

ТЕТРАЦИКЛИНЫ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ХЛАМИДОФИЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Н. Кухтинова, кандидат медицинских наук
НГМУ, Новосибирск
E-mail: natalya-kuhtinov@mail.ru

Применение тетрациклинов при респираторных инфекциях, вызванных хламидиями, у детей ограничено вероятностью развития нежелательных реакций. Доксициклина моногидрат – новая фармакологическая форма препарата, которую можно рекомендовать в качестве средства выбора при лечении острых и хронических форм респираторной патологии, вызванной атипичными микроорганизмами у детей >8 лет.

Ключевые слова: *Chlamydomphila pneumoniae*, педиатрия, респираторные инфекции, лечение, терапия/антибактериальная, доксициклин, Юнидокс Солютаб®.

Особенностью возбудителей *Chlamydomphila* spp. является склонность к формированию персистирующего воспаления и способность вызывать хронические заболевания респираторной системы. Спектр заболеваний данной этиологии включает эндогенную астму [1, 2], хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких [3–5]. Клинические проявления развиваются спустя 1 год – 10 лет от момента первичного инфицирования. Распространенность *C. pneumoniae* наиболее высока среди пациентов с тяжелыми гормонально-зависимыми формами астмы [6, 7]. У детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой, частота обострений значительно выше, чем в группе пациентов с признаками хронической хламидофилезной инфекции. По данным других авторов, контаминация хламидофилами достоверно увеличивает продолжительность обострения [8]. Патоморфологические исследования показали, что 100% образцов резецированной легочной ткани у больных с ХОБЛ контаминированы *C. pneumoniae* [9]. Хронический легочный хламидофилез в настоящее время рассматривают также как один из возможных факторов риска развития рака легкого [10], саркоидоза и интерстициальной пневмонии [11], а также первичной легочной гипертензии [12].

Несмотря на высокую распространенность респираторных инфекции, вызванных *C. pneumoniae*, только у части больных удается поставить правильный диагноз. Это связано с наличием многообразных масок острой инфекции и часто с минимальной неспецифической симптоматикой хронической инфекции, формирующейся в случае нерациональной терапии. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы в отсутствие этиотропного лечения создают основу для хронизации процесса с периодическими обострениями, а проведение эрадикационной терапии позволяет добиться контроля над заболеванием [13]. Кроме того, хламидийная инфекция является формой семейной очаговой инфекции. Асимптомный взрослый носитель – источник повторного инфицирования детей при длительном, тесном контакте.

Перечисленные особенности диктуют определенные требования к antimicrobial препаратам для терапии респираторных инфекций, вызванных хламидиями, у детей; они заключаются в следующем:

- способность лекарственного препарата проникать через мембрану эукариотической клетки;
- создание высокой внутриклеточной концентрации;
- отсутствие внутриклеточной инактивации лекарственного препарата;
- активность по отношению к внеклеточным формам микроорганизма;
- доказанная безопасность в педиатрической практике.

Указанным требованиям отвечают только 2 группы антибиотиков: макролиды и современные лекарственные формы тетрациклина. Представителем последней группы, применяемым в лечении ассоциированных с хламидиями респираторных инфекций, является доксициклин. Он определен ВОЗ как золотой стандарт терапии всех форм пситаккоза, однако обладает высокой antimicrobial активностью и по отношению к другим видам хламидий [14]. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза белка в микробной клетке.

В настоящее время единственным приемлемым для педиатрической практики доксициклином является Юнидокс Солютаб®, который обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь (95%), хорошо проникает в ткани, особенно легкие, придаточные пазухи носа и бронхиальный секрет ($C_{\text{ткань}}/C_{\text{сыворотка}}=40-200$). Период полувыведения составляет при повторном приеме 22–23 ч, что позволяет рекомендовать однократный прием в сутки. Препарату присущ минимальный риск развития побочных эффектов, в том числе эзофагита и кишечного дисбиоза.

Благодаря доказанной безопасности и удобству применения у детей доксициклина моногидрат в виде диспергируемых таблеток (в РФ – лекарственная форма Солютаб), внесен в Список необходимых препаратов ВОЗ (2011 г).

Проведенные в последнее десятилетие экспериментальные и клинические исследования выявили противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты доксициклина. Одним из факторов, обуславливающих противовоспалительную активность, является способность ингибировать матриксные металлопротеиназы – специфические цинкзависимые ферменты (коллагеназы, желатиназы, стромелиназы), играющие важную роль в деградации макромолекул внеклеточного матрикса соединительной ткани [15]. Поэтому доксициклин рассматривают в качестве препарата выбора в лечении не только респираторных инфекций, но и реактивного артрита. При рациональном выборе лекарственного препарата для проведения эрадикации хламидофил, определяя длительность общего курса лечения, врач должен учитывать комплаентность семьи пациента. Неоправданное сокращение сроков лечения приводит к формированию резистентных и абберантных форм возбудителя, дальнейшей амплификации и утяжелению заболевания. Поэтому в педиатрической практике неоспоримое преимущество имеет использование препарата с однократным приемом в сутки.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности Юнидокса Солютаба® в дозе 2 мг/кг в терапии респираторных хламидийных инфекций у 51 ребенка в возрасте от 8 до 16 лет.

У всех детей определяли титр специфических антител к *S. pneumoniae* и *S. psittaci* с помощью иммуноферментного анализа с параллельным выявлением специфических антихламидийных sIgA в назальном или бронхиальном лаваже, а также при полимеразной цепной реакции – орофарингеального мазка. Диагноз респираторного хламидофилеза установлен в соответствии с международными конвенциональными рекомендациями [16] на основании клинико-анамнестических данных и положительных результатов перечисленных выше диагностических тестов. Среди пациентов с респираторными инфекциями, вызванными хламидиями, было 7 (13%) больных бронхиальной астмой и осложненным бронхитом, 16 (31%) – рецидивирующим бронхитом, 22 (43%) – атипичной пневмонией и 7 (13%) – хроническим синуситом. У обследованных основное заболевание было в стадии обострения.

Нами использована следующая схема терапии: Юнидокс Солютаб® – 1 диспергируемая таблетка (0,2 г) 1 раз в день независимо от еды, в течение 14 дней. Период наблюдения включал 4 обязательных осмотра врача. При первичном визите оценивали жалобы, данные анамнеза и объективного исследования; родителям выдавали анкеты для самостоятельного заполнения. В ходе повторных визитов (3-й и 5-й день заболевания) анализировали данные дневников, оценивали клинические симптомы заболевания, эффективность и безопасность препарата. Определяли дальнейшую тактику ведения больных: при купировании симптомов бактериального заболевания дыхательных путей и нормализации температуры терапию считали успешной, а исследование законченным; при нарастании тяжести заболевания лечение расценивали как неэффективное, исследование прекращалось. Для дальнейшего контроля и оценки исхода заболевания назначали 4-й визит к врачу. Эффективность антибактериальной терапии при обострении рецидивирующего бронхита оценивали по динамике основных проявлений. Так, при обострении рецидивирующего бронхита кашель, отмеченный в 1-й день у всех больных, на 3-й день сохранялся у 50%, а на 14-й – у 5% детей; отделение мокроты зарегистрировано в 1-й день у 100% больных, на 3–5-й день – у 50%, на 7-й – у 6%; хрипы при аускультации – соответственно у 100; 42,5 и 0%, боль в груди при кашле – у 32,5; 7,5 и 0%. При динамической оценке эффективности лечения синусита учитывали следующие симптомы: наличие головной боли (в 1-й день – у 7 больных, на 3-й – у 7, на 14-й – отсутствие), заложенность носа (соответственно у 7, 5 и 1 ребенка), гнойного отделяемого из носа – у 7, 3 и 0). При внебольничной пневмонии учитывали динамику следующих симптомов: лихорадка (1-й день – 100% больных; 3–5-й – 20%, 7-й – 0), отделение мокроты (соответственно 100, 50 и 0%), наличие одышки (50; 20 и 0%) и кашля (100, 50 и 0%).

При анализе эффективности терапии препаратом Юнидокс солютаб учитывали следующие показатели:

- динамика типичных симптомов для данного заболевания по 5-балльной шкале: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – выражены незначительно; 2 – выражены умеренно; 3 – выражены значительно; 4 – выражены резко;
- динамика общих симптомов (потеря аппетита, головная боль, рвота, снижение аппетита) по 4-балльной шкале: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – выражены незначительно; 2 – выражены умеренно; 3 – выражены значительно;

- комплаентность (число отказов в связи с неэффективностью, непереносимостью препарата либо неудовлетворенностью его органолептическими свойствами).

Врачи и родители больных детей оценивали эффективность лечения Юнидоксом Солютаб® по интегральной шкале IMOS (Integrative Medicine Outcome Scale): полное выздоровление; значительное улучшение; умеренное либо незначительное улучшение; без изменений; ухудшение.

Безопасность лекарственного средства оценивали по таким критериям, как переносимость, возникновение аллергических реакций и других побочных действий. Использовали следующие градации переносимости препарата: очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная.

В целом удовлетворенность результатами лечения родители пациентов оценивали по интегральной шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale): полностью удовлетворен; удовлетворен; отношусь нейтрально; не удовлетворен; крайне не удовлетворен.

Полностью завершил исследование 51 пациент. На фоне проведенной терапии у всех детей отмечено полное выздоровление или достижение ремиссии. Анализ дневников самонаблюдения, предоставленных родителями пациентов по окончании исследования, позволил сделать вывод, что Юнидокс Солютаб® обладает хорошей переносимостью: в ходе исследования нежелательных побочных реакций либо обострений аллергических заболеваний не выявлено. Практически все родители были удовлетворены результатами лечения ребенка (полностью удовлетворены 57%, удовлетворены – 35%).

Однако поскольку в настоящем исследовании оценивали эффективность доксициклина моногидрата в элиминации атипичного возбудителя, было проведено контрольное исследование титра специфических антител по истечении 12 нед после окончания антибиотикотерапии, которое продемонстрировало полную эрадикацию возбудителя у 41 (80%) больного; 2-кратное падение титра – у 7 (14%); изменения отсутствовали у 3 (%) детей.

Таким образом, выполненное исследование позволяет рассматривать Юнидокс Солютаб® как эффективный препарат при лечении респираторных хламидийных инфекций у детей старше 8 лет. Исследование подтвердило высокую безопасность диспергируемой формы доксициклина моногидрата в детской популяции. В соответствии с результатами исследования, а также на основании рекомендаций ВОЗ (2011) диспергируемую форму доксициклина моногидрата следует включить в соответствующие стандарты ведения пациентов детского возраста.

Литература

1. Hahn D., Peeling R., Dillon. E. et al. Serological markers for Chlamydia pneumoniae in asthma // Ann. Allergy Asthma Immunology. – 2000; 84 (2): 227–233.
2. Von Herzen L. Pole of persistent infection on the control and severity of asthma: focus on Chlamydiae pneumoniae // Eur. Resp. J. – 2001; 19 (7): 13–21.
3. Blasi F., Damato S., Cosentini R. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment // Thorax. – 2002; 57: 672–676.
4. Hahn D., Azenbor A., Beatty W. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen // Frontiers Bioscience. – 2002; 7: e66–76.

5. Theergarten D., Mogilevli G., Anhenn O. et al. The role of Chlamydia pneumoniae in the pathogenesis of human emphysema // Virchows Archive. – 2000; 437: 190–193.

6. Falk G., Gnarp J., Hansson L-O. et al. Comparison of individuals with and without specific IgA antibodies to Chlamydia pneumoniae // Chest. – 2002; 122 (5): 1587–1594.

7. Thumerelle C., Deschidre A., Bouquillon C. et al. Role of viruses and Atypical Bacteria in Exacerbations of Asthma in Hospitalized Children: A Prospective Study in the Nord-Pas de Calais Region (France) // Pediatric Pulmonology. – 2003; 35: 75–82.

8. Brouard J., Freymuth F., Toutani F. et al. Duhamel JF Role of viral infection and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children // Archives Pediatric. – 2002; 9 (13): 365–371.

9. Wu L., Skinner M., Lambie N. et al. Black Immunohistochemical staining for Chlamydia pneumoniae is increased in lung tissue from subjects with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respiratory Critical Care Medicine. – 2000; 162: 1148–1151.

10. Koyi H., Branden E., Gnarp J. et al. An association between chronic infection with Chlamydia pneumoniae and lung cancer. A prospective 2-year study // APMIS. – 2001; 109 (9): 572–580.

11. Gaede K., Wilke G., Brade L. et al. Anti-Chlamydia immunoglobulin prevalence in sarcoidosis and usual interstitial pneumonia // European Respiratory J. – 2002; 19 (2): 267–274.

12. Theergarten G., Anhenn O., Aretz S. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in unexplained pulmonary hypertension // European Respiratory J. – 2001; 19 (1): 192–194.

13. Белоцерковская Ю.Г. Бронхиальная астма, ассоциированная с Chlamydia pneumoniae-инфекцией: дисс. ... канд. мед. наук. – 2000.

14. Optimum Treatment of intracellular Infections is Based on Clinical Data // Drugs & Therapy perspectives. – 1997; 10 (11).

15. Choi E., Kim D., Hong B. et al. Upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPNR) and gelatinases in human atherosclerosis infected with Chlamydia pneumoniae: The potential role of Chlamydia pneumoniae infection in the progression of atherosclerosis // Exper. Molec. Med. – 2002; 34 (6): 391–400.

16. Standardizing Chlamydia pneumoniae Assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Center for Disease Control (Canada) // Clin. Infect. Diseases. – 2001; 33: 492–503.

TETRACYCLINES IN THERAPY FOR RESPIRATORY CHLAMYDOPHILOSIS IN CHILDREN

N. Kukhtinova, Candidate of Medical Sciences
Novosibirsk State Medical University

The use of tetracyclines for respiratory infections caused by Chlamydia long limited the likelihood of numerous adverse reactions in children. Doxycycline monohydrate is a new pharmacological formulation that may be recommended as the drug of choice in treating the acute and chronic forms of the considered pathology in children older than 8 years of age.

Key words: Chlamydia pneumoniae, pediatrics, respiratory infections, treatment, antibacterial therapy, doxycycline, Unidox Solutab.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИСОРБА МП ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Н. Антипова, Е. Морозова, Л. Трофимович,
О. Мороз, Н. Калайтанова, А. Галушкин**
Областная больница № 2, Ростов-на-Дону
E-mail: galushkin_al@mail.ru

Полисорб МП стабилизирует уремическую интоксикацию и электролитные расстройства, улучшает качество жизни у пациентов с хронической почечной недостаточностью, что свидетельствует о необходимости его использования в комплексной консервативной терапии данной группы пациентов.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, энтеросорбенты, Полисорб МП.

В настоящее время регистрируется высокая распространенность нефрологической патологии в общей популяции. Так, по данным исследования NHANES III, распространенность хронических заболеваний почек в общей популяции составляет 11,0% [1], а согласно исследованию PREVEIND, – 10,2% [2]. В частности, крайне высока частота хронической почечной недостаточности (ХПН): около 100–600 случаев на 1 млн взрослого населения [3]. Пациентам с ХПН требуется дорогостоящая специализированная помощь, в том числе с применением методов почечнозаместительной терапии.

При недостаточности в России диализных мест пристальное внимание уделяется консервативным методам ведения пациентов с ХПН, позволяющим продлить диализный период и улучшить качество жизни больных [4]. Неотъемлемой составляющей консервативных методов ведения пациентов с ХПН являются энтеросорбенты.

Нами оценена клиническая и лабораторная эффективность препарата из группы энтеросорбентов Полисорб МП у пациентов с ХПН. С этой целью с февраля по ноябрь 2009 г. в нефрологическом отделении областной больницы № 2 наблюдали 100 пациентов с различной почечной патологией, приведшей к формированию ХПН ПА – ПБ (по Рябову), разделенных методом случайной выборки на 2 группы по 50 человек. Пациенты 1-й, основной, группы получали препарат Полисорб МП в дозе 3 г 3 раза в день курсами в течение 14 дней с интервалом 14 дней на протяжении 6 мес. Пациенты 2-й, контрольной, группы на протяжении 6 мес не получали энтеросорбенты. У всех пациентов до начала исследования определяли качество жизни с помощью адаптированного опросника KDQOL-SF [5, 6], уровень креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция и фосфора крови; повторное обследование проводили через 3 мес после начала исследования. При заключительном визите (через 6 мес) опре-