

Лечение уреоплазменной инфекции уrogenитального тракта

Гомберг М. А., доктор медицинских наук,
Соловьев А. М., кандидат медицинских наук.
ЦИКВИ, МГМСУ, Москва.

Уреоплазменную инфекцию лишь условно можно отнести к инфекциям, передаваемым половым путем. Дело в том, что возбудителем при этом является *Ureaplasma urealyticum* из семейства микоплазм, которые действительно могут обитать в половых путях и передаваться при половых контактах. Однако роль уреоплазм, как и других микоплазм, за исключением *M. genitalium*, в возникновении воспалительной реакции достаточно неоднозначна, вследствие чего этот возбудитель большинство авторов, особенно за рубежом, относят к условно-патогенным. И в МКБ-10, международно признанном списке болезней, такого заболевания, как уреоплазмоз или уреоплазменная инфекция, не приведено. Между тем ряд исследователей приводят достаточно убедительные доказательства, свидетельствующие в пользу патогенности этой инфекции. Не так давно в Москве даже была защищена докторская диссертация, автор которой отстаивал именно эту точку зрения.

В 1954 г. Шепард впервые обнаружил *U. urealyticum* в выделениях, полученных от больного уретритом, и назвал их Т-микоплазмами (от английского слова tiny — крошечный). По своим размерам уреоплазмы являются одними из самых мелких представителей бактериальной флоры, выявляемой у человека, а по виду своей жизнедеятельности относятся к внутриклеточным паразитам.

Известны два биовара уреоплазм — Parvo и T960, которые разделены на 14 сероваров. Последние достижения молекулярной биологии в исследовании ДНК и рибосомальной РНК уреоплазм позволили некоторым авторам (F. Kong et al., 2000) отказаться от классической классификации и разделить все уреоплазмы на два вида — *Ureaplasma urealyticum* (бывший биовар T960) и *Ureaplasma parvum* (бывший биовар Parvo).

Как уже говорилось выше, вопрос о роли уреоплазм в этиологии и патогенезе заболеваний уrogenитального тракта до сих пор не решен. Слишком уж широко они распространены, и слишком часто эти микроорганизмы выявляются у лиц, не имеющих клинической симптоматики. Авторы, относящие уреоплазмы к облигатным патогенам, считают, что они вызывают уретриты, цервициты, простатиты, послеродовые эндометриты, пиелонефриты, бесплодие, различную патологию беременности (хориоамниониты) и плода (легочную патологию). Другие исследователи полагают, что уреоплазмы являются частью условно-патогенной флоры уrogenитального тракта и способны вызывать инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов только при определенных условиях (в частности, при недостаточности иммунитета) или при соответствующих микробных ассоциациях.

Показатели инфицированности уrogenитального тракта уреоплазмами среди сексуально активного населения варьируют от 10 до 80%. Уреоплазмы, как правило, обнаруживают у людей, ведущих активную половую жизнь, а наиболее часто эти микроорганизмы выявляются у лиц, имеющих три и более половых партнеров. По данным F. Kong et al., у 81-87% больных выявляется *Ureaplasma parvum* и у 13-19% — *Ureaplasma urealyticum*. Клиническая картина воспалительного процесса, при котором обнаруживаются уреоплазмы, не имеет патогномичных симптомов.

Авторы некоторых работ утверждают, что именно уреоплазмы зачастую являются причиной неблагоприятных исходов беременности, усугубляют риск преждевременных родов и летального исхода при рождении детей с очень низкой массой тела.

Вопрос о влиянии уреоплазм на репродуктивную функцию человека остается открытым. Между тем женское бесплодие может быть связано с воспалительными процессами в области половых органов, индуцированными уреоплазмами, приводящими к нарушению прохождения яйцеклетки в полость матки. Мужское бесплодие может быть обусловлено, во-первых, воспалительными процессами, а во-вторых — влиянием уреоплазм на сперматогенез. Адсорбция уреоплазм на поверхности сперматозоидов способна изменять их подвижность, морфологию и хромосомный аппарат.

Как и для большинства представителей условно-патогенной флоры, для уреоплазм выделяют ряд факторов, способствующих развитию инфекционно-воспалительных процессов. Наиболее важными из них являются иммунные нарушения, изменения гормонального статуса, массивность колонизации, ассоциации с другими бактериями. Все эти аспекты следует учитывать при выборе тактики ведения таких больных.

Методы диагностики

- Культуральное исследование на селективных средах. Такое исследование позволяет в течение 3 дней выделить культуру возбудителя и отделить уреоплазмы от других микоплазм. Материалами для исследования служат соскобы из урогенитального тракта и моча пациента. Метод позволяет определить чувствительность выделенных возбудителей к различным антибиотикам, что очень важно с учетом нередкой сегодня антибиотикорезистентности. Специфичность метода составляет 100%. Этот метод используется для одновременного выявления *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*.
- Обнаружение ДНК возбудителей методом ПЦР. Исследование позволяет в течение суток выявить возбудителя в соскобе из урогенитального тракта и определить его видовую принадлежность.
- Серологические тесты. Позволяют определять присутствие антигенов и специфических антител к ним в крови. Могут быть полезны при рецидивирующем течении болезни, при развитии осложнений и бесплодии.

Как и проблема патогенности уреоплазм, вопрос о необходимости элиминации этих возбудителей из урогенитального тракта также остается открытым. Чаще всего авторы предлагают принимать меры по элиминации этих микроорганизмов при наличии у человека инфекционно-воспалительного процесса в месте их обнаружения (уретрите, простатите, цервиците, вагините), а также при бесплодии, невынашивании беременности, воспалительных заболеваниях органов малого таза, хориоамнионите, послеродовых лихорадочных состояниях при наличии уреоплазм в мочеполовом тракте.

Этиотропное лечение уреоплазменной инфекции основывается на применении антибактериальных препаратов различных групп. Активность препаратов в отношении любой инфекции определяется по минимальной подавляющей концентрации (МПК) в исследованиях *in vitro*. Показатели МПК, как правило, коррелируют с результатами клинического излечения. Казалось бы, оптимальными препаратами должны являться антибиотики с наименьшей МПК, но при этом нельзя сбрасывать со счетов важность таких параметров, как биодоступность, способность к созданию высоких внутритканевых и внутриклеточных концентраций, переносимость и комплаентность лечения.

Уреоплазмы устойчивы к β -лактамам (пенициллинам и цефалоспорином), из-за того что у них отсутствует клеточная стенка, и сульфониламидам, так как эти микроорганизмы не синтезируют кислоту. При лечении уреоплазменной инфекции могут быть эффективны те антибактериальные агенты, которые воздействуют на синтез белка и ДНК, т. е. обладающие бактериостатическим действием. Это препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, левомицетин и некоторые другие (см. табл. 1).

Как видно из таблицы, доксициклин и кларитромицин отличаются наилучшими показателями МПК, кроме того, они высокоактивны в отношении уреоплазм. Другие препараты обладают избирательной активностью и их выбор определяется в зависимости от результатов микробиологических исследований.

Тетрациклины

Из антибиотиков тетрациклинового ряда наиболее удобны в применении доксициклин и миноциклин, поскольку они, в отличие от других препаратов этой группы, могут применяться 1-2 раза в день. В настоящее время миноциклин в РФ не зарегистрирован.

Согласно методическим рекомендациям 1998 г. и Федеральному руководству по использованию лекарственных средств, при уреоплазменной инфекции рекомендуется назначение доксициклина (юнидокс солютаб, вибрамицин, медомицин). Препарат назначают по 100 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней. Обычно при первом приеме антибиотика дозу удваивают. По рекомендациям Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), доксициклин, наравне с эритромицином и офлоксацином, является препаратом выбора при лечении негонококковых уретритов (НГУ). Менее удобен для пациента курс тетрациклина, который применяют по 500 мг 4 раза в день в течение 7-10 дней.

Доксициклин используют в виде двух солей, в зависимости от того, применяют антибиотик в капсулах или в виде порошка. В капсулах используют доксициклина гидрохлорид или хиклат. Порошок для приготовления других пероральных форм представляет собой моногидрат доксициклина. Использование соли моногидрата вместо гидрохлорида исключает возникновение эзофагитов. Наиболее удобной в применении является лекарственная форма солютаб.

Благодаря своим особым фармакокинетическим свойствам,

Антибиотик	МПК
Тетрациклины	
Тетрациклин	0.05 - 0.6
Окситетрациклин	0.5 - 62
Хлортетрациклин	-
Доксициклин	0.01-1.0
Миноциклин	0.5 - 62
Макролиды, линкозамыны, стрептограмны	
Эритромицин	0.12 - 3.0
Олеандомицин	5.9
Спирамицин	16.0 - 41.9
Джозамицин	0.02 - 0.45
Мидекамицин	0.06 - 0.6
Кларитромицин	0.015 - 1.0
Рокситромицин	0.06 - 1.0
Азитромицин	0.12 - 1.0
Линкомицин	73
Пристиномицин	0.1-1.0
Клиндамицин	2.62
Фторхинолоны	
Офлоксацин	1.0 - 4.0
Ципрофлоксацин	0.25 - 0.1
Норфлоксацин	2.0 - 4.0
Ломефлоксацин	2.0 - 8.0
Пефлоксацин	4.0 - 8.0
Аминогликозиды	
Стрептомицин	0.4 - 12.5
Канамицин	1.6 - 50
Гентамицин	0.4 - 6.2
Другие группы	
Левомецетин	0.5 - 6.2

доксциклин переносится гораздо лучше, чем тетрациклин.

Хорошие результаты были получены при назначении доксициклина женщинам, инфицированным различными микоплазмами (в том числе уреаплазмами) и страдающим бесплодием или привычным невынашиванием беременности. После санации от микоплазм в ряде случаев наступала беременность, которая заканчивалась нормальными родами в срок и без осложнений.

Необходимо, однако, отметить, что от 2 до 33% штаммов уреаплазм могут быть устойчивы к тетрациклину. К другим существенным недостаткам препаратов тетрациклинового ряда можно отнести противопоказания к их назначению беременным и детям до 8 лет, высокую частоту побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а также фотосенсибилизацию кожи во время их применения.

Макролиды, линкозамины, стрептограмин

Из препаратов группы макролидов, азалидов, линкозамин и стрептограмин наиболее предпочтительны кларитромицин, джозамицин, азитромицин, мидекамицин и эритромицин.

Как уже упоминалось выше, наилучшие показатели МПК К из всех макролидных антибиотиков имеет кларитромицин, обладающий всеми преимуществами современных антибиотиков, относящихся к этому классу: хорошей переносимостью, небольшой частотой побочных реакций и высоким комплаенсом.

Кларитромицин (клабакс, клацид) назначают по 250 мг 2 раза в сутки, а в пролонгированной форме СР по 500 мг 1 раз в сутки, в течение 7—14 дней.

Джозамицин (вильпрафен) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7-14 дней.

Азитромицин (азитрал, сумамед, хемомицин) назначают по 250 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней или по 1 г однократно.

Мидекамицин (макропен)— по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7—14 дней.

Эритромицин (эритромицин, эрифлюид) по 500 мг 4 раза в сутки 7-14 дней.

Рокситромицин (роксид, рокситромицин, рулид) по 150 мг 2 раза в сутки 7— 14 дней.

При приеме внутрь кларитромицин, в отличие от эритромицина, устойчив в кислой среде желудка, и поэтому назначается независимо от приема пищи. Этот параметр также положительно влияет на биодоступность препарата. Период выведения основного вещества составляет около 3,5—4,5 ч, его метаболитов — 7,5—8,5 ч. Это обуславливает быстрое, мощное и пролонгированное действие кларитромицина в сравнении с эритромицином. Важнейшим аспектом механизма действия кларитромицина, особенно актуальным — когда речь идет о лечении уреаплазменной инфекции, является его высокая способность к проникновению внутрь клеток. Препарат активно накапливается в лимфоцитах, лейкоцитах и макрофагах, в результате чего создается его высокая тканевая концентрация в пораженных органах. Абсолютная биодоступность составляет более 50%. Содержание в тканях обычно в несколько раз больше, чем в сыворотке. Кларитромицин является ингибитором повторного роста бактерий, что обуславливает выраженный постантибиотический эффект. До настоящего времени нет сообщений об устойчивости уреаплазм к кларитромицину

Вследствие высокой МПК уреаплазмы практически устойчивы клинкозамин — линкомицину и клиндамицину, а также к «старым» макролидам — олеандомицину и спирамицину.

Во время беременности нежелательно назначать азитромицин, рокситромицин, кларитромицин и мидекамицин. Для лечения беременных женщин с уреаплазменной инфекцией рекомендовано применять эритромицин внутрь по 500 мг каждые 6 ч в течение 7—10 дней. Показано, что после такого лечения уменьшаются угроза прерывания беременности, частота самопроизвольных аборт и явления многоводия.

Для лечения беременных рекомендован также джозамицин. Он обладает высокой эффективностью, не вызывая побочных реакций со стороны печени, не влияет на метаболизм других препаратов. При этом действие джозамицина на естественную бактериальную флору невелико.

При рождении детей, внутриутробно инфицированных уреаплазмами, также проводят терапию эритромицином. Предпочтительно внутривенное, капельное назначение препарата из расчета 20—40 мг на 1 кг массы тела.

Фторхинолоны

Все виды микоплазм высоко чувствительны к новым фторхинолонам, особенно офлоксацину. Его лидирующее положение в этой группе обусловлено широким антибактериальным спектром воздействия, высокой бактерицидной активностью, хорошими фармакокинетическими характеристиками (быстрой всасывания, высокими концентрациями препарата в тканях, клетках, биологических жидкостях), низкой токсичностью.

Офлоксацин (заноцин, офло, тарицин) назначают по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней, пефлоксацин — по 600 мг 1 раз в сутки в течение 7—10 дней, моксифлоксацин (авелокс) по 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Следует отметить, что исследования антибиотикочувствительности уреаплазм показывают частую их резистентность в клинической практике к офлоксацину и другим фторхинолонам.

Как и в случае с тетрациклинами, препараты этой группы нежелательно применять у беременных, они также вызывают фотосенсибилизацию.

Уреаплазмы среднечувствительны к аминогликозидам и левомецетину. Из аминогликозидов наиболее

эффективен гентамицин, который назначают парентерально по 40 мг каждые 8 ч в течение 5 дней. Стрептомицин и канамицин при уреоплазменной инфекции практически неэффективны.

В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом участились случаи выявления микоплазм, генетически резистентных к тетрациклину (до 40%), эритромицину, спирамицину (до 30%) и ципрофлоксацину.

Для выбора схемы адекватной терапии в конкретных случаях рекомендуется лабораторное определение чувствительности выделенных культур уреоплазм к различным антибиотикам. Однако многие авторы отмечают способность уреоплазм быстро приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам при их пассировании *in vitro*. Следовательно, необходимо тестирование свежевыделенных от больных штаммов. Другая сложность состоит в том, что чувствительность к антибиотикам *in vitro* не обязательно коррелирует с положительным эффектом *in vivo*. Это может быть связано с фармакокинетикой препаратов. Анализ исследований, посвященных лечению уреоплазменной инфекции, показывает чрезвычайно большой разброс показателей эффективности различных антибиотиков — от 40 до 100%. В независимых исследованиях критерий эффективности того или иного антибиотика при уреоплазменной инфекции редко превышает 80%.

В ряде случаев этиотропная терапия может являться частью комбинированной терапии, в частности иммунотропной. В работе Hadson MMT et al. (1998) сообщается о важности иммунологического статуса больного при уреоплазменной инфекции. Так как антибиотики, активные в отношении уреоплазм, обладают бактериостатическим, а не бактерицидным действием, определяющую роль играет иммунный ответ больного. Использование иммунотропной терапии может быть особенно актуальным при неэффективности хотя бы одного курса противомикробного лечения.

Наши собственные исследования показали, что при выборе иммунотропной терапии особенно высокую эффективность демонстрировал препарат иммуномакс.

Этот препарат относится к группе иммуномодуляторов и показан для коррекции ослабленного иммунитета, лечения и профилактики вирусных и бактериальных инфекций.

Когда имеются показания для комбинированной терапии уреоплазменной инфекции, больным назначают антибиотик одновременно с внутримышечными инъекциями иммуномакса. Мы применяли одновременно с 10-дневным стандартным курсом антибактериальной терапии доксициклином или кларитромицином иммуномакс по 200 ЕД на 1-3-й, 8-10-й дни лечения. Инъекции выполняли 1 раз в сутки, на курс из 6 инъекций. У 20 из 23 (87%) больных при диагностике, проводившейся через 2 нед. по окончании лечения и через 3 мес. контрольного наблюдения, уреоплазм не выявлялось.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что при лечении больных уреоплазменной инфекцией из всех антибиотиков следует отдавать предпочтение доксициклину из группы тетрациклинов, кларитромицину из группы макролидов, джозамицину — при беременности.

Наиболее удачной комбинацией при резистентных к стандартной этиотропной терапии случаях уреоплазменной инфекции, а также при рецидивирующем течении этой инфекции является применение антибиотиков в сочетании с иммунотропным лечением, что позволяет добиться элиминации возбудителя и избежать рецидивов инфекции. ■