**Современные подходы к антибиотикотерапии урогенитального хламидиоза в акушерско-гинекологической практике**

Профессор А.П. Никонов, к.м.н. О.Р. Асцатурова, ММА имени И.М. Сеченова

В настоящее время урогенитальный хламидиоз является одним из самых распространенных заболеваний, передаваемых половым путем. Его частота в популяции среди женщин репродуктивного возраста в среднем составляет 6–8%. Известно, что возбудитель данного заболевания – Chlamydia trachomatis – обладает выраженным тропизмом к цилиндрическому эпителию и прежде всего поражает слизистую уретры и цервикального канала. Обычно хламидийная инфекция протекает бессимптомно (до 75%). Наиболее характерные клинические проявления – уретрит и слизисто–гнойный цервицит, а при дальнейшем распространении инфекционного процесса – эндометрит, сальпингоофорит, иногда – проктит и перигепатит. Кроме того, как следствие хламидийной инфекции возможны серьезные нарушения репродуктивной функции (внематочная беременность и трубное бесплодие). Во время беременности возможна передача C. trachomatis плоду с последующим возникновением различных осложнений. Риск неонатального инфицирования составляет более 30%. В подавляющем большинстве случаев это происходит интранатально в момент прохождения плода через инфицированный родовой канал. Наиболее распространенным проявлением заболевания у новорожденных является гнойный конъюнктивит (25–50%), который развивается через 1–2 недели после родов. Несколько реже отмечается хламидийная пневмония (10–20%), обычно протекающая в легкой форме и проявляющаяся в возрасте 1–2 месяцев [5].

Учитывая вышеизложенное, целесообразность терапии урогенитального хламидиоза в настоящее время не вызывает сомнений.

За рубежом уже давно уделяется большое внимание разработке стандартов лечения данного заболевания. Так, например, в США единые стандартные схемы лечения хламидийной инфекции официально представлены центром по профилактике и контролю за заболеваниями (CDC) в разделе диагностики и лечения ИППП; также имеются аналогичные Европейские рекомендации. К препаратам, которые включены в эти стандарты лечения, предъявляются строгие требования: высокая эффективность, хорошая переносимость и малая токсичность, доступная цена, возможность перорального приема и применения во время беременности.

До недавнего времени препаратом выбора в терапии урогенитального хламидиоза являлся доксициклин – антибиотик, относящийся к группе тетрациклинов. Выраженность терапевтического эффекта при лечении тетрациклинами объясняется их способностью нарушать синтез белка в микробной клетке. Как известно, доксициклин уже очень давно применяется для лечения хламидийной инфекции. Многие исследователи неоднократно доказывали высокую эффективность препарата (91–98%) и отмечали, как преимущество, низкую стоимость стандартной терапии (100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней). Однако у препарата имеются и существенные недостатки. В работах по переносимости и безопасности доксициклина чаще всего были отмечены такие побочные эффекты, как тошнота и рвота, редко развивалась фотосенсибилизация, и как серьезное побочное явление было описано нарушение образования костной ткани, дефекты эмали зубов, замедление линейного роста костей. Поэтому применение доксициклина, как и других тетрациклинов, противопоказано во время беременности и кормления грудью.

Важнейшее место в стандартах терапии урогенитального хламидиоза занимают макролиды. Их антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка рибосомами микробной клетки. Наиболее хорошо изучена группа макролидов, к которым относится первый природный препарат этого класса – эритромицин. Согласно многолетнему опыту, эритромицин является доступным, эффективным и безопасным антибактериальным средством. Стоит отметить, что долгое время эритромицин был единственным антибиотиком, который применялся для лечения урогенитального хламидиоза во время беременности. По имеющимся в литературе данным, его эффективность достаточно высока – 83–95%. Тем не менее большинство авторов указывают, что выраженные побочные эффекты со стороны желудочно–кишечного тракта, приводящие к отказу пациенток от лечения эритромицином, а также высокая курсовая доза и необходимость многократного приема препарата снижают приемлемость этого метода лечения [4,6]. Поэтому исследователи продолжают поиск новых антибактериальных средств для лечения хламидийной инфекции и, как результат, уже получены полусинтетические макролиды – азитромицин, кларитромицин и рокситромицин, обладающие наряду с выраженной противохламидийной активностью высокой биодоступностью и минимальными побочными эффектами.

В этом отношении наиболее перспективным представляется использование азитромицина (Хемомицин). Этот антибиотик обладает уникальными характеристиками: высоким уровнем всасывания в ЖКТ и устойчивостью в кислой среде, высокой концентрацией в тканях, продолжительным периодом полувыведения, возможностью проникновения внутрь пораженной клетки и способностью блокировать фазу превращения элементарных телец хламидий в ретикулярные тельца. Существенным преимуществом азитромицина в терапии урогенитального хламидиоза является возможность однократного перорального приема 1 г препарата. Ряд сравнительных рандомизированных исследований подтверждает высокую эффективность азитромицина – 91–97%, значительное снижение частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ (7,4% в сравнении с таковой при использовании эритромицина – 38,8%) и отсутствие неблагоприятного влияния на плод [6].

В последнее время все чаще стали появляться сообщения об успешном применении других макролидов. Так, например, для лечения хламидийной инфекции Ridgway G. предлагает использовать джозамицин 500 мг 2 раза в сутки или рокситромицин 300 мг в сутки в течение 7 дней, демонстрируя в своих работах их высокую эффективность (93–97%), сравнимую с таковой при стандартной терапии доксициклином. Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях установлена высокая антимикробная активность в отношении C. trachomatis и других макролидов – кларитромицина и спирамицина. По данным различных авторов, эффективность лечения спирамицином в дозе 3 млн. ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней составляет 90–98%, а применение кларитромицина (250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) у женщин с урогенитальным хламидиозом приводит к излечению в 94% случаев. Но, к сожалению, представленные исследования не являются плацебо–контролируемыми, что несколько снижает их достоверность. Таким образом, все современные макролиды являются высокоэффективными и безопасными для лечения хламидийной инфекции. Однако существенным преимуществом азитромицина является удобство применения [4].

Следует отметить ещё одну группу антибактериальных средств, применяемых в терапии урогенитального хламидиоза – фторхинолоны. Для препаратов этого класса (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и др.) характерны высокая биодоступность, длительный период полувыведения и проникновение в микробные клетки в высоких концентрациях. Данные препараты стали применяться для лечения хламидийной инфекции в конце 70–х – начале 80–х годов и, по мнению большинства исследователей, наиболее эффективным и безопасным среди них признан офлоксацин. В большинстве работ сообщалось об успешной терапии офлоксацином (80–100% пациентов). К тому же авторы обращали внимание, что наиболее часто используемая схема лечения офлоксацином – 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней – аналогична по кратности и длительности приема схеме лечения доксициклином, поэтому приемлемость лечения этими препаратами примерно одинакова [3]. Таким образом, в настоящее время офлоксацин – единственный из фторхинолонов, который входит в стандарты лечения урогенитального хламидиоза. Другие фторхинолоны оказались или неэффективными (ципрофлоксацин), или часто вызывали выраженные побочные эффекты (флероксацин) [6]. В последнее десятилетие появились фторхинолоны нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин и др.) с улучшенными фармакологическими свойствами и меньшей токсичностью, но, к сожалению, пока ещё недостаточно данных, чтобы достоверно оценить преимущества их применения для лечения хламидийной инфекции.

Таким образом, в настоящее время согласно общемировым рекомендациям препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции у взрослых являются азитромицин и доксициклин.

Рекомендованные схемы:

– 1 г азитромицина перорально однократно

или

– 100 мг доксициклина перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

При этом эксперты отмечают, что прием однократной дозы азитромицина под наблюдением медицинского персонала может быть более целесообразным, по сравнению с доксициклином, в популяциях с низким уровнем обращаемости за медицинской помощью и неудовлетворительным соблюдением режима лечения [2].

Эритромицин и офлоксацин применяют, как альтернативные препараты.

Альтернативные схемы:

– эритромицин 500 мг перорально 4 раза в сутки в течение 7 дней

или

– офлоксацин 300мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Офлоксацин гораздо дороже доксициклина и не имеет преимуществ перед ним, за исключением тех случаев, когда необходимо одновременное лечение инфекции, вызванной Neisseria gonorrhoeae [2].

Особый интерес для клиницистов представляет лечение хламидийной инфекции у беременных. Известно, что тетрациклины и фторхинолоны противопоказаны для применения во время беременности. В связи с этим для лечения хламидийной инфекции у беременных препаратами выбора, по общему мнению, являются макролиды, в частности, эритромицин. Но эритромицин нередко вызывает побочные эффекты со стороны желудочно–кишечного тракта, которые заставляют пациенток прекратить лечение.

Многие исследователи считают наиболее перспективным для терапии хламидиоза во время беременности азитромицин (Хемомицин). Несмотря на небольшое количество данных, по результатам Кокрановского обзора можно сделать вывод, что лечение азитромицином более эффективно, поскольку беременные лучше переносят однократный прием азитромицина, чем длительный курс эритромицина. Но в то же время отсутствие долгосрочных крупномасштабных исследований неблагоприятного влияния препарата на плод пока несколько ограничивает его широкое применение в рутинной клинической практике. Поэтому в настоящее время в стандартах лечения во время беременности азитромицин рассматривается, как альтернативный препарат [1].

В последнее время стали появляться отдельные сообщения об успешном применении других макролидов – джозамицина, ровамицина и др. Однако представленные исследования не являются плацебо–контролируемыми, а малочисленность групп беременных не позволяет оценить реальную эффективность и безопасность этих препаратов [4].

По итогам ряда исследований рекомендуется использовать амоксициллин, который безопасен во время беременности и достаточно эффективен для лечения хламидийной инфекции – в нескольких рандомизированных исследованиях он продемонстрировал эффективность 85–99% в сочетании со снижением частоты побочных эффектов (1,5–12,8% в сравнении с таковой при приеме эритромицина – 23,1–31,6%). В 2000 г. опубликован систематический Кокрановский обзор, в котором представлены данные всех сравнительных исследований режимов антибиотикотерапии у беременных с хламидиозом. Обзор включает 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых анализировалась сравнительная эффективность применения эритромицина, азитромицина и амоксициллина. Показатель микробиологической излеченности, свидетельствующий о ликвидации возбудителя и об отсутствии риска заболевания для новорожденного, составляет около 90% для всех исследованных антибиотиков, а при применении плацебо – 12% [1]. Полученные результаты свидетельствуют, что прием амоксициллина приводит к ликвидации хламидийной инфекции у 85–99% беременных, хотя ранее в экспериментах in vitro было показано, что C. trachomatis малочувствительна к действию амоксициллина. Поэтому дополнительные контролируемые исследования должны окончательно установить эффективность применения амоксициллина в отношении риска развития неонатальной хламидийной инфекции.

Ряд работ посвящен опыту применения клиндамицина в терапии урогенитального хламидиоза во время беременности. Эффективность применения клиндамицина и эритромицина, а также частота возникновения при этом побочных эффектов практически не различались. Прием клиндамицина продемонстрировал высокий уровень излеченности (96%), но данная стратегия оказалась значительно более дорогой в сравнении с остальными схемами лечения и как следствие этого – менее целесообразной [6].

Рекомендованные схемы во время беременности:

– эритромицин 500 мг перорально 4 раза в сутки в течение 7 дней

или

– эритромицин 250 мг перорально 4 раза в сутки в течение 14 дней

или

– азитромицин 1 г перорально в однократной дозе

или

– амоксициллин 500 мг перорально 3 раза в сутки 7 дней.

Поскольку препараты, рекомендованные для лечения хламидийной инфекции, обладают высокой эффективностью, пациенты не нуждаются в повторном обследовании на наличие C.trachomatis после завершения курса лечения (за исключением случаев сохранения симптомов или подозрения на реинфекцию). Контроль излеченности может быть рекомендован через 3 недели после окончания лечения эритромицином, так как частые побочные эффекты со стороны ЖКТ могут заставить пациентку нарушить режим лечения.

**Список литературы**

1. Brocklehurst P., Rooney G. National Perinatal Epidemiology Unit, Institute of Health Sciences, Old Road, Headington, Oxford, UK, OX3 7LF. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000054. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Guidelines 2002. MMWR : 2002; 51 (No.RR–6).

3. Heystek MJ, Tellarini M, Sebmitz H. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (suppl.A): 143.

4. Ridgway G.L. In: New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice. Ed. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J. F. Pub. Dekker New York, USA ,1995; 147–54.

5. Sweet R.L., Gibbs R.S. Chlamydial infections. In: Infectious diseases of the female genital tract. Williams (Wilkins, Baltimore, USA.– 1995.– P. 87–102.

6. Weber J.T., Johnson R.E. New treatments for Chlamydia trachomatis genital infection.//Clin.Infect.Dis.– 1995.– V. 20 (Suppl.1).–P.66–71.