат используют для инфицирования интактного монослоя, таким образом оценивая наличие жизнеспособных хламидий. До сих пор не предложен референтный штамм хламидий, который можно было бы использовать для контроля качества исследований. Вопрос обоснования критериев чувствительности и резистентности практически не разработан, поскольку штаммы с повышенным значением МПК антибиотиков выделяют доста-

точно редко, а данные о корреляции этого параметра с клинической эффективностью терапии крайне ограничены.

В последние годы для оценки активности антибиотиков используют детекцию в монослое инфицированных клеток хламидийной рРНК методом амплификации с обратной транскриптазой [2]. Для большинства антибиотиков МПК, определяемая этим методом, оказывается выше, чем полученная при использовании классического культурального метода.

В целом следует признать, что исследования *invitro* позволяют лишь качественно выявлять наличие у антибиотиков некоей антихламидийной активности. К приводимым данным о величинах МПК и МБК необходимо относиться с некоторой осторожностью.

Результаты клинических испытаний также не имеют абсолютной ценности, так как оценку чувствительности хламидий в их ходе практически никогда не проводят. Оценка эрадикации хламидий осуществляют в различные сроки после окончания лечения (от недели до месяца), более отдаленные результаты не оценивают, причины неудач терапии не исследуют. Возможность персистенции хламидий (как ве-

ростной причины рецидивов инфекции) привлекла внимание исследователей лишь в последние годы. Сложность доказательства существования персистирующей инфекции связана с тем, что попытки выделения жизнеспособных микроорганизмов культуральным методом оказываются безуспешными. Надежное доказательство сохранения в организме пациента жизнеспособных хламидий — обнаружение их рибосомальной и информационной РНК. Такие результаты получены у пациентов с синдромом Рейтера [3] и трубным бесплодием [4].

Таким образом, вполне вероятно, что в силу отсутствия полноценных теоретических представлений об особенностях химиотерапевтического действия антибиотиков при хламидийных инфекциях многие эмпирически обоснованные схемы лечения соответствующей патологии далеки от оптимальных.

Очевидно, что различия в уровне активности сравниваемых антибиотиков довольно существенны. Однако клиническая значимость этих различий не ясна. В клинике из макролидных антибиотиков лучше всего изучены эритромицин и азитромицин (сумамед, фирма «Pliva», Хорватия). По данным ряда кли-

нических испытаний, эффективность эритромицина (0,5 г 4 раза в сутки в течение 7 дней) при урогенитальных инфекциях хламидийной этиологии (или негонококковых уретритах преимущественно хламидийной этиологии) составляет 77–91% [6–11]. Эффективность азитромицина (1,0 г однократно), по данным клинических испытаний, составляет 88–99% [11 — 13]. Имеются также сообщения о сходном уровне эффективности кларитромицина, джозамицина и рокситромицина.

Схема лечения урогенитальных инфекций хламидийной этиологии однократной дозой азитромицина завоевала популярность в ряде стран. Основанием для однократного применения азитромицина являются особенности фармакокинетики антибиотика: известно, что терапевтические концентрации азитромицина сохраняются в тканях и внутриклеточно в течение 10–14 дней после введения его однократной дозы. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), эта схема рекомендует-ся при лечении подтвержденных хламидийных инфекций у мужчин и женщин и негонококковых уретритов у мужчин.

С точки зрения доказательной медицины схема однократного применения азитромицина представляется вполне обоснованной при лечении инфекций, передающихся половым путем. Однако достоверно подтвержденные данные (основанные на использовании генетических методов) о рецидивах хламидийной инфекции после однократного применения азитромицина отсутствуют. Во многих руководствах приводятся более длительные схемы применения азитромицина.

Целесообразность и эффективность длительных схем применения азитромицина (сумамеда) обсуждалась на научно-практической конференции в Екатеринбурге в 2000г. По результатам одного из представленных на конференции исследований, сумамед при трехкратном применении (по 1,0 г на 1-й, 7-й и 14-й день лечения) обеспечил эрадикацию хламидий у 32 (91,4%) из 35 мужчин с хламидийным уретритом. При применении сумамеда непрерывно в течение 5 дней (1,0 г в первый день и по 0,5 в последующие) эрадикация была получена у 17 (81,0%) из 21 пациента. Кларитромицин при приеме в суточной дозе 0,7 г (в два приема) в течение 10 дней обеспечивал

эрадикацию у 24 (85,1%) из 28 пациентов, а джозамицин в суточной дозе 1,5 г (в три приема) в течение 14 дней — у 27 (90%) из 30 пациентов. У женщин трехкратное введение сумамеда (по 1,0 г один раз в неделю) обеспечивало эрадикацию возбудителя в 94,0% случаев при осложненном урогенитальном хламидиозе при хорошей переносимости препарата во всех случаях.

В качестве альтернативной схемы была оценена эффективность доксициклина гидрохлорида при приеме внутрь (100 мг 2 раза в день в течение 21 дня). Эрадикация возбудителя была получена у 77,4% мужчин и 65,2% женщин.

До недавнего времени достоверных данных о выделении штаммов *C. trachomatis*, устойчивых к макролидным антибиотикам, опубликовано не было. Первое достоверное сообщение о выделении от трех пациентов штаммов *C. trachomatis*, в отношении которых МП К азитромицина была выше 4,0 мкг/мл, появилось сравнительно недавно [9]. У 2 из 3 пациентов была установлена подтвержденная генетическими методами идентичность штаммов, вызвавших первичную инфекцию и рецидив. Кроме устойчивости к азитромицину, у

выделенных штаммов была выявлена также устойчивость к доксициклину и офлоксацину (МПК > 4,0 мкг/мл). Вполне вероятно, что устойчивость к макролидным антибиотикам имеет в настоящее время достаточно широкое распространение, однако ее выявление связано со значительными методическими трудностями. Механизмы устойчивости *S. trachomatis* к макролидам не расшифрованы.

Определенные перспективы повышения эффективности лечения хламидийных инфекций могут быть связаны с внедрением антибиотиков новой группы — кетолидов (телитромицина и других).

Тетрациклины. Минимальные подавляющие концентрации тетрациклина и доксициклина в отношении хламидий варьируют в достаточно широких пределах: от 0,015 до 1,0 мкг/мл. Этот феномен получил название гетеротипической резистентности, однако его клиническое значение неизвестно.

Клиническая эффективность тетрациклиновых антибиотиков при хламидийной инфекции изучена очень хорошо. Основное количество наблюдений было накоплено еще в 70–80-х годах, с тех пор доксициклин ча-

сто рассматривается в качестве «золотого стандарта» в лечении хламидийных инфекций и используется как препарат сравнения в клинических испытаниях новых антибиотиков. Назначение доксициклина (по 100 мг в сутки в течение 7 дней) является второй схемой, рекомендуемой Центром по контролю и профилактике заболеваний (США). Клиническая и бактериологическая эффективность тетрациклинов (тетрациклина, доксициклина и миноциклина) практически одинакова и, по данным многочисленных клинических испытаний, колеблется в пределах от 80 до 99% [15–18].

О выделении полирезистентных *S. trachomatis*, устойчивых, наряду с другими антибиотиками, и к доксициклину, уже упоминалось [19]. Ранее описывались единичные случаи выделения этих микроорганизмов, демонстрировавших избирательную устойчивость к тетрациклинам [44]. В последнем случае штамм тетрациклиноустойчивых хламидий (МПК препарата превышала 64 мкг/мл) был выделен после неудачного лечения этим антибиотиком.

Фторхинолоны. По уровню антихламидийной активности *invitro* такие традиционные фтор-

хинолоны, как ципрофлоксацин и офлоксацин, близки между собой (МПК составляет соответственно 2,0 и 1,0 мкг/мл) и несколько уступают другим антибиотикам. Однако при минимальных различиях в активности *in vitro* ципрофлоксацин и офлоксацин существенно различаются по клинической эффективности.

В клинических испытаниях при применении ципрофлоксацина часто регистрируют неудачи лечения, сопровождающиеся персистенцией возбудителя и рецидивами [19, 20]. Было также показано, что удлинение сроков применения ципрофлоксацина не приводит к повышению эффективности лечения хламидийных артритов [21]. В отличие от ципрофлоксацина, офлоксацин (по 300 мг 2 раза в сутки) оказался достаточно эффективным, что подтверждается результатами значительного числа клинических испытаний. Его клиническая и бактериологическая эффективность отмечается в 93–99% случаев [22–24].

Причина низкой эффективности ципрофлоксацина при хламидийных инфекциях становится понятной в свете недавно полученных данных о способности этого препарата вызывать персистирующую хламидийную

инфекцию в культуре ткани. Было показано, что при определенных экспериментальных условиях ципрофлоксацин способствует формированию аберрантных включений. В результате амплификации рибосомальной и информационной РНК было подтверждено наличие вполне жизнеспособных бактерий, несмотря на отрицательные результаты культурального метода. После удаления ципрофлоксацина из инкубационной среды пролиферация хламидий возобновлялась. Но при этом оказалось, что офлоксацин также (хотя и в меньшей степени, чем ципрофлоксацин) способствует формированию персистирующей инфекции [25]. Полученные данные, без сомнения, требуют более тщательного подхода к оценке бактериологической эффективности офлоксацина при клинических испытаниях. Очевидно, необходимо увеличить срок наблюдения за пациентами и применять более современные методы оценки эрадикации хламидий.

Определенные перспективы повышения эффективности лечения хламидийных инфекций появились после внедрения в практику новых фторхинолонов, существенно превосходящих по

активности *invitro* традиционные. Так, при МПК ципрофлоксацина 2,0 мкг/мл в отношении *S. trachomatis* значение этого показателя для моксифлоксацина составляло 0,06 мкг/мл, а для соединения BMS-284756 — всего 0,016 мкг/мл [26]. Однако данные о клинической эффективности новых фторхинолонов при инфекциях, вызванных *S. trachomatis*, еще отсутствуют.

Возможность формирования устойчивости *S. trachomatis* к фторхинолонам была показана *in vitro* [27]. В результате селекции с использованием офлоксацина и спарфлоксацина были получены мутантные штаммы, в отношении которых МПК фторхинолонов составляла 32–64 мкг/мл. Независимо от того, какой фторхинолон использовали для селекции, все мутантные штаммы были устойчивы к спарфлоксацину и офлоксацину, а также к пефлоксацину. При изучении механизма устойчивости в ДНК-гиразе была обнаружена замена серина на изолейцин в положении 83 полипептидной цепи. Полученные данные свидетельствуют о том, что первичной мишенью действия фторхинолонов у *S. trachomatis* является ДНК-гираза, селекция мутаций происходит в локусе,

типичном для других грамотрицательных бактерий.

Неизвестно, будут ли сохранять активность в отношении штаммов *S. trachomatis*, устойчивых к ципрофлоксацину и офлоксацину, новые фторхинолоны. Исходя из особенностей механизма их действия, аналогичного другим фторхинолонам, активностью могут обладать гемифлоксацин, клинафлоксацин и ситафлоксацин.

Беталактамы. Активность беталактамовых антибиотиков в отношении хламидий в течение долгого времени оставалась загадкой. Парадокс биологии хламидий заключается в том, что, обладая пенициллинсвязывающими белками, этот микроорганизм лишен пептидогликана. Поскольку функция пенициллинсвязывающих белков оставалась неясной, невозможно было представить и механизм действия беталактамовых антибиотиков на хламидий. В настоящее время предполагается, что они способны синтезировать пептидогликан, который необходим для деления клеток хламидий [28].

При использовании традиционного культурального метода МПК ампициллина в отношении хламидий колеблется в пределах от 1,0 до 8,0 мкг/мл, однако при

амплификации специфической РНК с обратной транскриптазой МПК антибиотика оказывается существенно выше: от 128,0 до 1024,0 мкг/мл и более [2]. Морфологические исследования показывают, что в хламидиях в присутствии беталактамов происходит частичное подавление формирования включений, причем сформировавшиеся включения оказываются аберрантными.

Несмотря на невысокий уровень активности *in vitro*, в клинике беталактамы все-таки проявляют значимую эффективность у некоторых категорий пациентов. Прежде всего речь идет о беременных женщинах, у которых применение антибиотиков других групп невозможно из-за потенциальной токсичности. В ряде клинических испытаний эффективность амоксициллина составляла 85–98% [29–31]. Приведенные положительные результаты оценки клинической эффективности амоксициллина не отвечают на вопрос о более отдаленных последствиях лечения. Выявление в экспериментах *in vitro* даже на фоне очень высоких концентраций антибиотика жизнеспособных хламидий создает потенциальную опасность рецидива инфекции.

В заключение следует отме-

тить, что, несмотря на наличие значительного количества антибиотиков, показанных для лечения урогенитальных инфекций хламидийной этиологии, вопрос о том, насколько существующие схемы являются оптимальными, нельзя считать решенным. Наиболее сложной представляется проблема формирования персистенции на фоне терапии, ее решение не представляется возможным без детального понимания патогенеза инфекции. Получение данных о первичной нуклеотидной последовательности генома у нескольких штаммов хламидий открывает перспективы быстрого прогресса в этой области. Демонстрация возможности селекции устойчивости хламидий к антибиотикам *in vitro* и обнаружение резистентности среди клинических изолятов позволяют предположить, что в обозримом будущем распространение этого явления может существенным образом сказаться на клинической эффективности наиболее часто применяемых антибиотиков. Следовательно, уже сейчас необходимо разрабатывать новые антихламидийные препараты и оптимизировать применение известных.

Сидоренко С.В. // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. - Т. 46, № 2. - С. 1-8.