

# **Чувствительность *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам и *Trichomonas vaginalis* к противопротозойным препаратам у мужчин с хроническим уретропростатитом**

**А.А. Гаврусев\*, А.В. Строчкий\*, Л.В. Рубаник\*\*, Н.Н. Полещук\*\***

\* Белорусский государственный медицинский университет,

\*\* РНПЦ эпидемиологии и микробиологии

**Резюме.** Проведено исследование чувствительности к антибиотикам *T. vaginalis* и *S. trachomatis* у пациентов с хроническим рецидивирующим уретропростатитом. Устойчивость *S. trachomatis* к антибиотикам различных групп выявлена в 15,6 - 86,7%. Наибольшая чувствительность хламидий выявлена к кларитромицину. *T. vaginalis* оказались устойчивы к противотрихомонадным препаратам в 18,8 - 87,5% случаев, а наиболее активным из них являлся ниморазол.

**Ключевые слова:** хронический уретропростатит, хламидиоз, трихомониаз, устойчивость к антибиотикам, устойчивость к противопротозойным препаратам.

**Введение.** Одну из ведущих ролей в генезе хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов играют *S. trachomatis* и *T. vaginalis*. Хронический уретропростатит – самое частое воспалительное заболевание предстательной железы. Рецидивы уретропростатита после антибиотикотерапии наблюдаются в 30-70% случаев. Применение комплексной микробиологической диагностики позволяет в большинстве случаев этой патологии выявить сочетанную урогенитальную инфекцию, лечение которой часто недостаточно эффективно. Интерес к изучению проблемы резистентности *S. trachomatis* и *T. vaginalis* к лекарственным препаратам растет, однако публикации по данной теме немногочисленны и противоречивы.

**Целью работы** являлось изучение чувствительности *S. trachomatis* к антибиотикам и *T. vaginalis* к противопротозойным препаратам у пациентов с хроническим рецидивирующим уретропростатитом.

**Материал и методы.** Нами проведено обследование 53 пациентов на определение чувствительности *S. trachomatis* к антибиотикам и 42 пациентов на определение чувствительности *T. vaginalis* к антипротозойным препаратам. Все пациенты более года страдали рецидивирующим хроническим уретропростатитом и прошли курсы антибиотикотерапии.

Определение фенотипической устойчивости изолятов *S. trachomatis* проводили в культуре клеток McCoу с использованием дисков с антибиотиками различных фармакологических групп. Определение генотипической устойчивости *S. trachomatis* к тетрациклинам и макролидам проводили с помощью ПЦР (выявление tet- и erm-генов). Чувствительность трихомонад к антипротозойным препаратам оценивалась по методике серийных разведений, предложенной Захаркиным Ю.Ф. и др., 2006 г. на основе оценки лизиса клеток трихомонад, т.е. определения минимальной летальной концентрации препарата [1].

**Результаты и обсуждение.** Эффективное выявление возбудителей хронического уретропростатита требует применение методов углубленной лабораторной диагностики. С этой целью нами было проведено комплексное микробиологическое исследование, которое включало исследование мазка из уретры, секрета предстательной железы несколькими методами: цитологическим (окраска по Романовскому-Гимзе), культуральным (McCoу и среда СВТ производства НИИЭМ им. Л. Пастера, Санкт-Петербург), молекулярно-генетическим (ПЦР, диагностические наборы НПФ «Литех» и «АмплиСенс»), электронно-микроскопическим [2]. Диагноз устанавливался при совпадении результатов двух и более методов. В результате исследований выявлена сочетанная хламидийно-трихомонадная инфекция в 73,8% случаев хронического рецидивирующего уретропростатита. Согласно диагнозу пациентам проведена терапия нитроимидазолами и антихламидийными антибиотиками. По результатам контрольного обследования элиминация хламидий после лечения наступила в 86,2%, а трихомонад – только в 63,3% случаев. Основной причиной неудачной терапии урогенитальных инфекций является антибиотикорезистентность возбудителей.

Одной из важнейших причин резистентности *S. trachomatis* к антибиотикам является феномен персистенции хламидий *in vitro* или *in vivo* [3]. Персистенция может быть индуцирована воздействием на инфицированные клетки  $\beta$ -лактамами антибиотиками,  $\gamma$ -интерфероном и др. реагентами. Персистенция сопровождается образованием aberrantных ретикулярных телец хламидий, которые продолжают синтезировать протеины и репликацию ДНК. Антибиотикотерапия может приводить к развитию фенотипической резистентности к антибиотикам, к которым *S. trachomatis* и *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae* были чувствительны ранее. Атипичные ретикулярные тельца хламидий были найдены при реактивном артрите (синдроме Рейтера) и хроническом простатите, вызванном *S. trachomatis* после лечения

антибиотиками. Антибиотики фторхинолоны, рекомендуемые как препараты первой линии для лечения хронического бактериального простатита, в субингибирующей концентрации вызывают развитие резистентности *in vitro* у *C. trachomatis* [4], что может представлять большую проблему в терапии хронических воспалительных заболеваний.

В нашем исследовании пропассировать изоляты *C. trachomatis* в культуре клеток удалось у 45 пациентов. В остальных случаях (8 пациентов) рост кокковой, грибковой и др. микрофлоры в культуре не позволил оценить репродуктивную активность *C. trachomatis*. В результате исследования наибольшая фенотипическая устойчивость *C. trachomatis* выявлена к тетрациклину, доксициклину, пefлоксацину и офлоксацину: соответственно у 86,7%, 62,2%, 50,0% и 44,5% пациентов. Наибольшая чувствительность была определена к кларитромицину, рокситромицину: устойчивые изоляты к ним выделены у 15,6% и 24,5% случаев. У 8 (17,8%) изолятов отмечена резистентность к нескольким антибиотикам одновременно. У 3 больных *C. trachomatis* была устойчива к тетрациклинам и макролидам, но проявляла чувствительность к левофлоксацину и рифампицину. По результатам определения генотипической устойчивости к тетрациклинам у 18 (78,2%) изолятов *C. trachomatis* выявлен tet-ген. При определении генотипической устойчивости к макролидам у 9 (39,1%) изолятов *C. trachomatis* обнаружен erm-ген. У 6 (26,1%) изолятов одновременно был выявлен как tet-ген, так и erm-ген. Данные исследований антибиотикорезистентности хламидий обобщены на диаграмме 1.

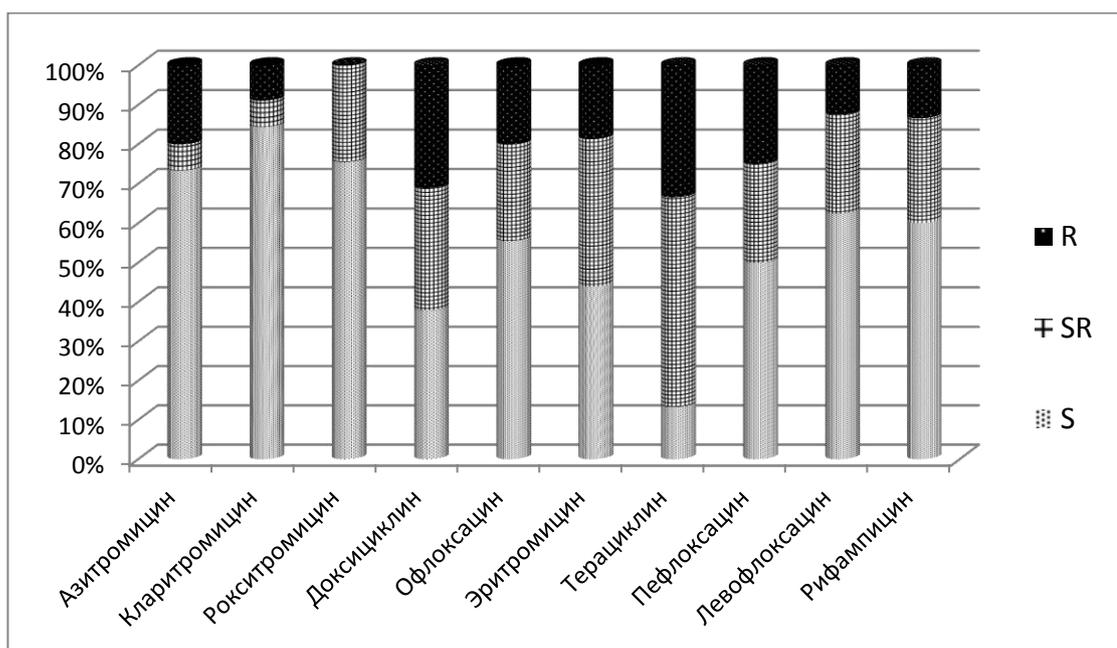


Диаграмма 1. Устойчивость (%) *S. trachomatis* к антибиотикам (S–чувствительны, SR–умеренно резистентны, R–резистентны).

Специфическую терапию трихомониаза метронидазолом начали проводить с 1958 года. Препарат оказался высокоэффективным и малотоксичным, его применение позволило заметно снизить заболеваемость трихомониазом во многих странах. Однако вскоре после этого в медицинских публикациях начали появляться сообщения о развитии устойчивости трихомонад к метронидазолу. В 90-е годы установлено, что от 5 до 20% всех штаммов *T. vaginalis* проявляют устойчивость к действию метронидазола, а также получены штаммы, чувствительность которых к препарату была снижена в несколько сотен раз [5]. В последние годы появились публикации о рецидивах трихомониаза после лечения в 20-66,7% случаев, которые отмечались даже после применения высокой курсовой дозы метронидазола. Для определения чувствительности *T. vaginalis* к метронидазолу в 1962 году Squires и Fadzean предложили метод серийных разведений в жидкой питательной среде в анаэробных условиях. В качестве критерия оценки чувствительности авторы использовали минимальную ингибирующую концентрацию, которая соответствует наименьшей концентрации препарата, которая вызывает иммобилизацию у всех клеток трихомонад. В настоящее время для диагностики мочевого трихомониаза используются питательные среды СКДС, СДС-199, среды Линстеда, Даймонда, среда «Vagicult» и др. В 1998 году Захаркив Ю.Ф. и соавт. модифицировали среду СДС-199 и использовали ее для определения чувствительности *T. vaginalis* к метронидазолу. Чувствительными к действию метронидазола в анаэробных условиях считаются те штаммы *T. vaginalis*, для которых паразитоцидный эффект препарата наблюдается в концентрации выше чем 15 мкг/мл. Авторы предложили к устойчивым относить штаммы, концентрация клеток которых в пробирках с антипротозойным препаратом составляла не менее 50% по сравнению с контролем, а воздействие препарата считать оптимальным при максимальном лизисе клеток трихомонад.

В нашем исследовании изоляты *T. vaginalis* удалось выделить у 32 пациентов. При тестировании их на чувствительность к метронидазолу *in vitro* 28 (87,5%) изолятов оказались устойчивыми и умеренно устойчивыми к препарату. Также многие изоляты обладали устойчивостью к другим 5-нитроимидазолам и нитрофуранам. К тинидазолу, орнидазолу и нифурателю оказались устойчивыми и умеренно устойчивыми 26 (81,2%),

13 (40,6%) и 7 (21,9%) соответственно, к ниморазолу – умеренно устойчивыми 6 (18,8%) изолятов *T.vaginalis*. Данные исследований представлены на диаграмме 2.

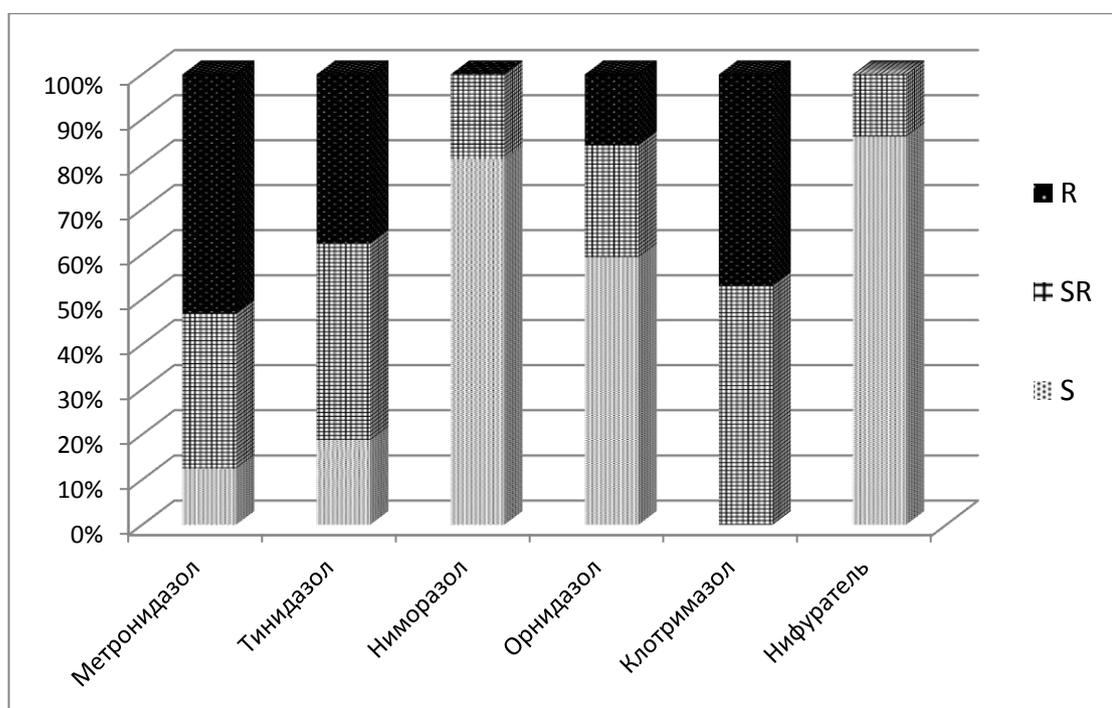


Диаграмма 2. Устойчивость (%) *T. vaginalis* к антипротозойным препаратам (S–чувствительны, SR–умеренно резистентны, R–резистентны).

В настоящее время два активных в отношении *T.vaginalis* препарата (ниморазол и нифуратель) отсутствуют на аптечном рынке Беларуси, а орнидазол представлен только в виде генерических препаратов. Применение нитрофуранов (фуразолидона) ограничивается их низкой концентрацией в тканях внутренних органов, а клотримазол может быть использован только в виде комбинированной терапии как местнодействующий препарат.

**Выводы.** У пациентов с хроническим уретропростатитом и неэффективным этиотропным лечением была выявлена устойчивость *T.vaginalis* к противопрозоальным препаратам в 18,8 - 87,5% случаев и *C. trachomatis* к антибиотикам различных групп в 15,6 - 86,7% случаев. Методы определения чувствительности возбудителей хламидиоза и трихомониаза нуждается в дальнейшем внедрении в клиническую практику.

### Литература.

1. Zaharkiv Yu., Nikitin A., Strel'cova K., Poznyak A., Gudkov R., Sidorchuk S. (2007) Sravnitel'naya chuvstvitel'nost' Trichomonas vaginalis k preparatam 5-nitroimidazol'nogo ryada i drugih grupp s ispol'zovaniem kul'tural'nogo metoda. *AG-info*, no 3, pp. 42-45.
2. Gavrusev A. (2012) *Diagnostika i lechenie hronicheskogo uretroprostatita* (PhD Thesis), Minsk: Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.
3. Sandoz K., Rockey D. (2010) Antibiotic resistance in Chlamydiae. *Future Microbiol*, vol. 5, no 9, pp. 1427–1442.
4. Morrissey I., Salman H, Bakker S., et al. (2002) Serial passage of Chlamydia spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations. *J Antimicrob Chemother*, vol. 49, pp. 757–761.
5. Schwebke J., Barrientes F. (2006) Prevalence of Trichomonas vaginalis isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 50, no 12, pp. 4209–4010.

УДК 616.65-002

**Sensitivity to antibiotics Chlamydia trachomatis  
and Trichomonas vaginalis to antiprotozoal drugs  
in men with chronic urethroprostatitis**

**A.A. Gavrusev, A.V. Strockij, L.V. Rubanik, N.N. Poleshhuk**

**Summary.** A study of the sensitivity to drugs C. trachomatis and T. vaginalis in patients with chronic recurrent urethroprostatitis. C. trachomatis resistance to antibiotics of different groups was detected in 15.6 - 86.7%. The highest sensitivity of chlamydia found to clarithromycin. T. vaginalis were resistant to antiprotozoal drugs in 18.8 - 87.5% of cases, and the most active of them was nimorazol.

**Keywords:** chronic urethroprostatitis, chlamydial urogenital infections, trichomoniasis, antibiotic resistance, antiprotozoal drugs resistance.

Gavrusev Andrew Alexandrovich  
Belarusian State Medical University.

Строцкий Александр Владимирович,  
Рубаник Людмила Владимировна,  
Полещук Николай Николаевич.

**Адрес для корреспонденции:**

Гаврусев Андрей Александрович.

agavrusev@tut.by

Белорусский государственный медицинский университет.

220011, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, кафедра урологии, сл. тел.: (8-017) 208-27-04.