

Лечение рецидивирующих инфекций мочевых путей

 И.В. Косова, Е.И. Велиев

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО

Проблема хронических рецидивирующих инфекций мочевых путей (ИМП), протекающих на фоне инфекций, передающихся половым путем (ИППП), приобретает социальный характер, так как затрагивает не только физическое здоровье семейной пары, но и ее сексуальную жизнь, приводит к нарушению детородной функции и трудоспособности. Урогенитальные инфекции поражают органы половой системы, поэтому лечение рецидивирующих ИМП является недостаточно эффективным, если применяются препараты, в спектр действия которых не входят атипичные возбудители.

Неосложненные ИМП относятся к числу наиболее распространенных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике и являются одними из самых частых заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Этиологическую роль в развитии уретритов, циститов, необструктивных пиелонефритов играют не только условно-патогенная микрофлора, но и специфические урогенитальные возбудители (уреаплазмы, хламидии, гонококки, микоплазмы), что требует комплексного обследования таких больных. Около 10% женщин страдает рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей, что диктует необходимость четкой диагностики и выявления факторов риска их развития. Причиной острой дизурии у женщин могут быть и заболевания, обусловленные нарушением колонизационной резистентности и микробиоценоза влагалища (бактериальный вагиноз, урогенитальный кандидоз, вагиниты), что требует изменения тактики лечения этой категории больных.

Интерес к проблеме ИППП обусловлен ростом заболеваемости, при этом урогенитальный хламидиоз занимает третье место и, с учетом разнообразия клинических проявле-

ний и высокой частоты осложнений (особенно в молодом возрасте), привлекает внимание врачей различного профиля (урологов, дерматовенерологов и т.д.). Высокий уровень заболеваемости хламидиозом обусловлен как особенностями возбудителя (увеличением частоты его персистентных форм, устойчивых к противохламидийным антибиотикам в связи с бесконтрольным применением и нерациональным приемом последних, а также самолечением), так и социальными факторами. Также в последние годы отмечается возрастание интереса к изучению роли *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Высокая частота рецидивирования инфекций нижних мочевых путей у женщин объясняется следующими факторами:

- анатомическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, ее близость к естественным резервуарам инфекции — анусу, влагалищу);
- наличием фимбрий у граммотрицательных микроорганизмов, что способствует их адгезии к клеткам эпителия в уретре и мочевом пузыре;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями — воспалительными процессами во влагалище и гормональными нарушениями, приводящими к дисбиозу влагалища и размножению патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью;
- наличием ИППП.

По нашим данным, ИППП у женщин, страдающих рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей ($n = 70$), методом полимеразной цепной реакции ИППП выявлены в 84,3% случаев (у 59 женщин). *Ureaplasma urealyticum* (биофар Parvo) обнаружена в 34,2% случаев (24), *Chlamydia tra-*

chomatis (в сочетании с вирусом Herpes simplex) — в 22,8% случаев (16), у остальных пациенток имелась микст-инфекция. При этом у женщин с длительностью заболевания более 1,5 лет и неэффективностью проводимой антибактериальной терапии указания на наличие ИППП (хламидийной, уреаплазменной инфекции, трихомониаза, гонореи, сифилиса, генитального герпеса) в анамнезе имели место в 71,4% случаев (25 пациенток). Наиболее частой перенесенной ИППП была уреаплазменная инфекция — у 10 пациенток (40%), всё более распространенным стал генитальный герпес (16%). В литературе есть указания на то, что вирус Herpes simplex II типа может повышать чувствительность уротелия к неспецифической уропатогенной флоре и развитию суперинфекции при сочетании с *C. trachomatis in vitro*.

Лечение рецидивирующих ИМП должно быть комплексным — этиологическим и патогенетическим, направленным в первую очередь на устранение причин их частого рецидивирования. При наличии лейкоцитурии и положительных результатов посева мочи в сочетании с нарушениями мочеиспускания больным показана антибактериальная терапия согласно бактериологическим данным. Однако в большинстве случаев рецидивирования ИМП, особенно на фоне ИППП, нарушения мочеиспускания не сопровождаются изменениями в анализах мочи и ростом микрофлоры при посеве мочи. Клиническая картина и течение инфекционного процесса у данной категории больных нетипичны. При выявлении ИППП необходим курс антибактериальной терапии с использованием макролидов, тетрациклинов или фторхинолонов, направленный на эрадикацию возбудителя с последующим культуральным контролем.

Макролиды

Благодаря своеобразному антимикробному спектру и особенностям распределения в организме с созданием высоких внутриклеточных концентраций макролиды рассматриваются как антибиотики, практически идеально подходящие для лечения ИППП. Первый из макролидов — эритромицин, полученный в 1952 г., по сей день широко

применяется в клинической практике. Новые макролиды имеют широкий спектр антимикробной активности и благоприятные фармакокинетические свойства, сочетают высокую активность и хорошую переносимость пациентами. К 14-членным макролидам относятся эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин, к 15-членным — азитромицин (является азитидом, так как в кольце имеется атом азота); к 16-членным — спирамицин, джозамицин, mideкамицин.

Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим центром рибосомальной 50S-субъединицы. Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим, однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, макролиды могут оказывать бактерицидное действие.

После приема внутрь макролиды частично разрушаются в желудке под действием соляной кислоты. Существенное влияние на биодоступность макролидов может оказывать пища. Пища замедляет скорость абсорбции рокситромицина и азитромицина, не влияя на ее объем. Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и площадь под фармакокинетической кривой зависят от вида препарата и дозы. С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается. Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией. Важным элементом фармакокинетики макролидов, который отмечается довольно часто, является наличие двух пиков концентрации в крови. Второй пик концентрации обусловлен тем, что значительная часть препарата, депонированная в желчном пузыре, впоследствии поступает в кишечник и вновь всасывается. При применении азитромицина параллельно второму пику в сыворотке крови отмечается повторный подъем концентрации в других биологических жидкостях (в частности, в лимфе).

Все макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во

Активность макролидов против хламидий, микоплазм и уреоплазм (минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов, мг/л)

Препарат	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
Эритромицин	0,06	>32	0,12–2,0
Рокситромицин	0,03	8–64	0,06–1,0
Кларитромицин	0,007	8–64	0,025–1,0
Азитромицин	0,125	2–16	0,12–1,0
Джозамицин	0,03	0,02–0,5	Нет данных
Мидекамицин	0,06	0,008–0,12	0,03–0,25
Спирамицин	0,5	Нет данных	3–15

многие органы, ткани и среды. Достоинством макролидов является способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях (внутриклеточно), превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Наиболее высокие тканевые уровни, в 10–100 раз превышающие концентрации в крови, характерны для азитромицина.

Макролиды имеют примерно одинаковый спектр активности *in vitro*, включающий грамположительные, ряд грамотрицательных и внутриклеточных возбудителей (данные об активности макролидов в отношении атипичных возбудителей представлены в таблице). Макролиды обладают высокой активностью *in vitro* против *C. trachomatis* и находят широкое применение при хламидиозе половых путей как у женщин, так и у мужчин. В контролируемых исследованиях у пациентов с негонококковыми уретритами и цервицитами (возбудители – *C. trachomatis*, *U. urealyticum*) выявлена высокая эффективность эритромицина, спирамицина, кларитромицина, рокситромицина и азитромицина. Макролиды способны приводить к эрадикации *U. urealyticum* из мочевого тракта мужчин, в том числе части штаммов, устойчивых к тетрациклам.

Азитромицин

Азитромицин, относящийся к 15-членным макролидам, является полусинтетическим препаратом с улучшенной фармакокинетикой. Выпускается в капсулах и таблетках (по 250 и 500 мг), в виде порошка для приготовления суспензии и в инъекционной форме (500 мг во флаконе).

Азитромицин активен в отношении грамположительных возбудителей, в частности

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (кроме метициллин-резистентных штаммов). В отношении энтерококков азитромицин неактивен, как и все макролиды. Препарат действует на *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *U. urealyticum*, *Treponema pallidum*. Высокая активность против атипичных возбудителей и удобный режим дозирования позволяют считать азитромицин оптимальным в ряду макролидов для лечения ИППП.

Кроме прямого антибактериального действия, азитромицин, как и все макролиды, обладает положительным влиянием на систему неспецифической противоинфекционной защиты. Азитромицин способен проникать внутрь фагоцитов (макрофагов, фибробластов, полиморфно-ядерных гранулоцитов) и с ними транспортироваться в воспалительный очаг. В результате взаимодействия активируются хемотаксис, фагоцитоз и киллинг. Азитромицин лучше остальных макролидов проникает в полиморфно-ядерные лейкоциты и значительно дольше задерживается в них, в наибольшей степени повышая способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Выраженное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие азитромицина доказано экспериментальными и клиническими исследованиями.

В России частота приобретенной резистентности к макролидам (в частности, к азитромицину) составляет всего 5–6%. Доминирующим механизмом резистентности служит активное выведение антибиотика из микробной клетки, значительно реже – метилирование рибосом.

В Европейских стандартах лечения урологических заболеваний и заболеваний, передающихся половым путем, азитромицин рекомендуется в качестве препарата первой линии для терапии уретритов хламидийной этиологии в дозе 1 г однократно. Было доказано, что однократный прием 1 г азитромицина не уступает по эффективности 7-дневному курсу доксициклина (по 200 мг/сут). Частота эрадикации внутриклеточных возбудителей (*C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*) при лечении азитромицином составляет от 71 до 98%. По нашим данным, у пациенток с рецидивирующими ИМП к азитромицину оказались чувствительны 82,7% штаммов *U. urealyticum* и *M. hominis*.

Получены данные об успешном применении азитромицина при первичном сифилисе: скорость эрадикации трепонем при использовании азитромицина была выше, чем у эритромицина, но ниже, чем у пенициллина. Вопрос о применении макролидов при гонорее остается дискуссионным, однако эти препараты показаны при наличии заболеваний смешанной этиологии (гонорея в сочетании с хламидиозом).

Концентрации азитромицина в секрете и ткани предстательной железы выше, чем минимальные подавляющие концентрации для *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *N. gonorrhoeae* и через 24 ч после приема внутрь (когда отмечается максимальный уровень препарата в ткани железы), и через 72 ч. Эти данные позволяют сделать заключение, что благодаря уникальной тканевой фармакокинетики азитромицин может назначаться при урогенитальных инфекциях короткими курсами или с длительными интервалами между приемами (при хламидийной инфекции этот интервал составляет 7 дней). Доказана более высокая эффективность применения азитромицина (в дозе 1 г/сут в течение 6 дней) по сравнению с доксициклином (в стандартной дозировке в течение 14 дней) у женщин с уретральным синдромом, обусловленным *C. trachomatis* и *U. urealyticum*.

Существует методика лечения урогенитальной хламидийной инфекции азитромицином по 1 г однократно в 1-й, 7-й и 14-й дни (3 г на курс) — так называемая пульс-терапия. Более чем в 90% случаев наряду с хламидиями

у пациентов определяются и другие микроорганизмы (*U. urealyticum*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*). Наблюдения показывают, что при такой схеме лечения рецидивы даже через 2 года отмечаются лишь у 1,2% мужчин и у 2,5% женщин. Такого эффекта невозможно добиться при использовании ни одного из известных на сегодняшний день макролидов или тетрациклинов, применяющихся в терапии хламидиоза. Курс дробной терапии по 1 г с интервалом в 1 нед способен “перекрыть” от 6 до 8 жизненных циклов *C. trachomatis* (один цикл — 48–72 ч). В РФ данная схема лечения включена в “Федеральное руководство для врачей”.

Любое химиотерапевтическое средство может вызывать нежелательные эффекты. Однако макролиды по праву относятся к самым безопасным антибактериальным препаратам. Частота нежелательных эффектов при применении азитромицина составляет около 9%. При приеме азитромицина были зафиксированы: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, повышенная утомляемость, парестезии, кожные аллергические реакции, случаи вагинита, нефрита. В 64% случаев эти эффекты были легкими, в 30% — среднетяжелыми. По данным других авторов, частота нежелательных эффектов не превышает 1%. При исследованиях на животных свидетельства токсического действия азитромицина на плод отсутствуют, по безопасности применения у беременных азитромицин относится к категории В.

Заключение

В последние годы возможности лечения ИМП значительно расширились благодаря появлению новых высокоэффективных антибактериальных препаратов. Однако результаты лечения воспалительных заболеваний мочевых путей нередко остаются неудовлетворительными, что выражается в замедленном выздоровлении, рецидивах, суперинфекции. При наличии факторов риска и отсутствии в течение 7 дней эффекта от проводимой терапии необходимо провести обследование: исключить аномалии развития дистального отдела уретры, наличие инфекций, передающихся половым путем, и сопутствующих ги-

некологических заболеваний. Учитывая широкий спектр действия азитромицина, низкую резистентность к нему основных внутриклеточных возбудителей ИППП, хорошую переносимость, а также высокую биодоступность и возможность его внутриклеточного проникновения, азитромицин может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей, протекающих на фоне урогенитальных инфекций.

Рекомендуемая литература

- Вихонцева О.Б. Опыт применения азитромицина в урологической практике // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 28. С. 2050–2052.
- Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 18–32.
- Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М., 2004.
- Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. С. 8–20, 130–136.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Клиническая фармакология макролидов // Рус. мед. журн. 1999. Т. 5. № 21. С. 177–181.
- Комаров Р.В., Деревянко И.И., Яковлев С.В. и др. Фармакокинетика азитромицина при урогенитальных инфекциях // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 6. С. 175–178.
- Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Ошибки в диагностике рецидивирующих инфекций мочевых путей // Фарматека в урологии. 2006. № 1. С. 38–41.
- Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомендации. М., 2001. С. 1.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск, 2007. С. 294.
- Hillis S.D., Coles F.B., Lithcfield B. et al. Doxycycline and azithromycin for the prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women // Sex. Trans. Dis. 1998. V. 25. P. 5–11.
- Micoud M., Pépin L.F. Azithromycin and genital infections // Pathol. Biol. (Paris). 1995. V. 43. № 6. P. 542–546.
- Ridgway G.L. Chlamydia and other sexually transmitted diseases // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice / Ed. by Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. N.Y., 1995. P. 147–154.
- Sendağ F., Terek C., Tuncay G. et al. Single dose oral azithromycin versus seven day doxycycline in the treatment of non-gonococcal mucopurulent endocervicitis // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2000. V. 40. № 1. P. 44–47.
- Skerk V., Mareković I., Markovinović L. et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum* // Chemotherapy. 2006. V. 52. № 1. P. 9–11.
- Skerk V., Schönwald S., Strapac Z. et al. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline // J. Chemother. 2001. V. 13. № 2. P. 176–181.
- Superti F., Longhi C., Di Biase A.M. et al. Herpes simplex virus type 2 modulates the susceptibility of human bladder cells to uropathogenic bacteria // Med. Microbiol. Immunol. (Berl.). 2001. V. 189. P. 201–208.