

# ДЕЕСКАЛАЦІЙНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ РЕЦИДИВУЮЧОЇ ХЛАМІДІЙНО-МІКОПЛАЗМОВОЇ СЕЧОСТАТЕВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Бабюк І. А.<sup>†</sup>, Дюдюн А. Д.<sup>‡</sup>, Куценко І. В.<sup>†</sup>, Цветкова П. Д.<sup>\*</sup>,  
Савенко Ю. П.<sup>†</sup>, Жаріков В. Ю.<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

<sup>‡</sup>Днепропетровська державна медична академія

<sup>\*</sup>Інститут експериментальної морфології і антропології БАН, Болгарія

В сучасній венерології, як і раніше, залишається актуальним питання якісної антибіотикотерапії рецидивуючої сечостатевої внутрішньоклітинної інфекції. До найчастіше діагностованих патогенів відносять хламідії. У світі хламідійною інфекцією уражено близько 60 % жінок та понад 50 % чоловіків [1]. Наступні за частотою виявлення представники мікроорганізмів, що викликають запальні захворювання сечостатевих органів – міко- та уреоплазми [8]. Людина є природним господарем, принаймні 11 видів мікоплазм, три з яких – *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* – здатні викликати ураження уrogenіталій. При цьому провідну роль в інфекційному процесі грає не стільки сам факт наявності збудника, скільки широта та масивність його дисемінації. Особлива роль приділяється вірулентності конкретного штаму мікроорганізмів. У багатьох випадках патогени мають латентну течію, яка під впливом різних стресових факторів може перейти в гостру або хронічну форму. Як моноінфекція, мікоплазмоз зустрічається до 18 % випадків, асоціації з хламідіями – до 20 % [3]. Остаточо доведено роль мікоплазм у розвитку уретриту, пієлонефриту, сечокам'яної хвороби (*U. urealyticum*) та післяродового ендометриту (*M. hominis*).

Значну роль у розвитку ускладнень відіграють асоціації хламідій з мікоплазмами та уреоплазмами, коли у жінок уражаються слизові оболонки матки та труб, яєчники,

очеревина тощо, а у чоловіків нерідко виникають уретропростатити, простатовезикуліти тощо [6]. При цьому клінічна картина виявляє вже за наявності поширених морфофункціональних змін, репродуктивних та копулятивних розладів.

При всій їхній біологічній відмінності, хламідії та мікоплазми поєднують внутрішньоклітинний цикл розвитку мікроорганізмів, що впливає на незадовільні результати традиційної антибіотикотерапії та зростання випадків рецидивів захворювання. Двофазний життєвий цикл хламідій (триває 40-72 години) включає послідовну зміну внутрішньоклітинних неінфекційних форм (ретикулярних тілець), що активно розмножуються, більш чутливих до антибіотиків, і інфекційних спороподібних елементарних тілець, розташованих позаклітинно і менше до них чутливих. Особливою рисою *Chl. trachomatis* є її роль у порушенні функціональної активності імунної системи з розвитком специфічної сенсibiliзації та бактеріальної інтоксикації з подальшим формуванням дисбіозу. Тривала антигенна стимуляція імунної системи, селективна алергізація організму створюють ґрунт для подальшої хронізації процесу, тенденції до розвитку ускладнень та рецидивів захворювання [2].

Незалежно від тривалості захворювання та наявності ускладнень, саме антибіотики повинні бути базисною терапією

урогенітальних інфекцій [8, 13].

У минулому через відносно вузький вітчизняний асортимент антибактеріальних препаратів у венерології (втім, як і інших медичних дисциплінах) панувала домінуюча висхідна схема застосування антибіотиків: якщо «не працювали» препарати першого ряду, призначався антибіотик потужнішого (другого) ряду) і т. д. В умовах низького рівня резистентності до антибактеріальних препаратів подібний емпіричний підхід до їх призначення клінічно та економічно був виправданим. Однак, до кінця 80-х років минулого століття медицина зіткнулася з проблемою повсюдного зростання клінічно значущих мікроорганізмів, стійких до найбільш вживаних антибіотиків, і кількість клінічних невдач при їхньому традиційному використанні [10]. Були переглянуті разові та добові дози препаратів, тривалість застосування. Зрештою, були синтезовані антибіотики нового покоління. В умовах, що змінилися, особливу увагу привернули нові технології використання даних лікарських засобів – ступінчаста та деескалаційна терапія. Впровадження принципів даної стратегії в клінічну практику дозволило значно підвищити ефективність терапії, що проводиться, і знизити зростання захворювань, що передаються переважно статевим шляхом.

Загалом раціональний шлях введення антибіотика характеризується досягненням плазмових концентрацій препарату, достатніх для пригнічення патогену за відсутності небажаних побічних ефектів. Якщо для свіжих форм сечостатевої інфекції достатньо традиційного висхідного лікування, то при хронічному рецидивному запальному процесі більш ефективним є ступінчаста (більш прийнята при стаціонарному лікуванні) і деескалаційна антибіотикотерапія. Під ступінчастою терапією розуміють двоетапне застосування антибіотиків з переходом з парентерального на непарентеральний (як правило, пероральний) шлях введення з урахуванням клінічного стану пацієнта [5]. Деескалаційний підхід передбачає початкове призначення антибіотика широкого спектра дії, з подальшою цілеспрямованою антибіотикотерапією препаратом більш вузького спектра дії з необхідністю скорочення термінів лікування [3]. Засновниками та розробниками подібного спрямування у вітчизняній венерології можна вважати видатних українських учених. М. Н. Бухаровича та І. І. Маврова [8].

Фактично, деескалація є одним із дієвих компонентів сучасної стратегії лікування пацієнтів з хронічними ускладненими формами внутрішньоклітинної сечостатевої інфекції.

Серед доступних на сучасному фармацевтичному ринку препаратів антибіотики останнього покоління відрізняються безпекою та високою біодоступністю, що дозволило пероральний шлях введення наблизити до ідеального; при цьому раціональний вибір антибактеріальних засобів здійснюється з урахуванням наступних критеріїв [5]:

- Спектр активності, що впливає на передбачуваного збудника;
- ефективність при уrogenітальних інфекціях, доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях;
- фармакокінетика, що визначає проникнення препарату в осередок запалення, кратність введення та тривалість курсу лікування;
- протипоказання та частота небажаних побічних ефектів;
- оптимізація використання препарату та витратна ефективність, що сприяють комплайєнс-ефекту.

Численні клінічні спостереження вітчизняних та зарубіжних вчених та наш досвід лікування хронічної рецидивуючої хламідійно-мікоплазмової сечостатевої інфекції дозволяють рекомендувати хворим при амбулаторному спостереженні наступну деескалаційну антибіотикотерапію [1, 3, 9]:

- перші 5-10 днів фторхінолоновий препарат IV покоління Гатилін (гatifлоксацин, «Ananta medicare») – по 400 мг одноразово на добу, щодня;

- потім Азиклар (кларитроміцин, Ananta medicare) з групи азалідів - по 500 мг 2 рази на добу, щодня протягом 10-14 днів.

Вибір даних антибіотиків обумовлений тим, що внутрішньоклітинне паразитування хламідій, мікоплазм та уреоплазм вимагає, з урахуванням циклів їх життєдіяльності, застосування препаратів, здатних у терапевтичних дозах проникати та накопичуватися позаклітинно, а також в уражених клітинах, блокуючи внутрішньоклітинний синтез. Ці властивості найкраще виявляються у фторхінолонів (зокрема, гatifлоксацину) і макролідів (кларитроміцин), які, у свою чергу, не мають перехресних алергічних реакцій, рідко викликають дисбактеріоз кишечника та інші побічні ефекти. Також, завдяки

малотоксичності, їх можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки та нирок.

Препарат Гатилин (гatifлоксацин, «Ananta medicare»), завдяки вираженій бактеріостатичній та бактерицидній активності, блокує ДНК-гіразу та тоноїзомеразу-4, що відповідають за реплікацію бактеріальної ДНК [10]. Іншим аспектом механізму дії є його здатність проникати не тільки в тканини підрядних статевих залоз (концентрації, близькі до сироваткових або їх перевищують), а й безпосередньо в клітини органів, що особливо важливо для придушення мікроорганізмів з внутрішньоклітинним розмноженням (наприклад, ретикулярних). тілець при хламідіозі). При пероральному застосуванні Гатилин швидко і практично повністю всмоктується, досягаючи майже 100-відсоткової абсолютної біодоступності [12].

Завдяки особливостям фармакокінетики та своєрідному спектру дії, що охоплює основні типові патогени сечостатевого тракту та атипичних збудників, у деескаляційній антибіотикотерапії внутрішньоклітинної сечостатевої поєднаної інфекції макролідом першого вибору можна вважати Азиклар (кларитроміцин, «Ananta medicare») [9]. У порівнянні з іншими представниками цієї групи антибіотиків, при мінімумі побічних реакцій Азиклар має виражену активність щодо хламідійної та мікоплазмової інфекцій. Будучи напівсинтетичним 14-членним макролідом, Азиклар має підвищену кислотостабільність та покращені антибактеріальні та фармакокінетичні якості завдяки наявності метоксигрупи в позиції 6-го лактонного кільця. Важливою особливістю препарату є утворення в організмі активного метаболіту – 14-гідроксикларитроміцину, який доповнює антибактеріальну активність. Досягаючи позаклітинної/внутрішньоклітинної концентрації, приблизно, 36% до 64%, Азиклар викликає інгібування біосинтезу білка, порушення порядку чергування амінокислот при зчитуванні генетичного коду, утворення неповноцінних білкових молекул та загибель патогенів. Так само встановлено, що цей макролід здатний позитивно взаємодіяти з імунною системою макроорганізму. Нагромаджуючись в імунокомпетентних клітинах, антибіотик підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів.

Результати наших клінічних досліджень переконливо доводять, що «золотим стандартом» лікування хронічної хламідійно-мікоплазмової сечостатевої інфекції є використання на фоні деескаляційної антибіотикотерапії (Гатилин, Азиклар, «Ananta medicare») нового імуностимулюючого та протівірусного препарату Тилорон (лавомакс) [3]. Тилорон сприяє ендogenousму виробленню всіх трьох класів інтерферону (альфа-, бета- і гамма-) в оптимальному співвідношенні. У світлі сучасних даних, інтерферони відносяться до цитокінів, що мають антивірусну, імуномодулюючу та протипухлинну активність. Система інтерферону можна порівняти з системою імунітету, значно випереджаючи за часом формування імунної відповіді, відіграє важливу контрольну-регуляторну роль у збереженні гомеостазу за рахунок розпізнавання та елімінації чужорідної генетичної інформації, що робить її одним з основних факторів уродженого імунітету. При цьому альфа- та бета-інтерферони пригнічують внутрішньоклітинне розмноження хламідій, уреамікоплазм, вірусів, захищаючи здорові клітини від інфікування. Гамма-інтерферон активізує фагоцитоз, Т-лімфоцити, антитілоутворення.

Спостереження клінічного застосування препарату показує досягнення нормалізації показників як системи інтерферону, так і імунної системи, що в комплексі з антибіотиками сприяє елімінації патогенів та формуванню стійкої резистентності макроорганізму до вірусів та внутрішньоклітинної інфекції. Тилорон (лавомакс) призначають по 1 табл. за добу перші два дні лікування, потім по 1 табл. через день, на курс – щонайменше 10 таблеток. Препарат не має токсичності, не накопичується, не викликає алергічних реакцій, не має тератогенних, мутагенних властивостей, не канцерогенний і не чинить етіотоксичної дії.

При лікуванні антибактеріальними препаратами особлива увага приділяється пригніченню кандидозу та відновленню мікроекології статевих шляхів. З метою профілактики зазначених розладів, з першого дня лікування всім хворим ми рекомендуємо Ітругар (ітроконазол, «Ananta medicare») – порівняно новий синтетичний протигрибковий препарат із групи триазолів, з широким спектром протигрибкової дії, по 100 мг на добу, протягом трьох тижнів [11].

Досить часто хламідійно-мікоплазмова інфекція при хронізації запального процесу переходить з уретрального каналу на інші сечостатеві органи, викликаючи морфофункціональні порушення. Тому після елімінації патогенів, з метою попередження ускладнень та закріплення отриманого терапевтичного ефекту, пацієнтам доцільно використовувати лікування за допомогою ефективних методів, зокрема [5, 6, 13]:

- плазмаферез;
- низькоенергетичне лазерне опромінення;
- застосування медичного озону.

Для виключення екзогенного реінфікування хламідіями та мікоплазмами, у всіх випадках необхідно обов'язкове ретельне обстеження та лікування статевих партнерів. Контроль лікування (моніторингові дослідження) проводять не раніше, ніж через 4-6 тижнів після

закінчення прийому антибіотиків. Критерієм ефективності лікування хронічної сечостатевої інфекції є не тільки повна елімінація патогенів, але також і дозвіл клінічних симптомів хвороби з нівелюванням супутніх ускладнень та позитивною динамікою згідно з лабораторними та інструментальними методами дослідження.

Наші спостереження вказують на ефективність запропонованого методу лікування до 98,4% випадків.

Таким чином, деескалаційну антибіотикотерапію із застосуванням препаратів Гатилін, Азиклар, Інтрингар («Ananta medicare», Великобританія) можна рекомендувати для широкого використання в комплексному лікуванні хронічної рецидивуючої хламідійно-уреаплазмової інфекції.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арустамян К. К. Некоторые аспекты лечения урогенитального хламидиоза // Здоровье мужчины. - 2006. - №3. - С. 172-178.
2. Бабюк И. А., Цветкова П. Д. Современная концепция терапии мочепоолового хламидиоза // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2004. - № 3-4. - С. 280-282.
3. Бабюк И. А., Цветкова П. Д., Дюдюн А. Д. и др. Лечение мочепоолового хламидиоза, уреа/микоплазмоза и их осложненных форм: Метод. рекоменд. - Д. - К.: Нижфарм-STADA, 2011. - 24 с.
4. Бабюк И. А., Горбунцов В. В., Дюдюн А. Д. Дифференцированное использование иммунокорректоров, включая различные лекарственные формы Циклоферона, в комплексной терапии дерматозов и ИППП / Под ред. В. П. Федотова. - Днепрпетровск: ДГМА, 2004. - 68 с.
5. Березняков И. Г. Ступенчатая терапия при лечении бактериальных инфекций // Новости медицины и фармации. - 2011. - № 11-12. - С.14-17.
6. Горпинченко И. И. и др. Осложненный урогенитальный хламидиоз // Здоровье мужчины. - 2002. - № 2. - С.34-37.
7. Еришов Ф. И., Нестеренко В. Г., Ловенецкий А. Н. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций: Метод. реком. - М.:НИИЭМ, 2006. - 24 с.
8. Мавров И. И. Половые болезни. - К.: Укр. энцикл.; М.: АСТ-Пресс, 1994. - 480 с.
9. Серов В. Н., Тютюнник В. Л. Применение кларитромицина при урогенитальной инфекции // Здоров'я України. - 2004. - № 89. - С. 59.
10. Сидоренко С. В. «Новые» фторхинолоны и резистентность к антибиотикам // Здоров'я України. - 2004. - № 89. - С. 59.
11. Федотов В. П., Горбунцов В. В. Досвід системної антимікотичної терапії інтраконазолом // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2004. - № 3-4. - С. 40-44.
12. Федотов В. П., Погребняк Л. А., Доманская Н. Ю. и др. Зиквин в лечении урогенитального хламидиоза // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2005. - № 1-2. - С. 230-232.
13. Цветков Д., Цветкова П., Бабюк И. и др. Современные подходы к лечению больных хроническим простатитом // Міжнар. вісник медицини. - 2009. - Т. 2, № 1-2. - С. 38-40.

Оригінальна стаття за посиланням:

[https://repo.dma.dp.ua/2652/1/18\\_Babiuk\\_06.pdf](https://repo.dma.dp.ua/2652/1/18_Babiuk_06.pdf)

Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология  
2012, №1-4, С. 179-182.