

© Садовникова Н. В., 2003

Н. В. Садовникова

ВЫБОР АНТИБИОТИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Центр диагностики и лечения хламидийной инфекции у детей и подростков Измайловской ДГКБ, г. Москва

В настоящее время проблема хламидийной инфекции (ХИ) привлекает всеобщее внимание вследствие широкого ее распространения и тяжелых последствий в отдаленные периоды. ХИ поражает не только организм взрослого, но и ребенка [1—3]. Заболевание может протекать длительное время асимптомно и поэтому нелеченая ХИ приводит к формированию различных осложнений.

Chlamydia trachomatis — патогенный, облигатный внутриклеточный паразит, обладающий тропизмом к эпителиальным клеткам. Источником данной инфекции является зараженный человек. Хламидии не входят в состав нормальной микрофлоры организма и обнаружение их в эпителиальной ткани слизистой оболочки глаз, мочевыводящих путей, цервикального канала шейки матки свидетельствует о наличии инфекционного процесса в организме. *Chlamydia trachomatis* имеет достаточно быстрый цикл развития, поэтому очень важно проводить своевременную диагностику и лечение этой инфекции [1, 4—6].

Chlamydia trachomatis может поражать практически все органы и системы макроорганизма, вызывая при этом различные воспалительные процессы. Однако специфических клинических проявлений при ХИ нет. Она может протекать в виде любого заболевания и проявляться гнойно-слизистыми выделениями и гиперемией конъюнктивы глаз, выделениями из мочеполювых путей, длительным субфебрилитетом, кашлем, болезненностью суставов, увеличением лимфоузлов, абдоминальным синдромом и др. У инфицированных детей отмечается тенденция к рецидивированию и хронизации основных и интеркуррентных заболеваний и назначение антибиотиков пенициллинового ряда, в том числе полусинтетических, без учета возбудителя, приводит лишь к временному улучшению клинической симптоматики [5—8].

Таким образом, хламидии имеют этиологическое значение в развитии различных хронических заболеваний. Результатом ХИ также является антенатальная смертность, возникновение трахомоноподобных

конъюнктивитов и пневмоний у новорожденных [4]. Инфицирование детей *Chlamydia trachomatis* негативно влияет на показатели состояния здоровья в целом. Поэтому всем детям с хроническими и рецидивирующими заболеваниями (bronхолегочными, урогенитальными и др.) необходимо проводить своевременное обследование на ХИ, а тактика лечения инфицированных хламидиями детей должна определяться прежде всего клинической формой ХИ. Несвоевременно и неправильно подобранная терапия приводит к выживанию возбудителя, неудачам в лечении и переходу заболевания в асимптомное латентное течение [1, 4, 6, 7].

В клинической практике врачи, как правило, имеют дело с хронической рецидивирующей ХИ, лечение которой вызывает определенные трудности. Это объясняется изменением возбудителя, его персистенцией, для которой характерно снижение активности или полная остановка метаболических процессов, происходящих в микроорганизме [7].

В Центре диагностики и лечения ХИ на базе Измайловской ДГКБ ежегодно обследуется до 5—6 тыс. детей и подростков на все виды возбудителей ХИ. Дети направляются на обследование из ЛПУ г. Москва и Московской области с различными диагнозами: субфебрилитет неясной этиологии; конъюнктивит; лимфаденит; полиартрит; астматический бронхит; пиелонефрит, цистит; сальпингоофарит; вульвовагинит. Также проводится обследование детей, входящих в группу риска (из семей с подтвержденной ХИ). В среднем, по нашим данным, частота выявления *Chlamydia trachomatis* среди детей с хроническими заболеваниями составляет 26%.

При решении вопроса о тактике лечения больного с ХИ необходимо учитывать следующие моменты:

- 1) анамнез заболевания, клиническая форма (острая или хроническая) и длительность;
- 2) состояние иммунной системы;
- 3) предшествующая антибактериальная терапия.

Использование антибактериального препарата в качестве монотерапии, как основного лечебного

Таблица 1

Сравнительный анализ лечения антибиотиками группы макролидов больных с ХИ

Препарат приема	Кратность	Продолжительность курса лечения, дни	Частота эрадикации возбудителя	
			абс.	%
Сумамед (n=20)	1	5	19	95
Ровамицин (n=20)	3	10	18	90
Рулид (n=20)	2	10	18	90
Макропен (n=20)	3	14	14	70

средства, возможно только у новорожденных и в острой фазе заболевания. В остальных случаях, при хроническом течении заболевания следует комплексно подходить к лечению и учитывать данные оценки иммунного статуса, микробиоценоза урогенитального тракта, кишечника и гепатобилиарной зоны.

Однако, подчеркивая важность проведения комплексной патогенетической терапии, основная роль в этиотропной терапии ХИ все же отводится антибиотикам, действующим непосредственно на возбудителя [2, 3, 9].

Учитывая особенности возбудителя ХИ — паразитизм и цикл его развития, антибактериальный препарат должен отвечать следующим требованиям:

1) обладать высокой активностью в отношении хламидий;

2) легко проникать внутрь клетки, в которой локализуется возбудитель;

3) создавать в клетке концентрацию, подавляющую размножение микроорганизма;

4) сохранять высокую концентрацию в тканях в течение длительного промежутка времени;

5) вызывать минимальное число побочных реакций на введение препарата.

С целью выбора антибиотика в Центре проводилась сравнительная оценка эффективности различных препаратов, используемых в лечении ХИ у детей. В исследование было включено 80 детей с урогенитальной ХИ в возрасте от 8 до 12 лет.

Для всех больных была характерна синтропия (сочетанная патология — бронхолегочная, нефроурологическая, гинекологическая и др.). По анамнестическим данным длительность заболеваний составляла от 1 до 3 лет. Все дети были разделены на 4 равноценные группы по 20 человек в каждой в зависимости от назначенного антибиотика (Сумамед, Ровамицин, Рулид, Макропен). Результаты сравнительного анализа лечения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наиболее эффективным препаратом при лечении ХИ у детей является Сумамед, эффективность которого составила 95%. Следует подчеркнуть, что применение Сумаameda у детей не вызывало никаких затруднений в плане четкого соблюдения курса лечения, что подчеркивали и родители наших пациентов. Удобный однократный прием препарата в течение суток и возможность обоснованно применять короткие режимы дозирования без ущерба для общей клинической эффективности лечения представляются весьма выгодными в педиатрической практике. В то же время нами были получены неудовлетворительные результаты лечения Макропеном, при котором частота эрадикации возбудителя не превышала 70%, хотя во всех случаях мы контролировали соблюдение режима терапии (трехкратный прием препарата в течение суток на протяжении 14 дней).

Учитывая полученные нами данные и данные литературы, мы широко применяем Сумамед (Ази-

тромицин) в качестве антибактериального средства для лечения ХИ, при этом Сумамед с большой долей вероятности может использоваться как препарат выбора для проведения рациональной эмпирической терапии на основании его высокой антихламидийной активности.

На основе данных об особенностях фармакокинетики Сумаameda и цикле развития возбудителя, мы провели исследование эффективности различных схем его применения с целью выработки оптимального режима антибактериального лечения. В дальнейшем нами было проведено рандомизированное, открытое исследование у детей в возрасте от 4 до 18 лет. По анамнестическим данным дети обследуемой группы имели хронические бронхолегочные, нефроурологические и гинекологические заболевания, а чаще их сочетание (синтропию) и в течение длительного времени получали антибактериальную терапию препаратами пенициллинового ряда.

При лабораторном обследовании у всех детей была выявлена микст-инфекция (сочетание ХИ с уреapлазмой и микоплазмой). Больные были разделены на равноценные группы в зависимости от назначаемой схемы лечения Сумамедом и массы тела больного.

1-я группа (60 больных) включала 2 подгруппы: 1А—30 детей с массой тела от 12 до 50 кг и 1Б—30 детей с массой тела больше 50 кг. Препарат в этой группе назначали по 5-дневной схеме из расчета 10 мг/кг в 1-й день и в последующие 4 дня по 5 мг/кг.

2-я группа (60 больных) включала также 2 подгруппы: 2А—30 детей с массой тела 12—50 кг и 2Б—30 детей с массой тела больше 50 кг. Препарат назначали по вновь разработанной схеме с использованием дробного 3-кратного приема Сумаameda из расчета 10 мг/кг на 1-й, 7-й, 14-й день.

Препарат назначали больным обеих групп через 2 ч после приема пищи, на ночь ввиду того, что совместный прием Азитромицина с пищей замедляет и снижает всасывание препарата.

Назначение препарата по схеме 1-й, 7-й, 14-й день было основано на уникальных фармакокинетических свойствах Сумамеда, благодаря которым препарат не только быстро проникает в инфицированные клетки, но и удерживается в инфицированных тканях в концентрациях, превышающих МПК этиологически значимого возбудителя на протяжении времени, необходимого для прерывания жизненного цикла хламидий [10]. Эта схема с успехом была применена ранее у взрослых больных с осложненной урогенитальной инфекцией [11], а также в 2000 г. была включена в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [12]. Результаты проведенной терапии представлены в табл. 2.

При проведении антибактериальной терапии, со слов родителей, уже на 2—4-е сутки с момента начала

любой эффект у больных и снизить частоту рецидивов заболевания в 2 раза в течение первого года наблюдения по сравнению с 5-дневным ежедневным назначением препарата. При этом не требовалось проведения повторных курсов антибиотикотерапии, что существенно повышало фармакоэкономичность лечения в целом. Следует также отметить, что побочных реакций при дробном 3-кратном курсе лечения нами не было отмечено ни в одном случае в отличие от 5-дневной схемы, при которой побочные реакции отмечались в 3,3% случаев.

Экономический анализ проводили на основании соотношения «затраты/эффективность» по 2 схемам лечения. Стоимость лечения основывалась на стоимости самого препарата, длительности его применения, эффективности лечения, удобства применяемой терапии для больного и необходимости проведения повторных курсов лечения. Данные о стоимости лекарственных препаратов взяты нами из «информационного бюллетеня Мобиле» (№ 2, 2001 г.)

Таблица 2

Эффективность лечения и число рецидивов инфекции в зависимости от схемы лечения сумамедом

Группы	Подгруппы	Частота эрадикации возбудителя, абс./%	Число реинфекций, абс./%				
			1мес	3мес	6мес	1год	всего
1-я	1А	29 / 96,7	—	—	—	2/6,7	6/10,0
	1Б	28 / 93,3	—	—	1/3,3	3/10,0	
2-я	2А	30 / 100	—	—	—	1/3,3	3/5,0
	2Б	29 / 96,7	—	—	—	2/6,7	

приема препарата у детей, независимо от возраста и схемы лечения, в 25% случаев отмечалась положительная динамика. Наблюдалось улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, уменьшение выделений из конъюнктивы глаз и/или половых путей, урежение мочеиспускания, исчезновение императивных позывов и др., полное исчезновение признаков заболевания отмечалось к 10—14-му дню лечения. При наблюдении за детьми в динамике родителями отмечалось снижение частоты простудных заболеваний. Лечение детей было поэтапным с коррекцией по результатам клинических и амбулаторных анализов в дальнейшем. По результатам контрольных исследований через 1 месяц после завершения курса лечения в 1-й группе детей, получивших Сумамед 5-дневным курсом, излеченность составила 95%, а у детей 2-й группы, получивших Сумамед дробно на 1-й, 7-й и 14-й день лечения, эрадикация возбудителя достигла 98,3%.

Вновь разработанная 3-кратная схема лечения Сумамедом позволила получить стойкий элиминиру-

в соответствии с которым стоимость упаковки Сумамеда в таблетках по 500 мг № 3 (1,5 г) 7,90—9,38 \$, что по курсу на июль 2001 г. составило 229,10—272,02 руб. без учета аптечной надбавки (50%).

Таким образом, при курсе лечения Сумамедом по схеме 1-й, 7-й, 14-й день для детей с массой тела больше 50 кг при использовании препарата в курсовой дозе 3,0 г потребуется в среднем 800 руб. (2 упаковки с учетом аптечной надбавки). В то же время, при проведении 5-дневных курсов лечения 10% больным с реинфекцией уже в течение первого года потребовалось проведение повторного курса антибиотикотерапии, что привело к увеличению материальных затрат на лечение в отличие от дробной схемы лечения, при которой частота реинфекции была в 2 раза ниже.

Проведенные исследования с учетом особенностей патогенеза заболевания, цикла развития хламидий и фармакокинетических особенностей Сумамеда позволили нам рекомендовать в педиатрической практике назначение препарата по схеме 1-й, 7-й, 14-й

день для лечения ХИ, что дало возможность снизить число осложнений и частоту хронизации заболеваний. Более того, назначение препарата по этой схеме в значительной мере сократило восстановительный период больных и пребывание их в стационаре с 30 до 15 дней, а также дало возможность проводить лечение детей амбулаторно.

Контрольные обследования осуществляются детям с ХИ ежемесячно (в первые 3 месяца), а затем каждые 3 месяца в течение первого года.

Одновременно с назначением Сумамеда всем больным по показаниям проводили иммуномодулирующую и симптоматическую терапию.

В семьях с подтвержденным диагнозом хламидиоза следует одновременно проводить лечение и детей и родителей [13]. В тех случаях, когда лечение проводилось параллельно и детям и родителям, мы не наблюдали случаев реинфекции в течение 1 года наблюдения. В то же время при лечении только детей в семьях с установленным диагнозом ХИ в 10—12% случаев отмечалась реинфекция.

Таким образом, лечение детей с ХИ следует проводить в соответствии со следующими этапами:

- санация организма ребенка от анаэробов и др.;
- комплексное и этиопатогенетическое лечение, направленное на элиминацию микроорганизма;
- иммунокоррекция (индивидуальный подбор с учетом показателей иммунограммы, длительности заболевания и проводимой антибиотикотерапии);
- биокоррекция;
- местное лечение (вагинальные, уретральные инстилляции и др.);
- симптоматическая терапия по показаниям.

Итак, при выявлении у ребенка ХИ лечение должно проводиться комплексно (симптоматическое, этиотропное, иммуномодулирующее и др.) с учетом клинической формы и длительности заболевания, даже при отсутствии выраженных клинических проявлений. При сравнительном изучении препаратов, используемых в лечении ХИ, мы отдаем предпочтение Сумамеду. Антибиотик хорошо проникает в клетки, где локализуется возбудитель и сохраняется на терапевтическом уровне в тканях в течение последующих 7 дней после приема назначенной дозы. Учитывая особенности патогенеза заболевания, цикл развития хламидии и фармакокинетические особенности Азитромицина нам удалось снизить число осложнений и частоту хронизации основных заболеваний, что в значительной мере сократило восстановительный период больных и пребывание их в стационаре с 30 до 15 дней, а также дало возможность проводить лечение детей амбулаторно. Наш опыт работы с препаратом Сумамед также свидетельствует о его высокой терапевтической активности

в отношении *Chlamydia trachomatis* и отсутствии побочных реакций.

Правильно назначенное лечение при ХИ приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов и выздоровлению больного.

ХИ имеет собственную клиническую манифестацию со снижением иммунологической резистентности организма, что способствует рецидивированию и хронизации интеркуррентных заболеваний. Повторяющиеся эпизоды инфекции усиливают степень патологических повреждений, что еще раз доказывает отсутствие «здорового» носительства ХИ. Реинфекция, а также присутствие в организме измененных, трудно выявляемых форм хламидий (персистирующих) приводят к патологическим изменениям в макроорганизме.

Необходимо своевременно проводить профилактические осмотры и обследовать детей группы риска на ХИ. Обязательно проведение целенаправленного полного комплекса лечебно-профилактических мероприятий при ее выявлении для улучшения репродуктивного здоровья. Следует всегда помнить о необходимости параллельного лечения детей и их родителей и других членов семьи при выявлении у них урогенитальных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машкиллейсон А. Л., Гомберг М. А. и др.* // ЗППП. — 1995. — № 5. — С. 28—34.
2. *Hammerschlag M. R.* // *Pediatr. Ann.* — 1994. — Vol. 23, № 7. — P. 349.
3. *Waldman H. B.* // *AS DC J. Dent. Child.* — 1998. — Vol. 65, № 1. — P. 60.
4. *Ремезов А. П., Неверов В. А., Семенов Н. В.* Хламидийные инфекции (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. — Санкт-Петербург, 1995.
5. *Шаткин А. А., Попов В. Л.* // *Вестн. дерматол. и венерол.* — 1981. — № 1. — С. 24—28.
6. *Орфила Ж.* // Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийной инфекции. — М., 1990. — С. 11.
7. *Beatty W. I., Morrison R. P., Byrne G. I.* // ЗППП. — 1995. — № 6. — С. 3—18.
8. *Евсюкова И. И. и др.* // *Педиатрия.* — 1998. — № 1. — С. 43—46.
9. *Гомберг М. А., Машкиллейсон А. Л.* // Антибиотики и химиотерапия. — 1993. — № 38 (1). — С. 19—23.
10. *Foulds G., Johnson R.* // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1993. — Vol. 31. — Suppl. E. — P. 39—50.
11. *Чеботарев В. В., Гомберг М. А.* // ИППП. — 2001. — № 3. — С. 18—21.
12. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). — Вып. 1. — М., 2000. — С. 496—497.
13. *Wasti S., Ashfaq M. K., Ishaq R., Hamid R.* // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 37, № 4. — P. 462—465.