<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-09>

Этиологическое лечение детей с острым синуситом и хламидийной инфекцией

Е. Белова, кандидат медицинских наук,
Т. Капустина, доктор медицинских наук,
А. Маркина, кандидат медицинских наук,
О. Парилова, кандидат медицинских наук
НИИ медицинских проблем Севера Федерального
исследовательского центра «Красноярский научный центр»
СО РАН, Красноярск
E-mail: belova.ev@bk.ru

Предложена схема этиологического лечения детей с острым синуситом, сопряженным с хламидийной инфекцией, которая базируется на применении циклической полиантибиотикотерапии, позволяющей элиминировать хламидийный возбудитель в 87,5% случаев.

Ключевые слова: инфекционные болезни, педиатрия, острый синусит у детей, хламидийная инфекция, схема антибактериального лечения.

Для цитирования: Белова Е., Капустина Т., Маркина А. и др. Этиологическое лечение детей с острым синуситом и хламидийной инфекцией // Врач. – 2018; 29 (11): 48–51. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-09>

В последние десятилетия все чаще отоларингологи встречаются с атипичными, стертыми и затяжными формами течения воспаления придаточных пазух носа. Этот факт мы связываем как с увеличением этиологической значимости внутриклеточной бактериальной инфекции в развитии респираторной патологии, так и с необоснованным применением современных антибактериальных (АБП) и антисептических препаратов, приводящих к появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов. Немаловажное значение имеет и наличие иммунодефицитных состояний, проявлениями которых являются снижение местной защиты и нарушение микробиоциноза слизистой оболочки респираторного тракта, что приводит к адгезии и последующему внедрению внутриклеточного микробного агента в эпителиальные клетки.

Одно из лидирующих мест в инициировании воспалительной патологии носа и его придаточных пазух у детей занимает внутриклеточная хламидийная инфекция (ХИ), которая, согласно литературным данным, диагностируется в 12,5–59,6% случаев [1, 2]. Несмотря на утвержденные Минздравом России клинические рекомендации лечения острого синусита (2016), в ряде случаев терапия не всегда оказывается эффективной. По нашему мнению, трудности лечения респиратор-

ного хламидиоза обусловлены уникальным 2-фазным жизненным циклом внутриклеточного развития возбудителя, включающим чередование 2 различающихся по морфологическим и биологическим свойствам форм: 1) внеклеточные, метаболически неактивные и нечувствительные к АБП элементарные тельца; 2) внутриклеточные метаболически активные, чувствительные к АБП и интерферону ретикулярные тельца. Кроме этого, осложнять лечение может большая вероятность существования хламидий в виде L-форм, обуславливающих персистенцию этой инфекции.

С учетом особенностей биологического цикла развития микроба основная роль в лечении ХИ отводится этиологическим средствам, способным проникать в клетку-мишень и действовать непосредственно на возбудителя. Сегодня лишь несколько групп антимикробных препаратов удовлетворяют этому требованию: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и рифампицин [3, 4]. Выбирая АБП для лечения ребенка, необходимо учитывать не только его эффективность, но и безопасность, поэтому из представленных лекарственных средств применяются лишь макролиды. Препараты данной группы способны накапливаться в очаге воспаления, в инфицированных клетках, нейтрофилах, макрофагах, отличаются хорошей переносимостью, низкой токсичностью, оказывают иммуномодулирующее действие, а некоторые из них, в частности азитромицин, — выраженный постантибиотический эффект [5, 6].

Важным условием эффективности антихламидийной терапии является выбор адекватных схем применения этиотропных средств, учитывающих фазу репродуктивного цикла, что предполагает более длительный прием АБП в виде монотерапии или комбинации противомикробных средств (в отличие от лечения внеклеточной бактериальной инфекции).

Вопрос о рациональных методах этиотропного лечения острого синусита у детей, ассоциированного с ХИ, остается открытым, поэтому целью настоящего исследования была разработка рациональной и эффективной схемы антибактериального лечения острых хламидийных поражений верхнечелюстных пазух у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 36 детей в возрасте от 4 до 13 лет с острым синуситом, поступивших в ЛОР-отделение НИИ медицинских проблем Севера, у которых была идентифицирована ХИ. Эффективность предложенной схемы антибактериального лечения изучали с применением рандомизированного контролируемого исследования на независимых выборках (по методике А.Б. Файншмидта [7]). Для формирования выборки по таблице случайных чисел детей с выявленной ХИ выделили 2 группы — основную (n=18) и контрольную (n=18).

Критериями включения в исследование были установленный у ребенка согласно МКБ-10 диагноз острого верхнечелюстного синусита, ассоциированного с ХИ, отсутствие сопутствующей ЛОР-патологии, тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения и антибактериального лечения в течение последнего месяца. У родителей детей было получено письменное согласие на их участие в исследованиях. Эффективность лечения оценивали в общей группе детей (n=28, в том числе 16 детей основной, и 12 — контрольной группы), поскольку 8 детей не явились на контрольное лабораторное исследование.

Всем больным проводили верификацию двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*. Для выявления ХИ был использован разработанный нами алгоритм комплексной лабораторной диагностики [8]. Для непосредственного обнаружения поверхностных антигенов хламидийного возбудителя применяли прямой иммунофлюоресцентный анализ. ДНК хламидий определяли методом полимеразной цепной реакции. В качестве вспомогательного теста диагностики хламидиоза применяли иммуноферментный анализ, позволяющий определить видоспецифические антитела А, М, G против основного белка наружной мембраны возбудителя. Материалом для прямой идентификации хламидийного антигена являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки носа.

Анализировали относительную частоту признака и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки эффективности предложенной схемы антибактериального лечения использовали точный критерий Фишера, определение абсолютных и относительных вероятностей, и их соотношений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе проводилась циклическая полиантибиотикотерапия, заключающаяся в последовательном применении 2 АБП — азитромицина и джозамицина. Азитромицин назначали по следующей схеме: в 1-й день — из расчета 10 мг/кг массы ребенка, в последующие 4 дня — 5 мг/кг (1 раз в день за 1 ч до еды). Затем после 5 дневного перерыва назначали джозамицин из расчета 40 мг/кг в 2 приема в течение 10 дней. Прерывистый курс полиантибиотикотерапии применяли с учетом особенностей жизненного цикла хламидий (уничтожение внутриклеточных ретикулярных телец, затем — элиминация вновь возникших во время перерыва эрадикационной терапии вегетативных форм хламидий из нечувствительных к АБП элементарных телец). Дети контрольной группы получали один АБП — джозамицин из расчета 40 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней.

Помимо этиологической терапии, проводилось идентичное комплексное лечение, включающее физиотерапевтические процедуры, иммуномодуляторы, эубиотики и местную терапию.

С целью улучшения микроциркуляции и трофики тканей, нормализации нервной возбудимости и, главное, для повышения чувствительности хламидий к АБП вследствие выхода микроорганизмов из состояния возможной персистенции в качестве физиотерапевтического лечения применялось низкоинтенсивное лазерное облучение.

С учетом стандартных схем лечения хламидийного поражения урогенитального тракта, а также результатов иммунного ответа у детей с респираторным хламидиозом, указывающих на выраженный дисбаланс в клеточном звене, в схему лечения были включены иммуномодуляторы, в частности циклоферон и имунал [9, 10]. Местное лечение заключалось в промывании носа методом перемещения по Проетцу с использованием 0,1% раствора мирамистина, обладающего антихламидийной активностью. Учитывая довольно длительное применение АБП, с целью профилактики и восстановления, а также возможных дисбиотических нарушений в микрофлоре пищеварительного тракта всем детям назначали пробиотик линекс в возрастной дозировке.

В ходе проводимого клинического исследования осложнений и побочных эффектов у пациентов не выявлено. Положительный результат лечения оценивали по клинической картине и данным бактериологической эрадикации хламидий.

В таблице представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению эффективности поли- и моноантибиотикотерапии. У детей, получавших один АБП, эффективность лечения оказалась значительно ниже, чем у получавших полиантибиотикотерапию. Так, микробиологическое выздоровление отмечено у 41,7% детей контрольной группы (95% ДИ – 16,5–69,4), тогда как в основной группе (азитромицин + 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 выборок, осуществлялась с применением точного критерия Фишера. Результаты теста показали, что с 99,9% достоверной вероятностью ($p=0,01$) следует принять альтернативную гипотезу о существовании различий между основной и контрольной группами.

Абсолютная вероятность получения положительного результата в основной и контрольной группах со-

ставила 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 3 способами: расчетом ДИ для разности абсолютных вероятностей, ДИ для отношения относительной вероятности и ДИ отношения шансов (ОШ), которые составили соответственно 0,12–0,80; 1,02–4,35 и 1,38–69,71. Из того, что ДИ для разности абсолютных вероятностей не включает 0, а ДИ для отношения относительной вероятности и ОШ находятся правее единицы, следует, что различия между группами являются статистически значимыми.

Результаты проведенного контролируемого клинического исследования показали высокую эффективность и целесообразность использования в практической медицине циклической полиантибиотикотерапии макролидами в лечении у детей острого верхнечелюстного синусита, ассоциированного с ХИ, что позволяет добиться клинко-микробиологического выздоровления в 87,5% случаев.

Лечение хламидийных поражений околоносовых пазух у детей должно быть комплексным и включать применение антимикробных препаратов, иммуномодуляторов, местного лечения, физиотерапевтических процедур, пробиотиков.

С учетом того, что прямые тесты на хламидийные антигены и ДНК остаются положительными в течение 1,5 мес после лечения, этиологический контроль выздоровления должен осуществляться также через 1,5 мес после проведенной антихламидийной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Лобачев Н.В. Дисбиоз при воспалительных заболеваниях лимфаденоидного кольца глотки и его коррекция интерфероном-альфа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002; 29 с.
2. Сидоренко И.В. Место атипичной флоры в этиологии хронических синуситов и выявление ее методом ПЦР-диагностики // Рос. ринол. – 2004; 4: 32–4.
3. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей // Лечебное дело. – 2009; 4: 52–62.
4. Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Панина М.И. и др. Дифференцированный подход к терапии хламидийной инфекции у детей // РМЖ. – 2017; 21: 1525.
5. Таточенко В.К., Федоров А.М. О клиническом многообразии респираторного хламидиоза у детей первых месяцев жизни. Актуальные вопросы диагностики и лечения хламидийных инфекций: матер. всесоюз. совещ. / М., 1990; с. 34–6.
6. Карбон К., Пул М.Д. Значение новых макролидов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей: обзор экспериментальных и клинических данных // Клин. микробиол. и антимикроб. тер. – 2000; 1: 47–58.
7. Файдшмидт А.Б. Руководство к практическим занятиям / Красноярск, 1976; 75 с.
8. Капустина Т.А., Белова Е.В., Маркина А.Н. и др. Клинико-эпидемиологические особенности хламидийной инфекции верхнего отдела дыхательных путей у детей / Красноярск: Версона, 2014; 118 с.

Результаты лечения детей с острым синуситом (микробиологический критерий выздоровления); n (%)

Группа	Число больных	Есть эффект	Нет эффекта
Основная	16	14 (87,5)	2 (12,5)
Контрольная	12	5 (41,7)	7 (58,3)
Всего	28	19	9

9. Ершов Ф.И., Романцева В.Г. Циклоферон: от эксперимента в клинику / М., 1997; 89 с.

10. Капустина Т.А., Белова Е.В., Манчук В.Т. и др. Инфицированность хламидиями детей с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух носа // Материнство и детство. – 2006; 51 (6): 65–6.

ETIOLOGICAL TREATMENT FOR CHILDREN WITH ACUTE SINUSITIS AND CHLAMYDIAL INFECTION

E. Belova, Candidate of Medical Sciences; **T. Kapustina**, MD; **A. Markina**, Candidate of Medical Sciences; **O. Parilova**, Candidate of Medical Sciences
Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

The authors propose an etiological treatment regimen for children with acute sinusitis associated with chlamydial infection, which is based on the use of cyclic polyantibiotic therapy that can eliminate the chlamydial pathogen in 87.5% of cases

Key words: acute sinusitis in children; chlamydial infection; antibiotic treatment regimen.

For citation: Belova E., Kapustina T., Markina A. et al. Etiological treatment for children with acute sinusitis and chlamydial infection // *Vrach.* – 2018; 29 (11): 48–51. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-09>