

# Место джозамицина в лечении урогенитальных инфекций, вызываемых внутриклеточными возбудителями

Е.А. Ушкалова

Российский университет дружбы народов, г. Москва, РФ  
Фарматека, №4, 2006

Урогенитальные инфекции и заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), являются важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Они ежегодно поражают свыше 250 млн человек; причем 30% из них составляют люди моложе 25 лет [1]. В последние десятилетия наряду с ростом заболеваемости отмечаются и значительные изменения в структуре урогенитальной патологии.

В настоящее время первое место по распространенности среди всех бактериальных ЗППП занимает урогенитальный хламидиоз [2]. Хламидиями инфицировано не менее 5–10% молодых сексуально-активных взрослых людей [3]. Частота хламидиоза в Европе составляет примерно 10 млн случаев в год, в США – 3–4 млн [3, 4]. В России регистрация хламидиоза началась в 1994 г. С тех пор официальные статистические данные свидетельствуют о ежегодном удвоении в стране количества случаев впервые установленной хламидийной инфекции [5]. Заболеваемость урогенитальным хламидиозом в России в 2–3 раза превышает заболеваемость гонореей [6]. Известно более 20 нозологических форм, обусловленных хламидийной инфекцией.

Наряду с хламидиями в этиологии урогенитальных заболеваний все большее внимание привлекают другие внутриклеточные возбудители – микоплазмы и уреаплазмы.

## Биологические особенности микоплазм

Микоплазмы и уреаплазмы являются самыми мелкими, свободно живущими прокариотами [7]. Они принадлежат к семейству *Mycoplasmataceae*, входящему в класс *Mycoplasmatales*, поэтому фактически оба микроорганизма являются микоплазмами. Семейство *Mycoplasmataceae* разделяется на два рода: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*.

Микоплазмы обнаружены у млекопитающих, птиц, рыб, моллюсков, насекомых и растений. На сегодняшний день род *Mycoplasma* включает около 100 видов, род *Ureaplasma* – три. Установлено, что человек является естественным хозяином по крайней мере 14 видов микоплазм.

К основным клинически значимым биологическим особенностям микоплазм относятся:

- отсутствие ригидной клеточной стенки (имеется трехслойная мембрана), что обуславливает их пластичность, полиморфизм, высокую осмотическую чувствительность, полную резистентность к различным химическим антигенам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки, в т. ч. бета-лактамы антибиотиков;
- уникальная способность к мембранному паразитизму и длительной персистенции вследствие «ускользания» от фагоцитоза;
- способность к поликлональной активации лимфоцитов и индукции иммунопатологических реакций (аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических) [8].

Паразитарные микоплазмы обладают строгой видовой специфичностью в отношении хозяев. Большинство микоплазм, встречающихся у человека, относятся к комменсалам слизистых оболочек ротовой полости и урогенитального тракта [9]. Патогенными для человека являются не менее че-

тырех видов: *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. urealyticum*, причем последние три преимущественно вызывают урогенитальные инфекции, а *M. pneumoniae* в основном поражает дыхательные пути, являясь важным этиологическим фактором атипичных пневмоний. Вид *U. urealyticum* состоит из 14 или более сероваров, разделенных на два биовара. Ранее они назывались биовар 1, или *Parvo*, и биовар 2, или *T960*. Начиная с 2000 г. эти биовары рассматривают как два различных вида: *U. parvum* и *U. urealyticum* соответственно [10]. Более распространенным, по-видимому, является *U. parvum*. Он встречается в 81–90% случаев, а *U. urealyticum* – в 7–30%. Иногда (в 3–6% случаев) наблюдается сочетание обоих видов уреаплазм [11, 12]. У мужчин с негонококковым уретритом чаще выделяется *U. urealyticum* [13]. Последний возбудитель чаще проявляет устойчивость к тетрациклинам [14]. Необходимо отметить, что, поскольку разделение уреаплазм на виды произошло недавно, в большинстве работ их объединяют под единым названием – *U. urealyticum*.

## Эпидемиология и клинические проявления микоплазменной инфекции

Микоплазмы широко распространены в популяции. Носителями *M. hominis* и *U. urealyticum* являются 10–50% населения [8]. Наиболее часто их обнаруживают в возрастных группах, отличающихся высокой сексуальной активностью, – 14–19 и 20–29 лет, причем у женщин они встречаются чаще, чем у мужчин. Степень колонизации *M. hominis* и *U. urealyticum* зависит от возраста, социально-экономического положения и сексуальной активности. Выявляемость микоплазм и уреаплазм увеличивается с началом половой жизни. К факторам риска урогенитального микоплазмоза относятся: начало половой жизни до 18 лет, беспорядочная половая жизнь, трубное бесплодие, воспалительные заболевания гениталий неустановленной этиологии, наличие в анамнезе гинекологических заболеваний и ЗППП. Заболеваемость существенно выше у лиц с низким социальным положением, имеющих несколько половых партнеров, а также половых партнеров с гонококковым, хламидийным и трихомонадным уретритом, использующих оральные контрацептивы, и у беременных [8, 15, 16].

У женщин урогенитальные микоплазмозы подразделяют на микоплазмозы наружных (вульвовагинит, уретрит, парауретрит, бартолинит и др.) и внутренних половых органов (аднексит, эндометрит, сальпингит, воспаление и абсцессы яичников и др.). При вагинитах и цервицитах неясной этиологии *M. hominis* выделяется в 2–3 раза чаще, чем у здоровых женщин, причем частота ее выделения возрастает при смешанной инфекции с трихомонадами, гонококком и *Haemophilus vaginalis* [8]. *M. hominis* и уреаплазмам наряду с *C. trachomatis*, энтеробактериями, *Corynebacterium urealyticum*, стрептококками группы В и грибами рода *Candida* принадлежит ведущая этиологическая роль в возникновении уретритов как у беременных, так и небеременных женщин [17]. Считают, что *M. hominis*, чаще в ассоциации с облигатными анаэробами и/или *Gardnerella vaginalis*, имеет зна-

чение в патогенезе бактериального вагиноза [18]. У женщин с бактериальным вагинозом часто высевается и *M. genitalium* [19]. Однако более важную роль при вагинозе могут играть уреаплазмы, которые обнаруживают во влагалище 80% женщин [20], особенно *U. parvum*, являющаяся едва ли не облигатным компонентом биоценоза влагалища при бактериальном вагинозе [21]. Последняя определяется почти у половины женщин с дизурией и выделениями из влагалища [22].

В ряде случаев *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* могут быть этиологическими факторами воспалительных заболеваний органов малого таза [9, 23–25]. Показана роль микоплазм в развитии послеродового эндометрита, послеабортной лихорадки [8] и лихорадки, возникающей более чем через сутки после родоразрешения через естественные родовые пути [26]. К послеродовой лихорадке, возможно обусловленной эндометритом, предрасположены женщины с вагинальной колонизацией *M. hominis*, у которых полностью отсутствуют антитела к микоплазме или наблюдаются их низкие титры [7]. Важную роль в патофизиологии эндометритов, особенно развивающихся после операции кесарева сечения, придают *U. urealyticum* [20]. Значение микоплазм в развитии эндометритов подтверждается их обнаружением в полости матки при медицинских абортах, самопроизвольных выкидышах и мертворождении. *U. urealyticum* часто выделяют у женщин с аднекситом и стерильностью [27].

Во время беременности высеваемость микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза. В частности, *M. hominis* обнаруживается у 15–50% беременных женщин [8, 28]. В ряде исследований показана ассоциация между инфицированием *M. hominis* и патологией беременности. Однако осложнения и неблагоприятные исходы беременности (спонтанный аборт, преждевременные роды, пониженный вес плода, хориоамниотит, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременное излитие околоплодных вод и др.), включая внутриутробную гибель, чаще ассоциируются с уреаплазменной инфекцией [12, 20, 25, 28–31].

У мужчин микоплазмы и уреаплазмы способны поражать мочеиспускательный канал и предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек, мочевого пузыря. *U. urealyticum* и *M. genitalium* могут быть возбудителями негемококкового уретрита не только у женщин, но и у мужчин [9, 23, 32–35]. Роль *M. hominis* в качестве первичного этиологического фактора негемококкового уретрита представляется сомнительной [7, 33]. Уреаплазмы, в отличие от *M. genitalium*, могут быть возбудителями простатита и эпидидимита [9]. На уреаплазменную этиологию простатита указывает концентрация этого возбудителя в секрете предстательной железы, равная  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл [8]. Роль *M. genitalium* при простатите и эпидидимите не известна [24].

При восходящей микоплазменной инфекции поражаются верхние мочевые пути и почки. Уреаплазмы способны попадать в верхние отделы урогенитального тракта с помощью сперматозоидов, являющихся их носителями [8]. *M. hominis* вызывает примерно 5% всех случаев острого пиелонефрита [36]. *U. urealyticum* может быть причиной острого уретрального синдрома у женщин, а также хронических симптомов, связанных с затруднением опорожнения мочевого пузыря, которые следует дифференцировать с интерстициальным циститом [28]. Она может способствовать образованию почечных камней, однако условия, предрасполагающие к попаданию микроорганизма в почки, и частота образования камней не известны [11]. В некоторых исследованиях показана статистически значимая ассоциация *M. hominis* и *U. urealyticum* с гломерулонефритом [37].

У ряда пациентов, преимущественно с иммунодефицитом, *M. hominis* и *U. urealyticum* вызывают артриты, характеризующиеся длительным течением (до года и более), сепсис,

эндокардит, остеомиелит, менингит, абсцесс головного мозга, перикардит и другие экстрагенитальные поражения [11, 38–40].

Существуют данные, подтверждающие связь микоплазменной инфекции с бесплодием, прежде всего у женщин. В цервикальном канале бесплодных женщин *U. urealyticum* выявляется в 50–84% случаев [8]. Бесплодие может быть следствием воспалительных процессов, приводящих к нарушению овогенеза или препятствующих продвижению яйцеклетки. *U. urealyticum* способна вызывать абортывание оплодотворенного яйца в поздние сроки беременности. При сочетанной хламидийной и микоплазменной инфекции частота развития бесплодия возрастает в 1,5–2 раза [41]. Данные о влиянии микоплазменной инфекции на урогенитальный тракт на бесплодие у мужчин более противоречивы. Считают, что оно может быть обусловлено не только воспалительными процессами, но и угнетением под влиянием уреаплазм сперматогенеза и подвижности сперматозоидов [8].

Инфицирование плода урогенитальными микоплазмами происходит преимущественно интранатально. Микоплазмы выделяются у 18–55% доношенных новорожденных и у 29–55% недоношенных. Частота выявления микоплазм у недоношенных детей в 3 раза превышает таковую у доношенных [8].

Микоплазменная инфекция у новорожденных чаще имеет локализованный характер и проявляется плевральным выпотом, пневмонией, аденопатией и абсцессом. Установлена взаимосвязь между уреаплазменной инфекцией плода с пониженной массой тела при рождении и патологией респираторного тракта [42]. Обсуждается вопрос о роли микоплазм в качестве этиологического фактора бактериального менингита, а также кофактора хронического заболевания легких (бронхопальмонарной дисплазии) и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных. Более высокая частота бронхопальмонарной дисплазии у детей с колонизацией уреаплазмами была подтверждена результатами мета-анализа, однако включенные в него исследования были преимущественно небольшими [43].

Генерализированный инфекционный процесс обычно развивается при внутриутробном инфицировании. Микоплазмы способны вызывать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток и оказывать тератогенное действие [28]. Например, повышенная частота врожденных аномалий, в т. ч. несовместимых с жизнью, отмечена при внутриутробном инфицировании *M. pneumoniae* [8]. Имеются данные об этиологической роли уреаплазм при спонтанных абортах и преждевременных родах.

Несмотря на то что роль микоплазм в этиологии и патогенезе многих патологических процессов не вызывает сомнений, вопрос о значении микоплазм в качестве моновозбудителя на сегодняшний день окончательно не решен. В литературе описаны клинические симптомы уретрита, простатита, послеродового эндометрита, спонтанного аборта, преждевременных родов, артрита у взрослых, сепсиса и менингита у новорожденных, при которых *M. hominis*, *M. genitalium* или *U. urealyticum* выделялись в монокультурах [9]. Как моноинфекция микоплазм встречается примерно в 12–18% случаев, ассоциация микоплазм с другими патогенными микроорганизмами – в 82–88%, в т. ч. с хламидиями – в 18–20% [44].

Ряд авторов относит микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие определенных нозологических форм. Другие считают микоплазмы комменсалами урогенитального тракта, способными при определенных условиях вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов – чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

Доказательствами этиологической роли микоплазм и уреаплазм при воспалительных заболеваниях мочеполовой системы являются эксперименты на животных и людях. Показано, что инокулирование *M. hominis* в маточные трубы обезьян приводило через несколько дней к развитию у всех животных ограниченных сальпингитов и параметритов [45]. Jansch описал эксперимент с введением себе в уретру чистой культуры *U. urealyticum* [46]. Через 3 дня у него возникли симптомы уретрита, сопровождавшиеся выделением данного микроорганизма с мочой, которые исчезли после лечения доксициклином. По-видимому, для развития инфекционного процесса имеет значение не только наличие микоплазм, но и широта и массивность их диссеминации. Например, выявлена статистически достоверная связь между уровнем колонизации *U. urealyticum* и *M. hominis* мочеполовых путей женщин и преждевременными родами, а также родовым излитием околоплодных вод [47]. Немаловажную роль в развитии инфекции играет и вирулентность конкретного штамма [44].

При носительстве микоплазм факторами, провоцирующими развитие инфекционного процесса, могут быть:

- ассоциация с другими бактериями;
- изменение гормонального фона;
- беременность, роды;
- оперативные вмешательства, аборт;
- иммунные нарушения [48].

В последние десятилетия поражения органов мочеполовой системы микоплазменной этиологии значительно участились и составляют приблизительно 40% всех воспалительных заболеваний мочеполовых органов [8]. Многочисленные работы свидетельствуют о значительной распространенности микоплазменной инфекции при трихомонадных, гонококковых и хламидийных поражениях мочеполового тракта, острых и хронических воспалениях женской генитальной сферы невыясненной этиологии, патологии беременности и плода. Наряду с ростом заболеваемости микоплазменными инфекциями обнаруживаются новые виды микоплазм, патогенные для человека.

Например, у больных СПИДом выделена микоплазма, названная сначала *M. incognitus* [8]. Позднее было установлено, что она является штаммом *M. fermentans*, который вызывает заболевание, клинически проявляющееся лихорадкой, лимфоаденопатией, диареей, пневмонией, сердечной и печеночной недостаточностью. Причем системные проявления этой инфекции наблюдаются не только у ВИЧ-инфицированных, но и ВИЧ-негативных лиц. Заболевание обычно приводит к летальному исходу, а при аутопсии во внутренних органах обнаруживаются множественные некрозы гнойного и негнойного характера. Возможно, что штамм *M. incognitus* играет роль кофактора в развитии СПИДа. Другим возможным кофактором в развитии СПИДа является *M. penetrans*, которая также была выделена из урогенитального тракта ВИЧ-инфицированных лиц [8].

Пути заражения, клиническая картина и течение заболевания

Основным путем заражения генитальными микоплазмами является половой, однако существует возможность заражения женщин, особенно девочек, при непрямом контакте. Инфекция может быть занесена различными предметами домашнего обихода (постельное белье, ночной горшок), инструментарием в акушерско-гинекологических кабинетах (влагалищные наконечники, резиновые перчатки, гинекологические зеркала) в случае их недостаточного обеззараживания [49]. Как уже указывалось выше, новорожденные могут заражаться интранатально и внутриутробно.

Урогенитальные микоплазменные инфекции чаще бывают бессимптомными (носительство), но могут быть острыми и хроническими. Острые формы возникают редко. Например, острый микоплазменный уретрит встречается примерно у 5% больных [38, 49]. Клиническая картина урогенитального микоплазмоза и уреаплазмоза не имеет патогномоничных симптомов. Как правило, преобладают малосимптомные формы, имеющие упорное течение с частыми рецидивами и способствующие развитию осложнений.

### Диагностика и показания к назначению лечения

Для диагностики урогенитальных микоплазмозов используют микробиологический, иммунофлюоресцентный методы, а также метод генетических зондов и полимеразной цепной реакции [21]. Во многих случаях для выявления возбудителей необходимо сочетанное применение разных диагностических методов. Рутинными методами микробиологической диагностики, применяемыми в широкой медицинской практике, их выявить сложно [38].

Обследование на генитальные микоплазмы на начальном этапе ряда заболеваний может быть экономически нецелесообразным. Так, женщинам с клиническими проявлениями цервицита и/или уретрита и мужчинам с проявлениями уретрита рекомендуют прежде всего назначать антигонококковую и антихламидийную терапию, даже если гонококки и хламидии выявить у них не удалось. Противохламидийное лечение будет одновременно направлено и против микоплазм, поскольку в отношении этих микроорганизмов активны одни и те же антибактериальные средства.

По мнению большинства исследователей, критериями назначения этиологической терапии при выявлении генитальных микоплазм являются:

- клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса в органах мочеполовой системы;
- результаты комплексного микробиологического обследования на наличие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с количественным обнаружением генитальных микоплазм  $> 10^4$  КОЕ/мл;
- предстоящие оперативные или другие инвазивные мероприятия на органах мочеполовой системы (гистероскопия, трансуретральная резекция, деструкция кондилом, введение внутриматочных контрацептивов, крио-, электро-, лазеротерапия эктопии шейки матки и др.);
- бесплодие – в случаях, когда не удалось выявить других причин, кроме генитальных микоплазм;
- оценка акушерско-гинекологического анамнеза и течение настоящей беременности [48].

Результаты двойного слепого рандомизированного placebo-контролируемого исследования, включавшего 597 беременных женщин, показали, что антибиотикопрофилактика препаратами широкого спектра действия, обязательно включающего уреаплазм, дает возможность существенно снизить частоту эндометрита после кесарева сечения, что позволило авторам рекомендовать назначение такой профилактики особенно женщинам с факторами риска развития инфекции в послеоперационном периоде [50].

### Антибактериальные препараты, применяемые для лечения микоплазменной и уреаплазменной инфекций

К препаратам выбора при микоплазменных инфекциях относят доксициклин, отличающийся от тетрациклина лучшими фармакокинетическими свойствами и большей безопасностью. Среди солей доксициклина предпочтение следует отдавать моногидрату, который, в отличие от гидрохлорида, не вызывает развития эзофагита и оказывает ми-

нимальное воздействие на микрофлору кишечника [48]. Наиболее удобной в применении является лекарственная форма Юнидокс Солютаб, которая позволяет применять препарат в виде как таблеток, так и раствора, приготовляемого перед употреблением из таблеток. Кроме того, лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильное всасывание доксициклина и равномерное нарастание его концентрации в крови. При негонококковом уретрите, вызванном *C. trachomatis*, *U. urealyticum* или *M. genitalium*, доксициклин применяют в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней [14, 23].

Хорошие результаты были получены при применении доксициклина у женщин, инфицированных различными видами микоплазм и страдающих бесплодием или привычным невынашиванием беременности. В ряде случаев после применения доксициклина наступала беременность, которая заканчивалась нормальными родами в срок и без осложнений [14].

К недостаткам доксициклина относится невозможность его назначения детям до 8 лет и беременным женщинам.

Другие группы антибиотиков, применяемые для лечения микоплазмозов и хламидиозов, включают макролиды, фторхинолоны, а также клиндамицин, активный в отношении *M. hominis*. Клиндамицин можно применять при воспалительных заболеваниях органов малого таза и послеродовой и послеабортной лихорадке [9]. Следует отметить, что при послеродовой и послеабортной лихорадке назначение антибиотиков рекомендуют только в случае персистирующих симптомов [9]. При уреоплазменной инфекции более активны макролиды и фторхинолоны, МПК которых представлены в таблице.

**Чувствительность уреоплазм к препаратам группы макролидов и фторхинолонов (МПК в мкг/мл) [14]**

| Антибиотик     | МПК           |
|----------------|---------------|
| Макролиды      |               |
| Эритромицин    | 0,120-3,000   |
| Спирамицин     | 16,000-41,900 |
| Джозамицин     | 0,020-0,450   |
| Мидекамицин    | 0,060-0,600   |
| Кларитромицин  | 0,015-1,000   |
| Рокситромицин  | 0,060-1,000   |
| Азитромицин    | 0,120-1,000   |
| Фторхинолоны   |               |
| Офлоксацин     | 1,000-4,000   |
| Ципрофлоксацин | 0,250-0,100   |
| Норфлоксацин   | 2,000-4,000   |
| Ломефлоксацин  | 2,000-8,000   |
| Пефлоксацин    | 4,000-8,000   |

Среди фторхинолонов предпочтение при лечении микоплазменных инфекций рекомендуют отдавать офлоксацину и его левовращающему изомеру – левофлоксацину [9]. Больших сравнительных исследований макролидов между собой не проводилось, поэтому при их выборе обычно ориентируются на МПК, фармакокинетические свойства и стоимость лечения. Как видно из таблицы, для макролидов в целом характерны более низкие МПК, чем для фторхинолонов. По мнению ряда исследователей, при уреоплазменной инфекции макролиды должны использоваться в качестве препаратов первого ряда [22].

## Место джозамицина в терапии урогенитальных инфекций

В группе макролидов самые низкие МПК для уреоплазм имеют кларитромицин и джозамицин. Последний препарат благодаря высокой активности и хорошей переносимости является одним из самых широкоприменяемых в мире антибиотиков для лечения урогенитальных инфекций [51].

Джозамицин обладает широким спектром антибактериального действия, включающим как все клинически значимые возбудители микоплазмоза (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), так и другие основные этиологические агенты при урогенитальных заболеваниях – хламидии и *Neisseria gonorrhoeae*. Значение джозамицина в лечении микоплазменных и хламидийных инфекций подтверждается тем фактом, что в клинических исследованиях его используют в качестве препарата сравнения при изучении новых антибиотиков [51].

Преимуществом 16-членных макролидов, к которым относится джозамицин, перед эритромицином и другими препаратами этой группы является более редкое развитие к ним устойчивости у ряда микроорганизмов, например *S. pneumoniae* [52] и *S. aureus* [53]. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении внутриклеточных возбудителей. Несмотря на широкое применение, клинические штаммы микоплазм, уреоплазм и хламидий сохраняют высокую чувствительность к джозамицину как за рубежом [42, 54], так и в России [55]. Например, в период с 2001 по 2003 г. был отмечен рост количества резистентных штаммов к рокситромицину, кларитромицину, левофлоксацину и клиндамицину, в то время как уровень антибиотикоустойчивости к джозамицину за это время не изменился [48]. Аналогичные данные были получены и в исследовании, проведенном в Красноярске, где было показано сохранение стабильно высокой чувствительности *U. urealyticum* к джозамицину на протяжении последних 5 лет [55]. Более высокая активность джозамицина в отношении уреоплазм по сравнению с другими макролидами продемонстрирована и в других отечественных исследованиях [56].

В зарубежном сравнительном исследовании чувствительности к семи антибактериальным препаратам (джозамицин, доксициклин, миноциклин, спарфлоксацин, рокситромицин, офлоксацин и азитромицин) возбудителей смешанной инфекции *U. urealyticum* и *M. hominis*, выделенных у больных негонококковым уретритом, также была показана их более высокая чувствительность к джозамицину, чем к препаратам сравнения [54]. Следует отметить, что при подобных инфекциях уровень резистентности возбудителей особенно высок, в связи с чем выбор препаратов для их лечения должен проводиться наиболее тщательно. Например, резистентность к азитромицину в данном исследовании составила 90,48%.

Джозамицин обладает и благоприятными фармакокинетическими свойствами. К его преимуществам относятся устойчивость к гидролизу в кислой среде и быстрое создание высокой концентрации в клетках и тканях [57]. Джозамицин накапливается в лимфатических узлах и половых органах, причем его концентрации в этих органах при воспалительных процессах повышаются, т. к. он способен проникать внутрь фагоцитарных клеток (макрофагов, фибробластов, полиморфноядерных гранулоцитов) и переноситься ими в очаг воспаления [58]. Концентрация препарата в полиморфноядерных лейкоцитах человека, моноцитах и альвеолярных макрофагах приблизительно в 20 раз выше, чем во внеклеточном пространстве [59]. В отличие от большинства других макролидов, джозамицин наряду с хорошим проникновением внутрь клеток создает и высокие концентрации в сыво-



ротке крови, что имеет важное значение при системном проявлении инфекции [60]. Препарат не связывается с изоферментами цитохрома Р-450 и не влияет на НАДФ-цитохром-С редуктазу, поэтому обладает значительно более низким риском лекарственных взаимодействий, чем эритромицин и кларитромицин, и не оказывает отрицательного влияния на функцию печени. Он обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, которые могут способствовать усилению эффекта у больных с воспалительными заболеваниями [61].

Джозамицин отличается и высокой безопасностью. По данным большого постмаркетингового исследования с участием 27 тыс. больных, при применении джозамицина желудочно-кишечные реакции наблюдались в 4,3% случаев, реакции гиперчувствительности – в 0,37%, неврологические нарушения – в 0,04%, другие неблагоприятные явления – в 0,02% [62].

Еще одним очень важным достоинством джозамицина является возможность его применения у беременных женщин. Он обладает наименьшим тератогенным эффектом среди всех макролидов [63]. Высокая эффективность (91,5%) и отличная переносимость (побочных эффектов не зарегистрировано) джозамицина были, в частности, продемонстрированы в исследовании, включавшем 47 беременных женщин (срок беременности 24–32 нед) со смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекцией [64]. В сравнительном исследовании были показаны преимущества джозамицина перед эритромицином у беременных женщин с хламидиозом в отношении как эффективности, так и переносимости [65]. В 2001 г. джозамицин был рекомендован Европейским руководством по ЗППП для лечения хламидийной инфекции у беременных [48].

Эффективность джозамицина при смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта показана не только у взрослых, но и у детей [66–68]. Так, в одном из исследований джозамицин изучали у 39 девочек в возрасте от 2,5 до 6,5 лет с хламидийной и хламидийно-микоплазменной инфекцией урогенитального тракта [68]. Препарат применяли в дозе 50 мг/кг/сут в три приема. Продолжительность курса лечения составляла при поражении нижнего отдела урогенитального тракта 10 дней, при наличии хронического салпингита, пиелонефрита, а также экстрагенитальных очагов инфекции – 14 дней. Этиологическая эффективность препарата составила при хламидиозе 94,9%, при хламидийно-микоплазменной инфекции – 81,8%. Высокая терапевтическая эффективность и безопасность, удобная лекарственная форма препарата и ее благоприятные органолептические свойства позволили исследователям рекомендовать применение джозамицина для лечения хламидийной и смешанной хламидийно-микоплазменной инфекций урогенитального тракта у детей младшего возраста.

Таким образом, с учетом фармакодинамических и фармакокинетических свойств, высокой безопасности и хорошей переносимости джозамицин представляется одним из самых перспективных антибиотиков для лечения урогенитальной инфекции, вызванной хламидиями, микоплазмами и уреаплазмами у разных категорий пациентов, включая беременных женщин и детей. У взрослых препарат рекомендуют применять в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–14 дней.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.А., Минкевич К.В. Применение макролида нового поколения вильпрафена для лечения генитального хламидиоза у женщин. – СПб., 1997.
2. Donovan B. Sexually transmissible infections other than HIV. – *Lancet* 2004; 363: 545–56.
3. Крутикова Е.В. Применение вильпрафена в лечении хламидийной ин-

фекции мочеполового тракта (обзор) // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 1998. – № 1.

4. Marra F, Marra CA, Patrick DM. Cost effectiveness analysis of azithromycin and doxycycline for Chlamydia trachomatis infection in women: A Canadian perspective. *Inf Dis Med Microbiol* 1997; 8: 202–08.

5. Мавров И.И. Оценка эффективности доксицилина моногидрата при лечении больных мочеполовым хламидиозом // *Consilium-Medicum*. – 2004. – Т. 6, № 7.

6. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза // *Заболевания, передающиеся половым путем*. 1995. – № 5. – С. 28–33.

7. Hardy RD. *Mycoplasma Infections*. ACP Medicine, 2005.

8. Кочетова Г.Н. Эта многолика микоплазма. <http://www.medlab.scn.ru/?a=3&i=22>

9. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. – *Clin Infect Dis*. – 1996; 23: 671.

10. Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, et al. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. – *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1175–79.

11. Povlsen K, Thorsen P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 65–67.

12. Abele-Horn M, Wolff C, Dressel P, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients, and gynecological patients with pelvic inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1199–202.

13. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (3): 192–95. (ISSN: 0148-5717).

14. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение уреаплазменной инфекции урогенитального тракта // *Лечащий врач*. – 2004. – № 10. – С. 39–42.

15. McCormack WM, Rosner B, Alpert S, et al. Vaginal colonization with *mycoplasma hominis* and *ureaplasma urealyticum*. *Sex Transm Dis* 1986; 13 (2): 67–70.

16. Wang N. Epidemiological study on mycoplasmas colonization and infection in the female genital tract. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1992; 13 (6): 368–71.

17. Савичева А.М., Селимян Н.К. Этиология уретритов у беременных и небеременных женщин // *Журнал*

акушерства и женских болезней. – 2000. – Т. XLIX. Вып. 4.

18. Борисенко К.К., Тоскин И.А., Кисина В.И. О значении колонизации мочеполовых органов *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* // *Инфекции, передаваемые половым путем*. – 1999. – № 3. – С. 28–32.

19. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, et al. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners. *Int J STD AIDS* 2000; 11 (6): 356–60.

20. Witt A, Berger A, Gruber CJ, et al. Increased intrauterine frequency of *Ureaplasma urealyticum* in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery. – *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (5): 1663–69.

21. Ивашков Е.А. Использование полимеразной цепной реакции в диагностике урогенитальных инфекций // *Лабораторные новости Дальнего Востока*. – 1999. – № 2.

22. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: проблема выбора рациональной антимикробной терапии // *Фарматека*. – 2004. – № 11.

23. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6): 1.

24. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium*: an update. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 145.

25. Jacqui P, Sedallian A. Role of mycoplasmas in the last month of pregnancy and postpartum pathology. Prospective study of 577 pregnancies. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992; 87 (3): 135–44.

26. Moller BR. The role of mycoplasmas in the upper genital tract of women. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 281.

27. Elias M, Grzesko J, Siejkowski R, et al. The presence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in the cervical canal of uterus. *Ginekol Pol* 2005; 76 (1): 28–32.

28. Остроумов О.А. Влияние хламидийной и микоплазменной инфекций на развитие неблагоприятных исходов беременности // *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*. 2001–2002. – Т. 1. – Вып. 1.

29. Horowitz J, et al. *Ureaplasma urealyticum* cervical colonization as a marker for pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48: 15–19.

30. Calleri LF, Taccani C, Porcelli A. *Ureaplasma urealyticum* vaginosis and premature rupture of membranes.

- What is its role? *Minerva Ginecol* 2000; 52: 49–58.
31. Donders GC, Van Bulck B, Caudron J, et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 431–37.
  32. Toskine I, Verraes-Derancourt S, Letawe C, et al. Prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections among high-risk patients attending a free anonymous HIV-screening center. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131 (3): 251–54.
  33. Salari MH, Karimi A. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in men with non-gonococcal urethritis. *East Mediterr Health J* 2003; 9 (3): 291–95.
  34. Srugo I, Steinberg J, Madeb R, et al. Agents of non-gonococcal urethritis in males attending an Israeli clinic for sexually transmitted diseases. *Isr Med Assoc J* 2003; 5 (1): 24–27.
  35. Anagnrius C, Lore B. Chlamydia-like symptoms can have another etiology. *Mycoplasma genitalium* - an important and common sexually transmitted disease. *Lakartidningen* 2002; 99 (48): 4854–55, 4858–59.
  36. McCormack WM. Susceptibility of mycoplasmas to antimicrobial agents: clinical implications. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl. 1): S200.
  37. Daxboeck F, Zitta S, Stadler M, et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sterile pyuria. *J Infect* 2005; 51 (1): 54–58.
  38. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology* 2000; 55: 486.
  39. Madoff S, Hooper DC. Nongonitourinary infections caused by *Mycoplasma hominis* in adults. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 602.
  40. McMahon DK, Dummer JS, Pasculle AW, et al. Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults. *Am J Med* 1990; 89: 275.
  41. Майоров М.В. Урогенитальный хламидиоз в амбулаторной гинекологии // *Провизор*. – 2004. – № 10.
  42. Aujard Y, Maury L, Doit C, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature. *Arch Pediatr* 2005; 12 (Suppl. 1): S12–18.
  43. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, et al. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (12): 1033–39.
  44. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Применение кларитромицина при урогенитальной инфекции // *Фарматека*. – 2004. – № 1. – С. 15–18.
  45. Moller BR. Comparison of serological tests for detection of *Mycoplasma hominis* antibodies in female Grivet monkeys with experimentally induced salpingitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; 89 (1): 7–11.
  46. Jansch HH. Pathogenicity demonstration for urea splitting *Mycoplasma* in the human urogenital tract using a self-administered test. *Hautarzt* – 1972; 23 (12): 558.
  47. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции: Методические рекомендации для врачей / под ред. А.П. Помогаевой. Томск, 2003. – С. 26–28.
  48. Кисина В.И., Ковалык В.П., Колиева Г.Л. Критерии выбора рекомендованных и альтернативных методов лечения урогенитальных инфекций // *Трудный пациент*. – 2005. – № 2.
  49. Мавров И.И. Половые болезни. Киев–Москва, 1994. – 479 с.
  50. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, et al. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for *Ureaplasma urealyticum* to reduce post-caesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (6): 1183–89.
  51. Colombo U, Pifarotti G, Amidani M, et al. Rokitamycin in the treatment of female genital Chlamydia and *Mycoplasma* infections. Comparative study vs josamycin. *Minerva Ginecol* 1998; 50 (11): 491–97.
  52. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2005; 14 (4): 1–4.
  53. Guggenbichler JP, Georgopoulos U, Scharer P, et al. Antimicrobial activity of josamycin against erythromycin-resistant staphylococci as compared to roxythromycin and clarithromycin. *Infection*. 1993; 21 (4): 259–61.
  54. Huang C, Liu Z, Lin N, et al. Susceptibility of mixed infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* to seven antimicrobial agents and comparison with that of *Ureaplasma urealyticum* infection. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003; 23 (2): 203–05.
  55. Шапран М.В. Чувствительность *Ureaplasma urealyticum* к антибиотикам // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 1.
  56. Гамова Н.А. Чувствительность к лекарственным препаратам *Ureaplasma urealyticum*, персистирующих в организме больных при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта // *Журнал микробиологии*. – 2003. – № 4. – С. 81–85.
  57. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / под ред. Э.К. Айламазяна. – Н.-Новгород. – 1998. – 182 с.
  58. Labro MT. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno Fairy Tales»? *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13 (4): 615–50.
  59. Скрипкин Ю.К., Пашиных М.Г. Лечение джозамицином больных урогенитальным хламидиозом // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2000. – № 2. – С. 49–50.
  60. Skinner M, Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19 (1): 21–29.
  61. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S, et al. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38 (11): 2643–47.
  62. Osono T, et al. Results of phase VI Study. – 1984; 8: 114–18.
  63. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al. A case control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (3): 234–37.
  64. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Ивашков Е.А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2002. – № 6. – С. 67–70.
  65. Берлев И.В., Тестова Г.В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных // *Инфекции в хирургии*. – 2003. – № 1–4.
  66. Малова И.О. Вильпрафен в лечении смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2004. – № 3. – С. 69–72.
  67. Малова И.О. Вильпрафен (джозамицин) в лечении хламидийной и смешанных инфекций урогенитального тракта у девочек младшего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2001. – № 4.