

вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза // Вестник новых медицинских технологий, 2010; Т.17, 3: 142–145. Hmilevskaya S.A., Zaytseva I.A. [Using immunotropic preparations

in the treatment of patients with reactivation of Epstein-Barr virus infection, occurring in the form of mononucleosis] // Messenger of New Medical Technologies, 2010; Т.17, 3: 142–145. (In Russ.)

Эффективность применения циклической полиантибиотикотерапии при хламидийном поражении околоносовых пазух у детей

Е. В. БЕЛОВА, Т. А. КАПУСТИНА, О. В. ПАРИЛОВА, А. Н. МАРКИНА

Федеральное агентство научных организаций ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

В настоящей статье представлена схема антибактериального лечения детей с острым воспалением околоносовых пазух, сопряженным с хламидийной инфекцией, которая базируется на применении циклической полиантибиотикотерапии препаратами группы макролидов. Наиболее значимым преимуществом данной терапии является высокая степень эрадикации хламидийного возбудителя (87,5%), что позволяет качественно провести противохламидийное лечение, предотвращает хронизацию воспалительного процесса, диссеминацию инфекции и способствует снижению числа осложнений. Рекомендуется к применению в практическом здравоохранении врачами оториноларингологами для лечения острого синусита у детей, сопряженного с хламидийной инфекцией.

Ключевые слова: хламидийное инфицирование, острый синусит у детей, схема антибактериального лечения

The Efficacy of Cyclical Polyantibiotic of Chlamydial Lesions of the Paranasal Sinuses in Children

E. V. Belova, T. A. Kapustina, O. V. Parilova, A. N. Markina

Federal Agency of Scientific Organizations Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

This article presents a scheme of antibiotic treatment of children with acute sinus infections, paired with Chlamydial infection, which is based on the use of cyclic poliantibiotikoterapii macrolide drugs. The most significant advantage of this therapy is the high degree of eradication of Chlamydial agent (87.5 %), which allows high-quality conduct antichlamydial treatment prevents the chronization inflammation, disseminated infection and helps reduce the number of complications. Recommended for use in medical practice physicians otorhinolaryngology for the treatment of acute sinusitis in children, coupled with the Chlamydial infection.

Keywords: chlamydial infection, acute sinusitis in children, scheme of antibiotic treatment

Контактная информация: Белова Елена Валентиновна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии (группа патологии ЛОР-органов), НИИМПС; 660022, Красноярск, ул. П.-Железняка, 3г; (3912) 212-52-88; belova.ev@bk.ru
Belova Elena Valentinovna — CMS, senior researcher of the laboratory of clinical pathophysiology, Scientific Research Institute for Medical Problems of the North; 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, street of P. Zheleznyaka 3G; +7(3912) 212-52-88; belova.ev@bk.ru

УДК 616.9:579.84

На сегодняшний день лечение хламидийной инфекции вызывает определенные трудности. Это связано с уникальным жизненным циклом развития возбудителя. Репродукция хламидий представляет собой процесс последовательного образования, отличающихся по морфологическим и биологическим свойствам, двух форм возбудителя: элементарных тельц и ретикулярных тельц. Элементарные тельца представляют собой мелкие, внеклеточные микроорганизмы, не чувствительные к антибиотикам и метаболически малоактивные. С функциональной точки зрения элементарные тельца напоминают бактериальные эндоспоры, предназначенные для внедрения в новые клетки-мишени, и поэтому являются инфекционной формой хламидий. Ретикулярные тельца представляют собой крупные, метаболически активные внутриклеточные образования, чувствительные к антибиоти-

кам, интерферону и являющиеся репродуктивной формой существования возбудителя. Учитывая эти особенности, лечение заболеваний, инициируемые хламидийной инфекцией, должно быть комплексным, включающим назначение этиотропных, симптоматических, иммуномодулирующих средств, эубиотиков. Однако основная роль в лечении хламидийной инфекции все же должна отводиться антимикробным средствам, способным проникать в клетку-мишень и действовать непосредственно на возбудителя [1]. Известны лишь несколько групп антимикробных препаратов, эффективных в отношении хламидий: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и рифампицин [2, 3]. Поскольку при выборе антибиотика для лечения ребенка необходимо учитывать не только эффективность, но и безопасность, спектр перечисленных лекарственных средств сужается до группы макролидов,

безвредность которых для детей подтверждена рядом клинических испытаний [4—7]. Кроме этого, препараты данной группы способны накапливаться в очаге воспаления, в инфицированных клетках, нейтрофилах, макрофагах, имеют хорошую переносимость, низкую токсичность, оказывают иммуномодулирующее действие, а некоторые из них, в частности, азитромицин — выраженный постантибиотический эффект.

В последние три десятилетия достигнуты определенные успехи в лечении хламидийной инфекции, сопряженной с патологией урогенитального и нижнего отдела респираторного трактов [8, 9]. Важным условием эффективности антихламидийной терапии является выбор адекватных схем применения этиотропных средств с различной кратностью и длительностью приема антибактериальных препаратов, учитывающих продолжительность воспалительного процесса, вероятность персистенции хламидийной инфекции и фазу репродуктивного цикла в которой находится возбудитель. Некоторые ученые рекомендуют применение продолжительных курсов антибактериальной терапии, охватывающих несколько циклов генераций хламидий с эффективностью от 62 до 100% [10]. Другая значительная часть исследователей считают целесообразным антимикробную терапию проводить методом «пульс-терапии» по три-четыре цикла [11]. Так, наилучшие результаты лечения болезни Рейтера у детей с эффективностью 94,5% были получены Ю.Н. Ковалевым с соавторами (1996) при назначении трех курсов макролидных препаратов [12]. Расчет строится на уничтожении в течение 7—10-дневного лечения антибиотиком вегетативных форм хламидий, затем на создании интервала такой же продолжительности с прекращением антибиотикотерапии, во время которого интактные к антибиотикам элементарные тельца в межклеточных промежутках инфицируют новые клетки-мишени с прорастанием в вегетативные формы, после чего проводится повторное лечение антибиотиком.

Ряд исследователей рекомендует однократный прием антибиотика, при этом констатируя этиологическое излечение у 84% больных [8, 10]. Достаточно высокая эффективность противохламидийного антибактериального лечения, предложенная рядом ученых, вызывает сомнения в корректности организации проведения клинических испытаний, особенно это касается однократного приема антибактериальных средств.

Информации, касающейся лечения острых синуситов у детей, ассоциированных с хламидийной инфекцией, нет, и вопрос о рациональных методах лечения, в том числе и схемах этиотропной терапии, остается нерешенным. Зачастую таким больным с нераспоз-

нанной хламидийной инфекции назначаются стартовые антибактериальные препараты группы пенициллинов, неэффективные в отношении внутриклеточных возбудителей, что способствует трансформации хламидий в L-формы с последующей персистенцией и хронизацией инфекционного процесса.

Поэтому **целью** настоящего исследования явилась разработка рациональной и эффективной схемы антибактериального лечения острых хламидийных поражений верхнечелюстных пазух у детей.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 36 детей с острым синуситом, у которых была идентифицирована хламидийная инфекция. Необходимый объем выборки детей, включенных в клиническое испытание, осуществлялся по методике А.Б. Файншмидта, согласно которой группа считается репрезентативной, при величине критерия t , более или равному 1,96 [13]. Репрезентативный объем основной и контрольной групп, согласно расчетам, составил по 18 человек в каждой из них ($t = 1,99$).

Эффективность предложенной схемы антибактериального лечения изучалась с применением рандомизированного контролируемого испытания на независимых выборках. Для формирования выборки по таблице случайных чисел дети с выявленной хламидийной инфекцией распределялись в опытную и контрольную группы. Оценка результатов эффективности лечения проводилась в общей группе детей в количестве 28 человек (16 детей в основной, 12 детей в контрольной группах), это связано с неявкой 8 детей на контрольное лабораторное исследование на наличие возбудителя.

Критерием включения в основную и контрольную группы явилось наличие острого верхнечелюстного синусита, ассоциированного с хламидиями у детей в возрасте от 4 до 13 лет. Диагностика ЛОР-заболеваний проводилась по общепринятой в оториноларингологии семиотике болезней. Критериями исключения являлись сопутствующие заболевания, сочетанная ЛОР-патология, антибактериальное лечение в течение последнего месяца. Родители детей, включенных в клиническое исследование, дали письменное согласие на их участие в испытаниях.

Всем больным проводилась верификация двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*. Для выявления хламидийной инфекции использовался разработанный нами алгоритм комплексной лабораторной диагностики, включающий два прямых метода индикации возбудителя и один непрямой [14, 15]. Для непосредственного обнаружения поверхностных антигенов хламидийного возбудителя в назальном секрете применялся прямой иммунофлю-

оресцентный анализ с использованием тест-систем «Хламислайд» (Лабдиагностика). ДНК хламидий определялась методом полимеразно-цепной реакции тест-системой «ВектоХлами-ДНК-ампли» (Вектор-Бест). Чувствительность и специфичность методов прямой иммунофлюоресценции и полимеразно-цепной реакции составляют соответственно 65–95% и 90–100% [11]. В качестве вспомогательного теста диагностики хламидиоза применялся иммуноферментный анализ, позволяющий определить видоспецифические антитела А, М, G против основного белка наружной мембраны возбудителя с использованием тест-системы «ХламиБест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест»).

Материалом для прямой идентификации хламидийного антигена являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки среднего носового хода. Анализируемые качественные признаки представлены в виде относительной частоты и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности предложенной схемы антибактериального лечения использовались точный, критерий Фишера, определение абсолютных и относительных вероятностей, доверительных интервалов и их соотношений.

Результаты и их обсуждение

Детям основной группы назначалась циклическая полиантибиотикотерапия, заключающаяся в последовательном применении двух антибиотиков: азитромицина и джозамицина. Азитромицин в 1-й день из расчета 10 мг/кг, последующие 4-е дня 5 мг/кг 1 раз в день за 1 час до еды. Затем, после 5 дневного перерыва — джозамицин из расчета 40 мг/кг массы ребенка, разделенный на 2 приема, в течение 10 дней. Прерывистый курс полиантибиотикотерапии применялся с учетом особенностей жизненного цикла хламидий. При этом наш расчет строился на уничтожении внутриклеточных ретикулярных телец, затем на элиминации вновь возникших во время перерыва эрадикационной терапии вегетативных форм хламидий из нечувствительных к антибиотикам элементарных телец.

Дети контрольной группы получали один антибиотик джозамицин из расчета 40 мг/кг массы ребенка 2 раза в день течение 14 дней. Помимо этиологической терапии дети обеих групп получали идентичное комплексное лечение, включающее физиопроцедуры, иммуномодуляторы, эубиотики и местную терапию.

Перед медикаментозной терапией, с целью повышения чувствительности хламидий к антибиотикам вследствие выхода микроорганизмов из состояния возможной персистенции, всем детям проводилось физиолечение с применением низкоинтенсивного лазерного излучения на область проекции пазух носа,

используя аппарат магнитоинфракрасной лазерной терапии «РИКТА». Учитывая стандартные схемы лечения хламидийного поражения урогенитального тракта, а также результаты проведенных нами исследований иммунного ответа у детей с респираторным хламидиозом, указывающие на выраженный дисбаланс в клеточном звене, обусловленный активацией CD8+Т-лимфоцитов, и недостаточно выраженную активность гуморального иммунитета, в схему лечения были включены иммунокорректоры циклоферон и иммунал [16, 17]. Для повышения барьерного иммунитета и восстановления нарушенной колонизационной резистентности слизистой оболочки носа нами применялся местный иммуномодулятор микробного происхождения ИРС 19. Учитывая факт достаточно длительного применения антибиотиков, с целью профилактики и восстановления возможных дисбиотических нарушений в микрофлоре пищеварительного тракта назначался линекс. Дополнительно в комплекс лечения детей с острым гнойным воспалением пазух входило проведение оториноларингологических лечебных мероприятий (пункции, санации носа 0,1% раствором мирамистина).

В ходе проводимого клинического испытания осложнений и побочные эффекты не были выявлены ни у одного из пациентов. Положительный результат лечения оценивался по данным бактериологической эрадикации хламидий.

У детей, получавших один антибиотик, эффективность лечения оказалась значительно ниже, чем у детей, получавших полиантибиотикотерапию. Так, микробиологическое выздоровление у детей, у которых в комплексное лечение входил только один джозамицин, имело место у 41,7% (95% ДИ 16,5–69,4). Тогда как у детей, получавших азитромицин и джозамицин, проводимая терапия оказалась эффективной у 87,5% (95% ДИ 67,5–98,7). Проверка нулевой гипотезы о вероятности отрицательного результата лечения разработанным методом, учитывая объем выборки, осуществлялась с применением точного критерия Фишера. Результаты теста показали, что с 99,9% доверительной вероятностью ($p = 0,01$) следует принять альтернативную гипотезу о существовании различий между опытной и контрольной группами. Абсолютная вероятность получения положительного результата в опытной и контрольной группах составила соответственно 0,88 и 0,42. Разность относительных частот и относительная вероятность составила соответственно 0,46 (терапевтический эффект) и 2,2. Различия между группами определялись тремя способами: расчетами ДИ для разности абсолютных вероятностей, ДИ для отношения относительной вероятности и ДИ отношения шансов, которые составили соответственно 0,12–0,80, 1,02–4,35 и 1,38–69,71.

Так как ДИ для разности абсолютных вероятностей не включает ноль, а ДИ для отношения относительной вероятности и отношения шансов правее единицы, следовательно, различия между группами статистически значимые.

Выводы

1. Лечение хламидийных поражений околоносовых пазух у детей должно быть комплексным и включать применение antimикробных препаратов, иммуномодуляторов, местного лечения, физиопроцедур, пробиотиков.

2. Результаты проведенного контролируемого клинического испытания показали высокую эффективность и целесообразность использования в практической медицине циклической полиантибиотикотерапии макролидами острого верхнечелюстного синусита, ассоциированного с хламидийной инфекцией, у детей, позволяющей добиться клинического выздоровления у всех больных, а в 87,5% случаев — и отрицательных результатов ПЦР.

Литература/References:

- Hammerschlag M.R. [Antimicrobial susceptibility and therapy of infections caused by chlamydia pneumoniae infection] // *Antimicrob. Agents Chemother*, 1994; 38: 1837–1878.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. — М.: Боргес, 2002. — 429 с. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. [Contemporary antimicrobial chemotherapy]. — М.: Borges, 2002. — 429 p. (In Russ).
- Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей // *Лечебное дело*, 2009; 4: 52–62. Aver'yanov A.V. [Chlamydial and Mycoplasma infection in the pathology of the lower respiratory tract] // *Lechebnoe Delo*, 2009; 4: 52–62. (In Russ).
- Таточенко В.К., Федоров А.М. О клиническом многообразии респираторного хламидиоза у детей первых месяцев жизни / Актуальные вопросы диагностики и лечения хламидийных инфекций: Мат. всесоюз. совещ. — М., 1990. — С. 34–36. Tatochenko V.K., Fedorov A.M. Clinical diversity of respiratory chlamydia in children during the first months of life: [Current problems in the diagnosis and treatment of chlamydial infections: Proceedings of the All-Union Meeting]. — М., 1990. — P. 34–36. (In Russ).
- Карбон К., Пул М.Д. Значение новых макролидов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей: обзор экспериментальных и клинических данных // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2000; 1: 47–58. Karbon K., Pul M.D. [The significance of the new macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infections: a review of experimental and clinical data] // *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2000; 1: 47–58. (In Russ).
- Самсыгина Г.А., Охлопкова К.А. Кларитромицин в лечении острых бактериальных бронхитов у детей раннего возраста // *Педиатрия*, 2001; 1: 47–49. Samsygina G.A., Okhlopkova K.A. [Clarithromycin in treating acute bacterial bronchitis in children of early age] // *Pediatrics*, 2001; 1: 47–49. (In Russ).
- Moulder J.W. [Genus Chlamydia] / *Bergey's Manual of Bacteriology*, 2000; 1: 729–739.

- Чеботарев В.В. Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения // *Дерматология и косметология*, 1997; 2: 5–16. Chebotarev V.V. [Urogenital chlamydia: modern problems of diagnosis, pathogenesis, treatment] // *Dermatologiya i Kosmetologiya*, 1997; 2: 5–16. (In Russ).
- Савенкова М.С., Афанасьева А.А. Хламидиоз у детей: современные аспекты лечения // *Эпидемиология и инфекции*, 2012; 1: 6–12. Savenkova M.S., Afanas'eva A.A. [Chlamydia in children: modern aspects of treatment] // *Epidemiologiya i Infektsii*, 2012; 1: 6–12. (In Russ).
- Гомерг М.А., Поздняков О.Л., Соловьев А.М. Урогенитальная хламидийная инфекция: лечить или не лечить? // *Consilium medicum Ucraina*, 2008; 4: 8–11. Gomerger M.A., Pozdnyakov O.L., Solov'ev A.M. [Urogenital chlamydial infection: to treat or not to treat?] // *Consilium medicum Ucraina*, 2008; 4: 8–11. (In Russ).
- Лобзин Ю.В., Позняк А. Л., Сидорчук С. Н. Хламидийные инфекции, диагностика, клиника, лечение, реабилитация. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2010. — 488 с. Lobzin Yu.V., Poznyak A. L., Sidorchuk S. N. [Chlamydial infection, diagnostics, clinic, treatment, rehabilitation]. — Sankt-Peterburg: Foliant, 2010. — 488 p. (In Russ).
- Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В., Глазырина Г.А. Хламидийная инфекция и ее лечение у детей с болезнью Рейтера / III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. сообщ. — М., 1996. — С. 136. Kovalev Yu.N., Lysenko O.V., Glazyrina G.A. [Chlamydial infection and its treatment in children with Reiter's disease] // III Russian National Congress «Man and Medicine»: Proc. soobsch. — М., 1996. — P. 136. (In Russ).
- Файдшмидт А.Б. Руководство к практическим занятиям. — Красноярск, 1976. — 75 с. Faydshmidt A.B. [A guide to practical classes]. — Krasnoyarsk, 1976. — 75 p. (In Russ).
- Белова Е.В., Капустина Т.А., Маркина А.Н., Парилова О.В. Алгоритм лабораторной диагностики хламидийной инфекции у больных хроническим синуситом // *Вестник оториноларингологии*, 2015; Т. 80. 4: 61–64. Belova E.V., Kapustina T.A., Markina A.N., Parilova O.V. [Algorithm of laboratory diagnosis of chlamydial infection in patients with chronic sinusitis] // *Vestnik Otorinolaringologii*, 2015; V. 80. 4: 61–64. (In Russ).
- Капустина Т.А., Белова Е.В., Маркина А.Н., Парилова О.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности хламидийной инфекции верхнего отдела дыхательных путей у детей. — Красноярск: Версона, 2014. 118 с. Kapustina T.A., Belova E.V., Markina A.N., Parilova O.V. et al. [Clinical and epidemiological features of chlamydia infection upper respiratory tract in children]. — Krasnoyarsk: Versona, 2014. 118 p. (In Russ).
- Шаравий А.О., Смирнова С.В., Поликарпов Л.С., Игнатова И.А. Респираторный хламидиоз // *Дальневосточный медицинский журнал*, 2006; 1: 121–125. Sharaviy A.O., Smirnova S.V., Polikarpov L.S., Ignatova I.A. [Respiratory clamidiosis] // *Dal'nevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal*, 2006; 1: 121–125. (In Russ).
- Белова Е.В. Клинико-эпидемиологические аспекты хламидийного инфицирования верхнего отдела респираторного тракта у детей: Автореф. дис. ... к. м. н. — Красноярск, 2008. 22 с. Belova E.V. [Clinical and epidemiological aspects of chlamydial infection of the upper respiratory tract in children]: Author. Dis. ... CMS. — Krasnoyarsk, 2008. — 22 p. (In Russ).