

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЗИТРОМИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО УРЕТРОПРОСТАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ю.С. Кондратьева, А.И. Неймарк

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, Барнаул

E-mail: julia_jsk@mail.ru

USE OF AZITHROMYCIN IN COMPLEX DIFFERENTIATED THERAPY OF CHRONIC URETHROPROSTATITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIAL INFECTION

Yu.S. Kondratyeva, A.I. Neymark

Altai Medical State University, Barnaul

Изложены результаты обследования 35 пациентов, страдающих хроническим инфекционным уретропростатитом. С помощью молекулярно-биологического, культурального методов исследований проведен комплексный анализ возбудителей. Данные, полученные в ходе исследования, учитывались при назначении антибактериальной терапии. Показана эффективность макролидного антибактериального препарата Хемомицин в терапии пациентов с хроническим уретропростатитом, ассоциированным с хламидийной инфекцией.

Ключевые слова: хронический уретропростатит, хламидийная инфекция, предстательная железа, макролиды, Хемомицин.

This article presents the results of examination of 35 patients with chronic infectious urethroprostatitis. By means of biomolecular and cultural tests complex analysis of pathogenic agents was performed. Antibacterial therapy was prescribed taking into consideration the data of this study. The results demonstrate effectiveness of macrolide antibiotic Xemomicin in therapy of patients with chronic urethroprostatitis associated with chlamydial infection.

Key words: chronic urethroprostatitis, chlamydial infection, prostate, macrolides, Xemomicin.

Введение

На сегодняшний день среди всех урогенитальных инфекций в России лидирующее положение занимают трихомонадная и хламидийная инфекции [1]. Примечателен тот факт, что с 1994 г. урогенитальный хламидиоз (УГХ) включен в группу инфекционных заболеваний, подлежащих обязательному статистическому учету, что подчеркивает медико-социальную значимость данной патологии [2]. Так, в 2009 г. заболеваемость УГХ в Российской Федерации составила 80,3 случаев на 100000 населения, причем доля хламидийной инфекции увеличилась по сравнению с 2003 г. на 3,9% [1]. Заболеваемость УГХ в Алтайском крае в 2008–2009 гг. составила 33,4 и 34,3 новых случаев на 100000 населения. Однако эти цифры скорее отражают неполную заболеваемость в связи с высо-

ким числом нераспознанной хламидийной инфекции, ее малосимптомным и зачастую стертым клиническим течением. Существует мнение, что в действительности истинная заболеваемость значительно превышает данные официальной статистики [3, 4]. По некоторым оценкам, в Российской Федерации в год УГХ заболевает от 1,5 до 2 млн человек, причем в большинстве наблюдений этиологический диагноз болезни не устанавливается [5, 6]. По данным литературы, наиболее частым возбудителем негonoкокковых уретритов у мужчин является *C. trachomatis* [3, 5, 7]. А из урогенитальных осложнений чаще всего развиваются простатиты, эпидидимиты, орхоэпидидимиты, циститы, проктиты и стриктуры уретры [5, 8–10].

Хронический простатит (ХП) зачастую является следствием торпидного течения уретрита, когда микроорганизмы из задней части уретры проникают в предстатель-

ную железу (ПЖ) – восходящий, каналикулярный тип инфицирования [1, 9]. На сегодняшний день имеются исследования, где достаточно убедительно показана роль *C.trachomatis* в генезе ХП [4, 9, 11–13]. Известно, что *C.trachomatis* способна выходить в клеточное пространство и достигать тазовых, преаортальных лимфатических узлов, контактируя с лимфоцитами периферической крови, адсорбируясь на мембранах клеток эпителия, сперматозоидах [14]. Размножаясь, иногда без каких-либо клинических проявлений, хламидии могут проникать в секрет ПЖ и эякулят, что впоследствии негативно сказывается на фертильной функции мужчин [11, 14]. Таким образом, оптимизация терапии больных хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, несомненно, относится к актуальным вопросам современной медицины. Важное место придается разработке принципов рациональной антибактериальной терапии урогенитальной инфекции, осложняющей течение воспалительных заболеваний органов малого таза [4, 14–16]. Выбор того или иного антибактериального препарата проводится в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения, которые представлены в стандартах лечения [17].

Требованиям ВОЗ, предъявляемым к препаратам для лечения УГХ (низкая токсичность и хорошая переносимость, медленное развитие устойчивости возбудителя и др.) удовлетворяют макролидные антибактериальные препараты. Одним из современных представителей этой группы является азитромицин, относящийся к азилидам (единственный представитель этой группы), но по основным свойствам сходный с макролидами. Обладая самым длительным периодом полувыведения среди других макролидов, азитромицин способен накапливаться в тканях и медленно покидать их [16, 18]. Азитромицин имеет высокую антихламидийную активность за счет фармакокинетических характеристик: продолжительного периода полувыведения, высокого уровня всасывания и устойчивости в кислой среде. Отмечена способность этого антибиотика транспортироваться лейкоцитами к месту воспаления. Высокая и продолжительная концентрация в тканях и возможность проникновения внутрь клетки делают азитромицин ведущим препаратом в лечении УГХ [4, 18, 19].

В России зарегистрирован антибактериальный препарат Хемомицин, являющийся аналогом азитромицина, разработанного фирмой Hemofarm koncern (Югославия). Фармакокинетические исследования показали, что Хемомицин (азитромицин) после приема 1 грамма обладает способностью поддерживать высокую терапевтическую концентрацию (0,2–0,4 мг/мл) в сыворотке крови и в тканях – до 40–80 мг/мл (МПК 0,125 мг/мл для хламидиоза) в течение 5–14 сут. [19].

Цель исследования: определение значимости *C.trachomatis*, ассоциации ее с условно-патогенными микроорганизмами (*M.hominis* и *U.urealyticum*) в этиопатогенезе хронического уретропростатита, особенностей клинической картины, а также оценка эффективности и безопасности использования макролидного антибактериального препарата Хемомицин (азитромицин) в комплексной терапии хронического уретропростатита, про-

текающего на фоне хламидийной инфекции.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 35 пациентов в возрасте от 20 до 51 года. В исследование вошли больные, находящиеся на амбулаторном лечении, с хроническим уретропростатитом, протекающим на фоне УГХ и давностью заболевания более 3 мес. Пациенты предъявляли разнообразные жалобы со стороны мочеполовой системы: жалобы на боли в области малого таза/промежности, дискомфорт, жжение при мочеиспускании, чувство тяжести в надлобковой области, а также нарушение эректильной функции. Не включали в исследование пациентов, страдающих хронической патологией почек, печени, ЖКТ, с иммунодефицитом, лиц, принимавших антибиотиков из группы макролидов и азилидов в течение предшествующих 30 дней, цитостатики и иммуносупрессоры в связи с онкологическим заболеванием, ВИЧ, а также пациентов с сифилисом, гонореей и трихомониазом. В процессе клинического обследования выясняли отсутствие аллергических реакций к препаратам группы макролидов. Также проводили исследование активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), определяли уровень холестерина, билирубина, глюкозы до и на 10-й день после лечения, анализировали показатели крови и мочи в динамике.

Всем пациентам для выявления УГХ и сопутствующей условно-патогенной флоры проводили исследование мазков из уретры с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культурального (бактериологического) метода, а также микроскопическое исследование секрета ПЖ до и после лечения. Культуральное исследование проводилось на питательных средах для культур клеток (среда 199, Игла, Хенкса) при температуре 37 °C в течение определенного срока (от 2 до 6 ч) с учетом вида и свойств возбудителя. С целью стимуляции роста паразита внутри клетки в среду добавляли биологически активные добавки: лизоцим, эфиры оксикислот, производные бензимидазола и др. Клинико-лабораторные, диагностические исследования проводились на базе лабораторно-диагностического отделения городской больницы № 11 Барнаула.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ с цветным доплеровским картированием (ЦДК) с последующей обработкой данных с помощью программного обеспечения проводилось всем пациентам на аппарате ультразвуковой диагностики "Hitachi-515" (Япония).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена методами вариационной статистики с использованием пакета статистических прикладных программ STATISTICA 6.0. Вычислялись средняя величина вариационного ряда (M) ± ошибка средней арифметической (m). Статистическую значимость выявленных различий оценивали параметрическим критерием Стьюдента при $p \leq 0,05$.

В зависимости от характера преобладающих жалоб всех пациентов, страдающих ХП, разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 15 пациентов с симптомами обостре-

Таблица
Жалобы, предъявляемые пациентами до и после терапии

Жалобы	До проведения терапии			p1	После проведения терапии			p2	p3	p4	p5
	1 группа, (n=15), Абс. (%)		2 группа, (n=20), Абс. (%)		Всего (n=35), Абс. (%)	1 гр., (n=15), Абс. (%)	2 гр., (n=20), Абс. (%)				
	Всего (n=35), Абс. (%)										
Выделения из половых путей зуд, жжение в уретре Болевой симптом	18 (52%)	11 (73%)	7 (35%)	<0,05	-	-	-	-	-	-	-
	11 (32%)	8 (53%)	4 (20%)	>0,05	-	-	-	-	-	-	-
	26 (74%)	9 (60%)	17 (85%)	>0,05	3, (9%)	1 (6,6%)	2 (10%)	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Дизурия (учащенное мочеиспускание, никтурия)	24 (68%)	7 (47%)	18 (90%)	<0,05	6 (17%)	2 (13%)	4 (26%)	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	14 (40%)	6 (40%)	8 (40%)	>0,05	4 (11%)	1 (6,6%)	3 (15%)	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Нарушения половой функции											

Примечание: различия статистически значимы: p1 – между 1 и 2-й группами до проведения терапии; p2 – между 1 и 2-й группами после проведения терапии; p3 – в 1-й группе до и после терапии; p4 – во 2-й группе до и после терапии; p5 – в обеих группах до и после терапии.

ния хронического уретрита (зуд, жжение, слизистые выделения и тянущие боли в уретре), 2-ю группу составили 20 мужчин с доминирующими жалобами обострения хронического простатита (боли внизу живота, иррадиирующие – в бедро, пах, учащенные ночные мочеиспускания). Клиника уретрита у больных 2-й группы была слабо выражена.

Комплексное лечение назначалось пациентам в зависимости от клинической картины заболевания. Больным 1-й группы назначался Хемомицин (азитромицин) по 1,0 грамму внутрь 1 раз в неделю (1–7–14-й дни лечения). Пациенты 2-й группы получали Хемомицин (азитромицин) по 500 мг внутрь ежедневно в первые 2 дня лечения, затем по 250 мг внутрь еще в течение 10 дней. Пациенты обеих групп принимали также простатотропные препараты (простакор), иммуностимуляторы (циклоферон), системную энзимотерапию (вобензим) – по общепринятым схемам.

Стандартная терапия, начиная с первого дня, дополнялась лазеро- и вибромагнитотерапией. Вибромагнитотерапию в сочетании с лазеротерапией на фоне медикаментозного лечения проводили пациентам 1 раз в день в течение 10 дней на аппарате «АВИМ-1» с использованием вибрационной и магнитной составляющей, без температурного режима, с индукцией магнитного поля в рабочей зоне (на расстоянии 60 мм от ее поверхности) 10 мТл. Амплитуда вибрации составляла 2–3 мм, частота и характер вибрации варьировались самим пациентом (50 Гц с хаотичной модуляцией от 0,5 до 8 Гц).

Результаты и обсуждение

До лечения пациенты отмечали разнообразные болевые, дизурические проявления со стороны мочеполовой системы, а также нарушение половой функции (дискомфорт, болезненные ощущения во время полового акта, снижение либидо), таблица. В большом количестве наблюдений имело место сочетание двух и более симптомов ХП. В клинической картине заболевания преобладал болевой синдром. Наиболее частая его локализация отмечалась в области паха, над лобком (50%), в области промежности и внутренней поверхности бедра (56,9%), по ходу мочеиспускательного канала (47,2%).

Анамнез заболевания показал, что впервые к врачу по поводу данного заболевания обратились 6 пациентов (17%), 19 мужчин (54%) перенесли в прошлом уретрит, остальные 10 человек (28,5%) уже обращались ранее и неоднократно лечились у уролога, в основном амбулаторно. После проведенного лечения у пациентов обеих групп отмечалось явное клиническое улучшение состояния. Болевой синдром купировался у 88,5% пациентов (23 чел.), затруднение мочеиспускания, дизурия не беспокоила 75% пациентов (18 чел.), зуд, жжение и выделения из уретры не отмечал ни один пациент, а различные эректильные дисфункции – 71,4% мужчин (10 чел.). Следует отметить, что независимо от схемы приема антибактериального препарата регресс клинических симптомов наблюдался в обеих группах практически одинаково. Однако во 2-й группе пациентов (с превалированием клинических симптомов ХП и более частыми болевыми и

дизурическими расстройствами) в 10% случаев после терапии еще сохранялись жалобы на боли и у 26% пациентов – на нарушения мочеиспускания, несмотря на проведенное лечение.

Всем пациентам до и после терапии выполнялся забор сока ПЖ для определения количества лейкоцитов и макрофагов (как показателей воспаления) и числа лецитиновых зерен (показатель функциональной работы предстательной железы). До лечения в 75% случаев (26 чел.) отмечалось увеличение лейкоцитов (более 10 в п/з), что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса в ПЖ. Наблюдалось также уменьшение количества лецитиновых зерен (менее 5 млн зерен в поле зрения), характеризующее снижение функциональной активности органа. После лечения у пациентов обеих групп количество лейкоцитов значительно уменьшилось, количество лецитиновых зерен в секрете ПЖ у пациентов увеличилось, что являлось показателем улучшения функциональной работы органа.

У всех больных до лечения в материале из уретры методом ПЦР и культурально определялись ассоциации хламидийной инфекции и условно-патогенных инфектов. У 13 мужчин (36%) выявлена хламидийная моноинфекция, у 15 (43%) – ассоциация *C.trachomatis* + *U.urealyticum*. У 7 пациентов (21%) диагностировалась смешанная хламидийно-микоплазменная инфекция *C.Trachomatis* + *U.urealyticum* + *M.bominis*. Причем в 1-й группе – с доминирующими жалобами обострения хронического уретрита – чаще встречалась хламидийная моноинфекция (53%), затем следовали ассоциации хламидийно-уреоплазменной инфекции (в 40%), тогда как хламидийно-уреомикоплазменная инфекция наблюдалась лишь в 6,6% случаев. Во 2-й группе – с преобладанием жалоб со стороны ХП – у 45% больных выявлена хламидийно-уреоплазменная инфекция, у 30% пациентов – хламидийно-уреомикоплазменная инфекция и у 25% мужчин диагностирована хламидийная моноинфекция.

После проводимой терапии препаратом Хемомицин элиминация *C.trachomatis* составила 91,4% (32 пациента). Повторный курс антибактериальной терапии потребовался всего 3 больным (8,5%), причем это оказались двое мужчин из 1-й группы и один пациент – из 2-й группы. Положительные контрольные результаты на наличие *C.trachomatis*, вероятно, могли быть связаны с длительным хроническим стажем заболевания (более года), а также с самолечением антибактериальными препаратами или возможной нечувствительностью к азитромицину.

Контрольное бактериологическое исследование показало отсутствие роста *U.urealyticum* в 78,5% и *M.bominis* – в 72% наблюдений соответственно. В остальных случаях мы наблюдали снижение титров микоплазменной и уреоплазменной инфекции менее чем 10^3 КОЕ/мл. Ни в одном случае отклонений в биохимических анализах крови не отмечено. Повторное исследование активности печеночных ферментов, уровня холестерина и билирубина через 10 дней после приема препарата не привело к патологическим отклонениям, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата. При анализе параметров периферической крови и мочи до и после

лечения мы также не выявили отклонений от нормы. Переносимость Хемомицина была хорошей, развитие аллергических реакций и других соматических жалоб (тошнота, отрыжка, горечь во рту) не наблюдалось. Оценка безопасности как очень хорошая констатирована у всех обследованных и леченных больных.

Анализ полученных данных позволяет говорить о значительной роли хламидийной инфекции как этиотропного агента в развитии хронических воспалительных процессов в уретре и ПЖ у мужчин. Использование в комплексной терапии антибактериального препарата (в нашем случае азитромицина), действующего на патогенного возбудителя, привело не только к элиминации хламидийной и микоплазменной инфекции, но и к значительному клиническому улучшению пациентов с ХП. По данным литературы, ассоциации *C.trachomatis* с условно-патогенной инфекцией чаще всего диагностируются при хронических процессах мочеполовой системы [5, 7, 14]. В нашем исследовании у мужчин, страдающих хроническими уретропростатитами, чаще всего регистрировались ассоциации хламидийной инфекции с урогенитальными патогенами: в 43% обнаружена ассоциация *C.trachomatis* + *U.urealyticum*, у 21% больных – смешанная хламидийно-микоплазменная инфекция *C.trachomatis* + *U.urealyticum* + *M.bominis* и всего в 36% случаев – хламидийная моноинфекция. При этом в зависимости от вида урогенитальной инфекции отмечались особенности клинической картины. У пациентов с преобладанием клинической картины ХП (боли в промежности, с иррадиацией в бедро, пах, дизурия) чаще всего обнаруживались хламидийно-уреоплазменные (45% случаев) и хламидийно-уреомикоплазменные ассоциации (30% наблюдений). У мужчин с доминирующей клиникой обострения хронического уретрита (слизисто-мутные выделения из уретры, боль, зуд, жжение, дискомфорт, болезненность при мочеиспускании) чаще выявлялась хламидийная моноинфекция (53% случаев), а также хламидийно-уреоплазменные ассоциации (40% пациентов). После проведенного курса лечения мы отмечали положительную динамику заболевания в виде значительного регресса основных симптомов хронического уретропростатита (болевого – в 88,5%, дизурического – в 75% случаев). Восстановление половой функций отметили 71,5% мужчин, получавших комплексную терапию. Проявления уретрита были купированы в 100% случаев во всех группах наблюдения.

Таким образом, дифференцированный комплексный подход с использованием макролидного антибактериального препарата Хемомицин (азитромицин) в терапии больных хроническими воспалительными заболеваниями уретры и ПЖ, протекающими на фоне урогенитального хламидиоза и сопутствующей условно-патогенной инфекции, позволяет повысить эффективность лечения таких больных, уменьшить количество и частоту рецидивов и улучшить их качество жизни.

Выводы

1. У большинства пациентов (43%) с хроническим уретропростатитом диагностируются ассоциации хлами-

дийной инфекции с *U.urealyticum*; в 36% выявлена хламидийная моноинфекция и в 21% наблюдений – смешанная хламидийно-микоплазменная инфекция (*C.trachomatis* + *U.urealyticum* + *M. hominis*).

2. Преобладание клинической картины уретрита и/или простатита зависит от вида патогенного возбудителя.
3. Элиминация *C.trachomatis* после проведенного курса лечения составила 91,4%, а в отношении *U.urealyticum* и *M.hominis* – 78,5 и 72% соответственно.
4. При наличии жалоб и клинических проявлений обострения хронического уретрита у пациентов с хроническим уретропростатитом, протекающим на фоне хламидийной инфекции, хороших результатов удается добиться при назначении Хемомицина (азитромицина) в дозе 1,0 гр приема внутрь в 1, 7 и 14-й день терапии, т.е. с курсовой дозой 3,0 гр.
5. При доминировании симптомов ХП у пациентов с хроническим уретропростатитом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, можно рекомендовать использование Хемомицина (азитромицина) по 500 мг внутрь ежедневно в 1 и 2-й день лечения, затем по 250 мг внутрь еще в течение 10 дней.

Литература

1. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 5. – С. 4–21.
2. Светачев М.М. Первый опыт применения препарата “Спарфло” в комплексной терапии урогенитальных инфекций // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2002. – № 6. – С. 62–64.
3. Иванов О.Л. К диагностике и терапии негенококковых уретритов авелоксом // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2002. – № 6. – С. 65–67.
4. Молочков В.А. Азитрал в терапии хронической осложненной урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин // IX Всерос. съезд дерматовенерологов : тез. науч. работ. – М., 2005. – С.79–80.
5. Ильин И.И. Негенококковые уретриты у мужчин. – М. : Медицина, 1991. – 288 с.
6. Лебедев В.А. Урогенитальный хламидиоз // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т.1, № 2. – С. 25–30.
7. Kilic D., Basar M., Kaygusuz S. et al. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis // Japan J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 57, No. 1. – P. 17–20.
8. Quinn T.S., Goodel S., Mkrichian S. et al. Chlamydia trachomatis proctitis // N. Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 305. – P. 195–200.
9. Гомберг М.А. Хламидиоз и простатиты // ИППП. – 2002. – № 4. – С. 3–8.
10. Димитриев Г.А. Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии // ИППП. – 2002. – № 2. – С. 21–24.
11. Епифановский А.И. Хламидиоз верхних отделов урогенитального тракта у мужчин и показатели фертильности // Клин. дерматол. и венерол. – 2004. – № 2. – С. 30–33.
12. Poletti F., Medici M.C., Alinovi A. et al. Isolation of Chlamydia trachomatis from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis // J. Urol. – 1985. – Vol. 134 (4). – P. 691–693.
13. Weidner W., Diemer T., Huwe P. et al. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002, Jun. – No. 19(6). – P. 466–470.
14. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. – 2-е изд., переработ. и доп. – М. : Медицина, 1998. – 288 с.
15. Somani J. Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure // Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P. 1421–1427.
16. Weber J.T., Johnson R.E. New treatments for Chlamydia trachomatis genital infection // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 20 (Suppl.1). – P. 66–71.
17. Дерматовенерология, 2008: клинические рекомендации / под ред. А.А. Кубановой. – М. : ДЭКС-Пресс, 2008. – 386 с.
18. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. – М. : Практическое руководство, 2000. – 380 с.
19. Бутов Ю.С., Васенова Ю.В., Новик Ф.К. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении свежего неосложненного хламидийного уретрита у мужчин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 67–70.

Поступила 18.06.2011