



Хламидийная инфекция у мужчин – недооцененная угроза

И.С. Палагин, И.А. Эйдельштейн, А.В. Голуб

Адрес для переписки: Алексей Викторович Голуб, alex.golub@antibiotic.ru

В статье приведены данные по заболеваемости хламидийной инфекцией. Отмечается, что урогенитальный хламидиоз у мужчин вследствие возможного бессимптомного течения заболевания и развития необратимых последствий, влияющих на фертильность, представляет серьезную проблему. Подчеркивается необходимость ранней точной диагностики заболевания и безотлагательного начала эффективного антибактериального лечения до развития необратимых изменений в тканях мужской половой системы. Предложен выбор антимикробных препаратов с учетом принципов рационального использования антибиотиков.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, антимикробная терапия, макролиды, рокситромицин

Введение

Ежегодно в мире регистрируется до 100 млн случаев хламидийной инфекции урогенитальной локализации. В литературе широко освещена проблема негативных последствий хламидиоза и его осложнений для женского репродуктивного здоровья, однако наблюдается относительный дефицит информации о влиянии патогена на мужскую фертильность. Последнее частично обусловлено бессимптомным течением болезни примерно у половины мужчин на фоне особенностей парадоксального иммунного ответа и потенцирования хронического воспаления, что ведет к пролиферации клеток, перестройке тканей, рубцеванию и аутоиммунно-

му ответу у предрасположенных индивидуумов [1, 2]. В этой связи представляются крайне важными ранняя точная диагностика заболевания и безотлагательное начало эффективного антибактериального лечения до развития необратимых изменений в тканях мужской половой системы.

Характеристика возбудителя

Хламидии – уникальный облигатный внутриклеточный грамотрицательный бактериальный патоген, способный вызывать заболевания у человека и животных. Из 19 известных серотипов *Chlamydia trachomatis* восемь могут поражать урогенитальный тракт, другие являются причиной трахомы, венерической лимфо-

гранулемы, инфекций лимфатической системы [3, 4].

Бактерия характеризуется наличием бифазного жизненного цикла в виде внеклеточных элементарных телец и ретикулярных телец с внутриклеточной локализацией. Заражение происходит при контакте элементарных телец с эпителием урогенитального тракта, после чего наблюдаются процесс эндоцитоза (проникновения внутрь клетки) и трансформация метаболически неактивных элементарных телец в более крупные и метаболически активные ретикулярные тельца, способные размножаться. По завершении жизненного цикла хламидии вновь трансформируются в элементарные тельца, которые, разрушая мембрану, выходят наружу (экзоцитоз) и инфицируют соседние интактные клетки, распространяя инфекционный процесс. Важнейшим звеном патогенеза является внутриклеточная локализация возбудителя, которая препятствует развитию нормального иммунного ответа и эрадикации, способствуя персистенции инфекции [5].

Эпидемиология и социальное значение хламидийной инфекции

В среднем в 25–50% случаев хламидийная инфекция протекает бессимптомно. Тем не менее клиническая картина инфекции



у женщин помимо цервицита может включать проявления уретрита, бартолинита и поражения верхних отделов генитального тракта (эндометрит, сальпингоофорит), а также реактивного артрита. Известны последствия нелеченой инфекции для репродуктивной функции: бесплодие, эктопическая беременность, невынашивание и осложнения беременности (преждевременные роды, низкая масса плода и высокая неонатальная смертность, послеродовый эндометрит) [6–10]. На этом более чем серьезном фоне складывается ситуация недостаточно серьезного отношения к последствиям хламидийного поражения мужских половых органов. На сегодняшний момент несомненным является этиологическое значение хламидий для уретрита, эпидидимита и орхоэпидидимита. Не исключена также роль патогена в возникновении простатита и везикулита [11–13].

Chlamydia trachomatis у мужчин является самой частой причиной уретритов вообще и самой частой причиной так называемых негонококковых уретритов в частности. По одним данным, хламидии в среднем выделяют в 30% случаев всех уретритов и более чем в 42% случаев негонококковых уретритов [14]. По другим данным, у четверти пациентов с негонококковыми уретритами заболевание протекает бессимптомно, а хламидии обнаруживают примерно в половине всех случаев уретритов с клиническими проявлениями и без таковых [15–18]. У 70% мужчин заболевание сопровождается выделениями из уретры и раздражением ее наружного отверстия, дизурией, симптомами эпидидимита, орхита или простатита, что обычно наблюдается через одну – три недели после инфицирования [19].

Среди 150 млн мужчин США ежегодно регистрируется до 600 тыс. случаев эпидидимита, к основным симптомам которого относятся боль, отек мошонки, изменение структуры придатка

яичка, лихорадка, расстройства мочеиспускания, выделения из уретры [12, 20]. В прогрессирующее инфекционное воспаление может быть вовлечено и яичко, в результате чего развивается орхоэпидидимит. У мужчин в возрасте от 14 до 35 лет основным этиологическим агентом в таких случаях являются возбудители, передаваемые половым путем (наиболее часто гонококки и хламидии). В результате перенесенного заболевания уменьшается количество сперматозоидов в семенной жидкости, снижается их подвижность, что и приводит в большинстве случаев к мужскому бесплодию [21–23]. Помимо орхита и эпидидимита к осложнениям негонококкового уретрита относят синдром Рейтера (реактивный артрит и конъюнктивит) и поражения аnoreктальной области.

Степень влияния хламидийной инфекции на мужскую фертильность еще окончательно не определена, однако ряд весьма доказательных экспериментальных и клинических данных все-таки свидетельствуют о ее отрицательной роли. Например, исследования с использованием электронной микроскопии продемонстрировали возможности взаимодействия хламидий со сперматозоидами [24, 25]. Более того, элементарные тельца хламидий могут вести к апоптозу мужских половых клеток [26]. Множество исследований выявили корреляцию между хламидийной инфекцией и количественными и качественными характеристиками спермы [27–29]. Наконец, клинические наблюдения также свидетельствуют о взаимосвязи патогена с мужским бесплодием [30–33]. Перспективным считается направление раскрытия аутоиммунных механизмов в нарушении фертильности вследствие перенесенного инфекционного заболевания [1].

Принимая во внимание не только сиюминутную необходимость лечения острого негонококкового уретрита, но и серьезные социаль-

ные последствия хламидийной инфекции, особую актуальность представляют своевременная диагностика и адекватный выбор antimicrobного препарата с учетом принципов рационального использования антибиотиков.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании клинической картины и обнаружения возбудителя в результате лабораторных исследований клинического материала. Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление нуклеиновых кислот *Chlamydia trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В настоящее время широко используется ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Данный вид исследования имеет самую высокую чувствительность и специфичность, позволяя обнаружить возбудителя в концентрациях много меньших, чем предел обнаружения хламидий другими лабораторными методами, включая прямую иммунофлуоресценцию или культуральный метод. Чувствительность и специфичность исследования составляют 95–98% и 99–100% соответственно. ПЦР может быть использована для определения генетического материала хламидий в любом клиническом образце, в том числе полученном неинвазивным способом (первая порция мочи). Отличительная особенность ПЦР-РВ – возможность одновременной диагностики нескольких этиологически значимых возбудителей, что особенно актуально для пациентов с подозрением на инфекции, передаваемые половым путем.

Культуральный метод признан золотым стандартом по специфичности (100%), однако вследствие низкой чувствительности (40–60%), трудоемкости, длительности и дороговизны процесса культивирования хламидий использование его в рутинной практике имеет существенные ограничения. Прямая иммунофлуоресценция отличается высокой



Таблица. Режимы антимикробной терапии хламидийной инфекции

Препарат	Доза, кратность приема и длительность терапии
Доксициклин	100 мг два раза в сутки внутрь семь дней
Эритромицин	500 мг четыре раза в сутки внутрь семь дней или 250 мг четыре раза в сутки 14 дней
Азитромицин	1000 мг однократно внутрь
Джозамицин	500 мг три раза в сутки внутрь семь дней
Кларитромицин	250 мг два раза в сутки внутрь семь дней
Рокситромицин	150 мг два раза в сутки внутрь семь дней или 300 мг один раз в сутки семь дней
Левифлоксацин	500 мг один раз в сутки внутрь семь дней
Моксифлоксацин	400 мг один раз в сутки внутрь семь дней

степенью субъективности оценки результатов и низкой воспроизводимостью, а серологические методы, основанные на определении антихламидийных антител в сыворотке крови, для диагностики локализованной хламидийной инфекции не применяются. В этой связи в учреждениях практического здравоохранения следует отдавать предпочтение современному молекулярным методам диагностики [34].

Для получения наиболее достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение для пациента следующих условий:

- не применять системные или местные антимикробные препараты в течение семи-восьми суток до обследования;
- воздерживаться от мочеиспускания не менее двух часов до обследования;
- воздерживаться от незащищенных половых контактов в течение суток до обследования.

Кроме того, клинический материал должен быть получен с учетом субъективных и объективных проявлений заболевания (материал из локуса, где имеются клинические проявления болезни).

Лечение

Терапия хламидийной инфекции преследует такие цели, как элиминация возбудителя, разрешение клинических проявлений болезни, предупреждение развития осложнений и распространения ин-

фекции. В лечении хламидийной инфекции традиционно используются препараты различных фармакологических групп: макролиды, тетрациклины и фторхинолоны (таблица). Определение чувствительности хламидий к антимикробному препарату в рутинной практике не проводится, поскольку стандартизированные методы тестирования антибиотикорезистентности к настоящему времени не разработаны. Кроме того, высокая клиническая эффективность антибиотиков не всегда коррелирует с показателями активности препаратов *in vitro* [34, 35].

Пациенту следует разъяснить необходимость обследования его половых партнеров на хламидийную инфекцию и другие инфекции, передаваемые половым путем. Необходимо убедить его использовать барьерные средства контрацепции при половых контактах до полного излечения. Установление клинико-микробиологических критериев излеченности проводится через три-четыре недели после окончания терапии хламидийной инфекции.

Исторически в антимикробной терапии негонококковых уретритов первыми стали применяться эритромицин и доксициклин. Современные макролиды (азитро-, кларитро-, рокситромицин) с лучшими фармакокинетическими характеристиками и более выгодным профилем безопасности наряду с доступными «новыми» фторхинолонами (лево- и мокси-

флоксацином) пополнили арсенал препаратов, расширив возможности врача-уролога и дерматовенеролога в лечении хламидиоза. В различных исследованиях была установлена высокая эффективность макролидов в лечении хламидийной инфекции и сравнимая микробиологическая и клиническая эффективность различных режимов антибактериальной терапии [36, 37].

Так, была показана сравнимо высокая (90%) клиническая эффективность двух режимов применения рокситромицина (300 мг/сут в один или два приема в течение семи дней) в терапии негонококковых уретритов. Этиологические агенты уретритов в каждой группе были представлены *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* в пропорциях, немногим больших в пользу хламидий. При оценке групп только с хламидийным уретритом эффективность рокситромицина была еще выше и достигла 92% [38]. Результаты, демонстрирующие эффективность повышающего комплаентность терапии режима однократного приема препарата, были подтверждены и другими авторами [39].

Еще одно сравнительное исследование показало равную клиническую и микробиологическую эффективность рокситромицина и доксициклина в терапии генитального хламидиоза и негонококковых уретритов. Сразу по окончании лечения эрадикация



возбудителя в группе рокситромицина была отмечена в 92,7% случаев, а клиническое выздоровление – в 83,1%. Через 11 дней после окончания лечения указанные показатели составили 91,8 и 80,5% соответственно. При этом исследователи отметили достоверно лучшую переносимость рокситромицина в сравнении с доксициклином (разница в частоте нежелательных лекарственных явлений 16%, $p = 0,0032$) [40].

В недавно проведенном отечественными авторами исследовании рокситромицина у пациентов с хламидийной и уреоплазменной инфекциями была продемонстрирована высокая эффективность (93,4 и 100% для каждого возбудителя соответственно) и безопасность препарата (ни у одного из 54 пациентов, включенных в анализ, не наблюдалось нежелатель-

ных лекарственных явлений в течение десяти дней лечения) [41].

Заключение

Хламидийная инфекция у мужчин – актуальная проблема не только по причине дальнейшего распространения инфекции вследствие возможного бессимптомного течения заболевания и проблем, связанных с возможными неудобствами, сопровождающимися уретрит, но и в связи с нарушением фертильности, что с социальной точки зрения не менее важно, чем репродуктивное здоровье женщин. Именно поэтому оперативная достоверная неинвазивная диагностика с использованием молекулярных методов определения генетического материала (ПЦР-РВ) хламидий в клиническом образце (моча, отделяемое из уретры) – это условие своевременного начала

лечения заболевания до развития осложнений и необратимых последствий, влияющих на фертильность.

Современные схемы лечения хламидиоза предполагают использование широкого круга антимикробных препаратов из группы макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов со сравнимо высокой эффективностью и безопасностью. Среди факторов, определяющих рациональный выбор терапии в каждом конкретном случае, следует отметить доступность того или иного антибиотика на рынке, репутацию производителя недорогих, но качественных генерических препаратов, индивидуальные особенности переносимости, характеристики, влияющие на комплаентность (например, возможность приема один раз в сутки для современных макролидов). ☺

Урология

Литература

1. Redgrove K.A., McLaughlin E.A. The role of the immune response in Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: a double-edged sword // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 534.
2. Mackern-Oberti J.P., Motrich R.D., Breser M.L. et al. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: an update // *J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 100. № 1. P. 37–53.
3. Nunes A., Gomes J.P. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of Chlamydia // *Infect. Genet. Evol.* 2014. Vol. 23. P. 49–64.
4. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21. № 1. P. 70–76.
5. Abdelrahman Y.M., Belland R.J. The chlamydial developmental cycle // *FEMS Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 29. № 5. P. 949–959.
6. Weström L., Joesoef R., Reynolds G. et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results // *Sex. Transm. Dis.* 1992. Vol. 19. № 4. P. 185–192.
7. Karaer A., Mert I., Cavkaytar S. et al. Serological investigation of the role of selected sexually transmitted infections in the aetiology of ectopic pregnancy // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013. Vol. 18. № 1. P. 68–74.
8. Kavanagh K., Wallace L.A., Robertson C. et al. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study // *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42. № 2. P. 493–503.
9. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B. et al. The preterm prediction study: association of second-trimester genital chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. № 3. P. 662–668.
10. Mårdh P.A. Influence of infection with Chlamydia trachomatis on pregnancy outcome, infant health and life-long sequelae in infected offspring // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2002. Vol. 16. № 6. P. 847–864.
11. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. Chlamydial infections in urology // *World J. Urol.* 2006. Vol. 24. № 1. P. 4–12.
12. Trojjan T.H., Lishnak T.S., Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview // *Am. Fam. Physician.* 2009. Vol. 79. № 7. P. 583–587.
13. Krieger J.N. The problem with prostatitis. What do we know? What do we need to know? // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 2. P. 432–433.
14. Gillespie C.W., Manhart L.E., Lowens M.S. et al. Asymptomatic urethritis is common and is associated with characteristics that suggest sexually transmitted etiology // *Sex. Transm. Dis.* 2013. Vol. 40. № 3. P. 271–274.
15. Wiggins R.C., Holmes C.H., Andersson M. et al. Quantifying leukocytes in first catch urine provides new insights into our understanding of symptomatic and asymptomatic urethritis // *Int. J. STD AIDS.* 2006. Vol. 17. № 5. P. 289–295.
16. Stamm W.E., Batteiger B.E., McCormack W.M. et al. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men // *Sex. Transm. Dis.* 2007. Vol. 34. № 8. P. 545–552.
17. Tait I.A., Hart C.A. Chlamydia trachomatis in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners:



- routine testing by polymerase chain reaction // *Sex. Transm. Infect.* 2002. Vol. 78. № 4. P. 286–288.
18. Takahashi S., Takeyama K., Kunishima Y. *et al.* Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis // *J. Infect. Chemother.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 283–286.
 19. Schneede P., Tenke P., Hofstetter A.G. Sexually transmitted diseases (STDs) – a synoptic overview for urologists // *Eur. Urol.* 2003. Vol. 44. № 1. P. 1–7.
 20. Hedger M.P. Immunophysiology and pathology of inflammation in the testis and epididymis // *J. Androl.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 625–640.
 21. Manavi K., Turner K., Scott G.R. *et al.* Audit on the management of epididymo-orchitis by the Department of Urology in Edinburgh // *Int. J. STD AIDS.* 2005. Vol. 16. № 5. P. 386–387.
 22. Weidner W., Krause W., Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 421–432.
 23. Ness R.B., Markovic N., Carlson C.L. *et al.* Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. № 2. P. 205–213.
 24. Villegas H., Piñon M., Shor V. *et al.* Electron microscopy of Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract // *Arch. Androl.* 1991. Vol. 27. № 2. P. 117–126.
 25. Erbenji T. Ultrastructural observations on the entry of Chlamydia trachomatis into human spermatozoa // *Hum. Reprod.* 1993. Vol. 8. № 3. P. 416–421.
 26. Satta A., Stivala A., Garozzo A. *et al.* Experimental Chlamydia trachomatis infection causes apoptosis in human sperm // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 1. P. 134–137.
 27. Jakiel G., Robak-Cholubek D., Wieczorek P. *et al.* Evaluation of some parameters of human semen with positive chlamydial reaction // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med.* 2004. Vol. 59. № 2. P. 61–64.
 28. Bezold G., Politch J.A., Kiviat N.B. *et al.* Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 5. P. 1087–1097.
 29. Gallegos G., Ramos B., Santiso R. *et al.* Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 2. P. 328–334.
 30. Gonzales G.F., Munoz G., Sanchez R. *et al.* Update on the impact of Chlamydia trachomatis infection on male fertility // *Andrologia.* 2004. Vol. 36. № 1. P. 1–23.
 31. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 433–447.
 32. Cunningham K.A., Beagley K.W. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 180–189.
 33. Mosli H.A., Gazzaz F.S., Farsi H.M. *et al.* Genital infection in males with idiopathic infertility // *Ann. Saudi Med.* 1996. Vol. 16. № 1. P. 42–46.
 34. Национальный стандарт «Хламидийная инфекция. Неосложненная форма» (проект) // *Врач.* 2008. Спецвыпуск. С. 5–26.
 35. Козлов П.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2013.
 36. Choroszy-Krol I., Ruczkowska J. Roxithromycin (Rulid) in the treatment of chlamydial urethritis in men // *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins.* Lisbon, 1996. Abstr. 2.25.
 37. Negostani N., d'Antuono A. Efficacy of roxithromycin vs minocycline in the treatment of non gonococcal urethritis: clinical and microbiological aspects // *The 16th Congress of Chemotherapy.* Jerusalem, 1989. Abstr. 252.
 38. Van der Willigen A.H., Tjiam K.H., Wagenvoort J.H. *et al.* Evaluation of roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in males // *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1986. Vol. 5. № 6. P. 612–614.
 39. Bircher A.J., Gelzer D., Ruffli T. Roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis. A double blind comparison of two treatment regimens // *The 16th Congress of Chemotherapy.* Jerusalem, 1989. Abstr. 226.
 40. Lidbrink P., Bygdeman S., Emtestam L. *et al.* Roxithromycin compared to doxycycline in the treatment of genital chlamydial infection and non-specific urethritis // *Int. J. STD AIDS.* 1993. Vol. 4. № 2. P. 110–113.
 41. Исаенко В.И. Эспарокси при хламидийной и уреоплазменной инфекциях // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 2. Урология и нефрология. № 1. С. 16–19.

Chlamydial Infection in Men – an Underestimated Threat

I.S. Palagin, I.A. Eydelshteyn, A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy

Contact person: Aleksey Viktorovich Golub, alex.golub@antibiotic.ru

Here, the data regarding morbidity associated with chlamydial infection are presented. It is noted that urogenital Chlamydiosis in men represents a serious medical problem due to potential asymptomatic course of disease and development of irreversible sequelae affecting fertility. It is emphasized that early precise diagnostics and effective antibacterial treatment should be started immediately prior to development of irreversible changes in tissues of male urogenital system. Antimicrobial drugs of choice are suggested by taking into consideration principles of rational use of antibiotics.

Key words: chlamydial infection, antimicrobial infection, macrolides, roxithromycin