

О.И. Немченко, Е.В. Уварова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

## Основные принципы лечения генитальных хламидиозов и микоплазмозов у девочек

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА СОВРЕМЕННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И СОБСТВЕННОМ ОПЫТЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕВОЧЕК С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ХЛАМИДИЙНОЙ И МИКОПЛАЗМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ. РАССМОТРЕНЫ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ, СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ, КРИТЕРИИ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ХЛАМИДИОЗА И ГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМОЗОВ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ, РЕИНФЕКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ХЛАМИДИОЗ, ГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, ЛЕЧЕНИЕ.

### Контактная информация:

Немченко Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии детского и юношеского возраста Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН  
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел. (495) 438-85-42  
Статья поступила 05.06.2006 г., принята к печати 25.09.2006 г.

Хламидиоз и генитальные микоплазмозы относят к широко распространенным инфекциям, передаваемым преимущественно половым путем (ИППП). В России урогенитальная хламидийная инфекция занимает ведущее место среди ИППП и составляет 20–39% [1]. Наиболее актуальна эта проблема в подростковой гинекологии. Так, к примеру, в США из 3 миллионов ежегодно вновь регистрируемых заболеваний хламидиозом 40% составляют случаи заражения 15–19-летних подростков, из которых более половины — девушки [2].

Рекомендации по терапии ИППП отражены более чем в 2000 руководствах, однако на протяжении последних десятилетий менялись не только методы диагностики, но и подходы к лечению данной группы заболеваний [3].

Лечение урогенитального хламидиоза и микоплазмоза должно быть комплексным, включающим этиологическое, патогенетическое, симптоматическое лечение и местное воздействие на очаги поражения. Перечень групп лекарственных препаратов, используемых для терапии хламидиоза, уреа- и микоплазмозов един. Однако при лечении воспалительных заболеваний, вызванных данными возбудителями, следует учитывать некоторые особенности. Обнаружение *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* в составе микрофлоры влагалища не должно являться показанием к лечению урогенитального уреа- и микоплазмоза при отсутствии клинических проявлений. По современным данным терапия проводится лишь при выявлении у пациенток воспалительных заболеваний (уретрит, воспалительные заболевания матки и придатков), возбудителями которых могут быть данные микроорганизмы при обнаружении их в диагностически значимых титрах ( $> 10^4$  ЦОЕ/мл). Кроме того, этиологическая терапия назначается при планировании оперативных вмешательств или инвазивных манипуляций с учётом риска активации возбудителя и манифестации воспалительного заболевания. При лечении девочек следует учитывать, что инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов ча-

O.I. Nemchenko, Ye.V. Uvarova

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

## Main principles of treatment of genital chlamydioses and mycoplasmoses among girls

THE ARTICLE DEALS WITH THE RECOMMENDATIONS BASED ON MODERN LITERATURE AND OWN EXPERIENCE IN TREATMENT OF GIRLS, SUFFERING FROM INFLAMMATORY GENITAL DISEASES OF CHLAMYDIA AND MYCOPLASMA ETIOLOGY. THE AUTHORS EXAMINED THE PRESCRIPTION PRINCIPLES OF ETIOLOGICAL, PATHOGENETIC AND SYMPTOMATIC THERAPY, DETERMINATION OF TERMS FOR THE THERAPY, CRITERIA OF CHLAMYDIOSIS AND GENITAL MYCOPLASMOSIS CURE, AS WELL AS BACKSET PREVENTION, REINFECTION AND COMPLICATIONS.

**KEY WORDS:** CHLAMYDIOSIS, GENITAL MYCOPLASMOSES, CHILDREN, TEENAGERS, TREATMENT.

ще вызывают мико- и уреоплазмы в ассоциации с другими патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами.

Учитывая, что *Chlamydia trachomatis* не входит в состав нормальной микрофлоры, её выявление указывает на наличие инфекционного процесса и предполагает проведение соответствующего лечения. Сложность терапии хламидийной инфекции обусловлена тем, что неадекватное применение антибактериальных препаратов может привести к хронизации инфекции, появлению L-форм возбудителя, спровоцировать обострение воспалительного процесса. Поэтому при лечении данной ИППП следует учитывать следующие её особенности:

- незавершённость фагоцитоза и снижение активности фагоцитов, обусловленное способностью элементарных телец продуцировать антилизосомальные ферменты, поддерживающие условия, благоприятные для диссеминации и циркуляции возбудителя в лимфоцитарном и кровеносном русле, а также для торпидного, подострого и хронического течения заболевания;
- позднее распознавание хламидиоза, что ведёт к увеличению процента осложнений со стойкими патологическими изменениями со стороны различных органов и систем [4];
- преобладающее обнаружение микст-форм урогенитального хламидиоза, требующее лечения сопутствующих заболеваний;
- труднодоступность для антибактериальных и иммунокорректирующих препаратов отдельных органов, пораженных хламидиями;
- лекарственный препарат должен проникать внутрь клетки и действовать только на ретикулярные тельца;
- неудачи в лечении могут быть обусловлены тем, что возбудители обладают не только высокой тропностью к эпителиальным клеткам в очагах поражения, но и персистируют в особых мембранограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителями периода лекарственной терапии.

Активность урогенитального хламидиоза может быть подтверждена выявлением в сыворотке периферической крови специфических иммуноглобулинов только класса М или классов М и А. При первичном инфицировании сначала появляются антитела класса М, затем — G, и в последнюю очередь — А. По мере угасания иммунного ответа снижение концентрации (титра) антител каждого из классов происходит в той же последовательности. Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и А, и практически полным отсутствием антител класса М. У больных с бессимптомным течением заболевания определение антител класса А в постоянно низких титрах, на протяжении многих недель, говорит о наличии персистенции возбудителя. Для оценки динамики изменений титров антител различных классов используют метод парных образцов: проводят качественный и количественный анализы специфических антител с интервалом 2–3 нед (табл. 1). При острой хламидийной и/или микоплазменной инфекции проводят короткий курс этиотропной терапии (антибактериальными препаратами) сразу после выявления заболевания. Длительные курсы антибактериальной терапии неоправданны, так как приводят к истощению иммунокомпенсаторных резервов организма, дисфункции гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта. При хроническом течении заболевания стандартных схем терапии не существует. Лечение проводят с учётом сопутствующей патологии пациента. До назначения этиотропного лечения следует оценить состояние иммунного стату-

**Таблица 1.** Серологические критерии стадий хламидийной инфекции

Стадия заболевания	Определяемые антитела	Динамика развития заболевания
Острая	IgM, IgG, IgA*	Быстрое изменение титров
Хроническая	IgG, IgA*	Титры постоянные
Реактивация/Реинфекция	IgG, IgA*	Быстрое изменение титров

Примечание:

\* При неясном результате IgA, подтверждение осуществляется определением IgM.

са, органов гепатобилиарной системы, микробиоценоза кишечника и урогенитального тракта. Кроме того, учитывая, что активность возбудителей повышается во время менструации, желательное проведение этиотропной терапии именно в этот период. Резистентность элементарных телец хламидий к антибиотикотерапии диктует необходимость применения препаратов, активирующих хламидии, до начала этиотропного лечения. Таким эффектом обладают полиферментные препараты.

Антибактериальная терапия инфекции, вызванной хламидиями и генитальными микоплазмами, проводится одними и теми же препаратами. Однако чувствительность к антибиотикам у разных возбудителей отличается. При лечении острых форм антибактериальная терапия более эффективна даже при одном курсе лечения. При персистирующих формах нередко требуются повторные курсы лечения [5].

Отсутствие этиотропной антибиотикотерапии в случае внутриклеточного паразитирования хламидиями ведёт к формированию так называемых L-форм возбудителя, способных длительно существовать в макроорганизме и вновь продолжать свой цикл развития после удаления трансформирующего агента. Так, среди детей, инфицированных внутриутробно хламидиями и получавших в раннем неонатальном периоде ампициллин или аминогликозиды, персистенция хламидий на первом году жизни выявлена в 86,7% случаев [6, 7].

Внутриклеточное паразитирование хламидий обуславливает применение антибиотиков, способных к кумуляции в поражённых клетках и блокированию внутриклеточного синтеза белка. Такими свойствами обладают тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [8, 9]. Уреоплазмы и микоплазмы также чувствительны к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам [10].

Тетрациклины и фторхинолоны не используют в лечении детей: первые — до 8-летнего возраста, вторые — до прекращения роста, то есть до 15 лет (а по некоторым данным даже до 18 лет). Это связано с отрицательным действием тетрациклиновых и фторхинолоновых препаратов на растущие хрящевую и костную ткани.

При лечении хламидиоза и микоплазмозов у детей препаратами выбора являются макролидные антибиотики [11–14]. Макролидные антибиотики делятся на несколько групп в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце, являющемся их структурной основой (табл. 2). В отличие от многих других антибактериальных препаратов макролиды хорошо проникают внутрь клеток, где создают высокие концентрации. Существенным является также то, что макролиды (в большей степени азитромицин и кларитромицин) способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфно-ядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в очаг воспаления. К примеру, высокая терапевтическая концентра-

**Таблица 2.** Классификация макролидов

Макролиды		
14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

ция азитромицина в тканях достигается после однократного приёма стандартной дозы антибиотика и сохраняется в местах воспаления не менее 5 сут. Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьёзные побочные эффекты, включая низкую аллергенность [15–19]. Важным фактором, определяющим эмпирический выбор макролидов, является и низкий уровень устойчивости к ним ряда микроорганизмов. Например, микоплазмы проявляют постоянную чувствительность к антибиотикам данной группы, развития резистентности к ним не описано. Более того, у ряда микроорганизмов чувствительность к макролидам восстанавливается после периода снижения интенсивности их использования [17]. В последнее время в литературе начали появляться сообщения о резистентности ряда микроорганизмов (в том числе хламидий) к макролидам. Выявлена причина устойчивости к макролидам определённых изолятов хламидий. Показано, что для многих бактерий мутации в определённых участках пептидилтрансферазной петли 23S рРНК приводят к изменению её вторичной структуры и вследствие этого препятствуют её взаимодействию с макролидами. Мутации в рибосомных белках могут усиливать этот эффект [20–23].

Наряду с антибактериальным макролиды оказывают иммуностимулирующее действие за счёт воздействия на функциональную активность фагоцитов периферической крови, что, вероятно, обусловлено их выраженной антиоксидантной активностью и способностью снижать процессы окислительного метаболизма в фагоцитах, понижая образование супероксидного иона [41, 16]. Кроме того, макролиды влияют на процессы иммунного реагирования макроорганизма посредством изменения синтеза моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др.

В соответствии с протоколами ВОЗ (1994), препаратом выбора для лечения хламидийной инфекции у детей является эритромицин. Однако, нестабильность эритромицина в кислой среде желудка и выраженное стимулирующее действие на моторику желудочно-кишечного тракта обуславливает его низкую биодоступность и высокую частоту нежелательных гастроинтестинальных реакций. Препарат имеет короткий период полувыведения (1,5–2,5 ч), приводящий к необходимости приёма до 4 раз в сут (табл. 3). Кроме того, плохая желудочно-кишечная переносимость эритромицина и высокая кратность ухудшают соблюдение режима лечения пациентами.

Способность макролидов вступать в лекарственные взаимодействия преимущественно определяется их влиянием на ферменты системы цитохрома Р-450 в печени. Эритромицин оказывает выраженное угнетающее действие на изоферменты цитохрома Р-450 в печени, что повышает риск клинически значимых взаимодействий при его одновременном применении со многими лекарственными

**Таблица 3.** Способ применения и дозировка эритромицина в зависимости от возраста детей

Возраст	Способ применения
До 3 мес	По 20–40 мг на кг массы тела в сут в 4 приёма за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды в течение 10–14 дней
От 4 мес до 12 лет	30–50 мг на кг массы тела внутрь в 4 приёма за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды в течение 10–14 дней
Старше 12 лет	По 250–500 мг внутрь 4 раза в сут за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды в течение 10–14 дней

препаратами и некоторыми пищевыми продуктами (например, грейпфрутовым соком), метаболизирующимися с участием этих изоферментов. Также в литературе имеются сообщения о резистентности хламидий к этому препарату в 70–80% случаев [11, 24, 25]. Аналогичные данные получены по результатам применения эритромицина у больных с генитальными микоплазмозами [26, 27]. Доказано, что использование эритромицина в течение 21 дня, чтобы «перекрыть» 6–8 циклов репродукции хламидий, даёт клинический эффект, но у детей первого года жизни у 55% доношенных и 75% недоношенных детей сохраняется персистенция возбудителя [6]. По мнению различных авторов, использовавших этот препарат в аналогичных курсовых дозах, эффективность лечения колебалась от 53 до 95% [6, 24, 28].

Близким по антимикробному спектру к эритромицину является олеандомицин. Однако, этот препарат не применяют в настоящее время, так как активность его ниже, чем у эритромицина, а побочные эффекты более выражены. Учитывая низкую биодоступность, ускоренную фармакодинамику, в связи с этим увеличенную кратность приёма (4 раза в сут), высокие курсовые дозы, чрезвычайно горький вкус зачастую предпочтение отдаётся другим препаратам из этой группы [10, 11].

В настоящее время разработаны новые макролидные антибиотики, отличающиеся от эритромицина прежде всего улучшенными фармакокинетическими свойствами и лучшей переносимостью. Они получили название «современных» макролидов [29]. Большинство препаратов нового поколения обладают оптимальными органолептическими свойствами (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и джозамицин). Кроме того, азитромицин и кларитромицин имеют детские лекарственные формы — суспензии, что позволяет их использовать в раннем возрасте [16].

Самым широко применяемым среди современных макролидов является азитромицин. Он входит в число наиболее продаваемых антибиотиков в мире. У детей широко используется суспензия азитромицина для приёма внутрь, одобренная FDA (*Food and Drug Administration* — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) в 1996 г. [30]. Азитромицин — антибиотик широкого спектра действия, оказывающий бактерицидное действие, это представитель полусинтетических антибиотиков из подгруппы 15-членных макролидов или азалидов. Такая химическая структура обуславливает его улучшенную фармакокинетику, прежде всего значительно повышенную кислотоустойчивость (по сравнению с эритромицином в 300 раз), лучшее всасывание из желудочно-кишечного тракта и более надёжную биодоступность. Препарат превосходит эритромицин по кинетике в несколько раз. Благодаря высокой липофильности азитромицин хорошо распределяется в организме, достигая

различных органах и тканях уровня, намного превышающего минимальные подавляющие концентрации для основных возбудителей инфекций соответствующей локализации. Внутриклеточные концентрации препарата в 10–100 раз превышают таковые в плазме крови. Он активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, являясь наиболее сильным антихламидийным препаратом. Препарат эффективен также в отношении бледной трепонема, что делает этот антибиотик особенно привлекательным при сочетании хламидиоза с ранними формами сифилиса. Есть работы по успешному лечению им гонореи. Западные исследователи сообщают об очень высокой эффективности азитромицина при шанкроиде. Таким образом, применение этого препарата позволяет контролировать и ряд других инфекций, передаваемых половым путем.

Одним из главных достоинств азитромицина можно назвать его способность достигать высоких концентраций в пораженных тканях и сохранять её в них в течение нескольких суток. Азитромицин накапливается в фагоцитах, которые доставляют его к месту воспаления. Механизм действия антибиотика на хламидии состоит в нарушении ферментных систем бактериальной клетки (в частности, фолатредуктазы), что приводит к прекращению биосинтеза белка. У больных, имеющих сниженный антиоксидантный резерв, возможно снижение эффекта при монотерапии азитромицином. Поэтому для защиты собственных клеток эпителия в схему лечения желательнее включать антиоксиданты (витамин Е) и фолиевую кислоту. Препарат обладает длительным периодом полураспада и медленно выделяется из тканей. Эффективность азитромицина при лечении хламидийной инфекции по данным многих авторов приближается к 100% [1, 24, 31]. Что касается лечения генитальных микоплазмозов, то эффективность терапии несколько ниже и по данным ряда авторов снижается в течение последних лет [32].

Существуют различные схемы терапии урогенитального хламидиоза и микоплазмозов. Предлагаемая различными исследователями длительность антибиотикотерапии при неосложнённых формах составляет 5 дней (табл. 4). Также предложена схема терапии, при которой азитромицин применяется внутрь 1 раз в нед (1-й, 7-й и 14-й дни). Данная схема используется в течение ряда лет, однако последними исследованиями было показано, что предложенный режим приёма препарата не имеет преимущества перед традиционным.

Преимуществом азитромицина перед остальными макролидами, а также большинством антибиотиков других групп является однократный приём в сутки и короткий курс лечения, что удобно и для детей, и для их родителей. Удобный режим приёма, в свою очередь, повышает аккуратность выполнения терапевтических рекомендаций.

По данным некоторых авторов, пища не влияет на биодоступность азитромицина и, следовательно, приём азитро-

мицина можно не привязывать к приёму пищи, что ещё в большей степени облегчает применение препарата [33]. Однако в более поздних публикациях в результате проведённых исследований показано, что под влиянием пищи биодоступность препарата может снижаться [34].

Преимуществом азитромицина при лечении подростков является возможность однократного применения при неосложнённом течении инфекции. По данным многих авторов, использование 1 г азитромицина и 7-дневного курса доксициклина одинаково эффективно в отношении хламидий [35–39].

К настоящему времени в мире опубликовано большое количество работ, в которых подтверждается высокая эффективность одномоментного лечения неосложнённого урогенитального хламидиоза 1 г азитромицина. Между тем, десятилетний опыт применения азитромицина в России показал, что одномоментное лечение хронического хламидиоза редко приводит к полному излечению хламидийной инфекции [40]. Возможно, неэффективность лечения больных с хроническим урогенитальным хламидиозом связана со спаечным процессом чаще в ампулярном, истмическом отделах маточных труб и в полости малого таза, в результате которого в очаг локализации хламидий антибиотик либо не поступает совсем, либо поступает в недостаточном количестве, ввиду нарушения кровообращения. Поэтому при малейших сомнениях в том, что ИППП является острой, необходимо использовать полный курс антибактериальной терапии, применяемой в случае хронического течения заболевания. Способы применения и дозировки антибактериальных препаратов, рекомендуемых при хроническом течении хламидийной и микоплазменной инфекции указаны в табл. 5.

В альтернативных схемах терапии используют другие препараты группы макролидов (эритромицин, джозамицин, рокситромицин, кларитромицин, олеандомицин, спирамицин, а также мидекамицин) и фторхинолоны [41].

Джозамицин имеет 16-членное лактановое кольцо, соединенное с длинной боковой цепочкой, которая содержит аминокликозид, эстерифицированный с алифатической угольной кислотой. Джозамицин быстро абсорбируется из пищеварительного канала после введения внутрь, пик концентрации в сыворотке крови наблюдаются примерно через 1 ч после введения препарата, период полувыведения составляет около 2 ч. Джозамицин характеризуется более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими макролидами, гораздо меньшей частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено особенностями метаболизма препарата. Джозамицин не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем, и, в отличие от эритромицина, не оказывает на него влияния. Кроме того, не отмечено влияния джозамицина на другой важный фермент печени — никотинамидадениндинуклеотидфосфат-цитохром С-редуктазу [42, 17]. Способ применения и дозировки джозамицина указаны в табл. 6.

**Таблица 4.** Способ применения и дозировка азитромицина для лечения неосложнённого хламидиоза

Схемы терапии	Дни приёма	Суточная дозировка	
		для детей с массой тела до 50 кг	для взрослых и детей с массой тела более 50 кг
Стандартная	Первый день приёма 2–5-й день терапии	20 мг/кг 10 мг/кг	1,0 г 0,5 г
Альтернативная	1-й, 7-й и 14-й дни (приём препарата 1 раз в неделю)	20 мг/кг	1,0 г

**Таблица 5.** Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения хронической урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции

Фармакологическая группа препарата	Действующее вещество (МНН)	Дозировка при неосложнённом течении	Дозировка при осложнённом течении
Макролиды	Азитромицин	Взрослым и детям с массой тела более 50 кг 1,0 г внутрь однократно за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, детям назначают препарат в дозах из расчёта 10 (20) мг/кг	Взрослым и детям с массой тела более 50 кг 1 г внутрь в первые сутки терапии за час до еды или через 2 ч после еды, а затем по 0,5 г 1 раз в день ещё 4 дня; детям с массой до 50 кг препарат назначают в дозах из расчёта 10 мг/кг в сут внутрь однократно в первые сутки за час до еды или через 2 ч после еды, затем 4 дня — по 5 мг/кг или по 10 мг/кг в день в течение 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг)
Тетрациклины	Доксициклин	Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг 200 мг внутрь — первый приём, затем 100 мг 2 раза в сут в течение ещё 6 дней. Для детей 8 лет и старше и массой тела менее 50 кг суточная доза для приёма внутрь составляет в первый день лечения 4 мг/кг однократно, затем со 2-го по 7-й день суточная доза принимается в 2 приёма	Для детей массой тела менее 50 кг в возрасте 8 лет и старше суточная доза в первый день приёма составляет 4 мг/кг однократно внутрь, затем та же суточная доза принимается в 2 приёма в течение ещё 6–14 дней. Детям с массой тела более 50 кг и в возрасте старше 12 лет доза для первого приёма составляет 200 мг однократно внутрь, затем в течение ещё 6–14 дней — по 100 мг 2 раза в сут. Максимальные дозы для взрослых для приёма внутрь 600 мг в сут, для в/в введения — 300 мг

Рокситромицин является полусинтетическим 14-членным макролидным антибиотиком. В организме рокситромицин в значительной степени (более 90%) связывается белками сыворотки крови, преимущественно  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином, хорошо проникает в ткани и клетки организма, где концентрация антибиотика достаточна для подавления роста паразитирующих внутри клеток микроорганизмов. Рокситромицин оказывает влияние на процессы иммунного реагирования путём изменения синтеза моноцитами и макрофагами таких медиаторов иммунного ответа, как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др. Выводится антибиотик медленно, преимущественно с калом (53%), через лёгкие (13%) и с мочой (7%). Период полувыведения составляет 10–15 ч. Эффективность рокситромицина при лечении хламидиоза у детей от 71 до 80%, у взрослых 92,7–100% [43, 44, 16]. Его эффективность при инфекции, вызванной *U. urealyticum*, составляет 73%, а *M. hominis* — 85%. При этом при использовании рокситромицина было зарегистрировано достоверно меньше побочных реакций, чем при лечении доксициклином [45].

Отличная переносимость препарата обуславливает его особую терапевтическую ценность у детей [46]. Например, по данным двух многоцентровых исследований, включавших 477 детей в возрасте от 2 мес до 15 лет с респиратор-

ными инфекциями или инфекциями кожи и мягких тканей, побочные явления, которые могли быть связаны с применением рокситромицина, отмечались только у 4% пациентов. Преимущественно это были лёгкие или среднетяжёлые нарушения пищеварения. Побочные явления в этих исследованиях привели к отмене препарата в 1% случаев. Анализ лабораторных данных обнаружил незначительные и не имевшие клинического значения отклонения от нормальных показателей лишь у небольшого числа детей. Способ применения и дозировка рокситромицина указаны в табл. 7. Следует отметить, что приём пищи задерживает всасывание рокситромицина, но не влияет на его биодоступность. При тяжёлой почечной и печёночной недостаточности суточную дозу уменьшают в 2 раза.

Таким образом, рокситромицин имеет ряд преимуществ перед «родоначальником» этой группы антибиотиков эритромицином. По сравнению с азитромицином рокситромицин создаёт более высокие концентрации в крови, обладая при этом несколько менее выраженным внутриклеточным эффектом.

Кларитромицин — первый полусинтетический кислотоустойчивый макролидный противомикробный препарат. Он состоит из 14-членного лактонового кольца, связанного с двумя сахарами, и отличается от эритромицина O-метильным замещением в положении 6-го лактонового кольца, которое определяет кислотоустойчивость и улучшенные противомикробные и фармакокинетические свойства препарата. Первичным метаболитом кларитромицина является 14-гидроксиэпимер, который также обладает про-

**Таблица 6.** Способ применения и дозировка джозамицина в зависимости от возраста детей

Возраст	Способ применения
От 3 мес до 1 года с массой тела 5,5–10 кг	По 7,5–15 мл/сут суспензии внутрь, между приёмами пищи в 3 приёма 7–14 дней
1–6 лет (масса тела 10–21 кг)	По 15–30 мл/сут суспензии внутрь, между приёмами пищи в 3 приёма 7–14 дней
6–14 лет	По 30–45 мл/сут суспензии внутрь, между приёмами пищи в 3 приёма 7–14 дней
Старше 14 лет	По 1–2 г или 30–50 мг/кг массы тела в сут в 2–3 приёма 7–14 дней

**Таблица 7.** Способ применения и дозировка рокситромицина в зависимости от возраста детей

Возраст	Способ применения
До 12 лет	Суточная доза составляет 5–8 мг/кг массы тела, разделённая на 2 приёма внутрь, за 15 мин до еды, запивая достаточным количеством воды, в течение 7–12 дней
Старше 12 лет	По 150 мг 2 раза в сут или 300 мг 1 раз в сут внутрь, за 15 мин до еды, запивая достаточным количеством воды, в течение 7–12 дней

тивомикробной активностью. Комбинация его с кларитромицином даёт аддитивный или синергический эффект в отношении различных микроорганизмов. Антибактериальный эффект кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита, как и других макролидов, обусловлен связыванием с 50S-субъединицей рибосомы внутри бактериальной клетки. Это приводит к угнетению синтеза белка. Проникновение антибиотика внутрь клеток обеспечивает кларитромицину преимущество при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, размножающимися внутри клеток хозяина, в том числе и хламидий, генитальных микоплазм.

Кларитромицин, как и другие макролиды, тормозит синтез белка у микроорганизмов за счёт связывания с активным центром рибосом и подавления синтеза пептидной цепи. При этом активность кларитромицина в 2 раза выше, чем у эритромицина, и значительно выше, чем у других новых макролидов [47]. Отмечено лучшее проникновение кларитромицина в лейкоциты по сравнению с эритромицином, джозамицином и рокситромицином, что свидетельствует о возможности увеличения внутриклеточной противомикробной активности. Допускается усиление кларитромицином активности киллерных Т-клеток. Кларитромицин является мощным ингибитором повторного роста бактерий, а наличие 14-гидроксиметаболита усиливает этот так называемый постантибиотический эффект. Кларитромицин, как и эритромицин, имеет широкий спектр противомикробной активности и оказывает действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, атипичные возбудители и некоторые анаэробы. Кларитромицин быстро всасывается из пищеварительного канала, особенно — при приёме в виде суспензии. Приём пищи существенно не влияет на его всасывание. Максимальные концентрации, которые составляют 1 и 2,41 мг/л, достигаются через 1 ч (при приёме 250 мг) или 2 ч (при приёме 500 мг) соответственно. При первом прохождении через печень антибиотик подвергается биотрансформации, что снижает системную биодоступность препарата до 55%. Кларитромицин обладает низкой степенью ионизации и растворим в липидах, поэтому хорошо распределяется в различных органах и тканях. Несмотря на широкое распределение кларитромицина по всему организму, максимальные концентрации его в тканях и органах значительно выше, чем в крови. Кларитромицин связывается с белками сыворотки; степень связывания варьируется — от 42 до 70% [48].

Суточная доза для детей от 6 мес до 12 лет составляет 7,5 мг/кг массы тела, разделённая на 2 приёма. Курс лечения — 7–14 дней. Для детей старше 12 лет разовая доза — 250 мг, принимается 2 раза в сут в течение 7–14 дней.

Мидекамицин — природный 16-членный макролид, продуцируемый грибом *Streptomyces mycarofaciens*, его производное — мидекамицина ацетат — полусинтетический макролидный антибиотик. Как и другие макролиды, обладает в основном бактериостатическим действием, однако в высоких концентрациях, и особенно в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста, может оказывать бактерицидное действие. Спектр антимикробной активности сходен с эритромицином. По выраженности эффекта против *S. trachomatis* мидекамицин сравним с эритромицином, но превосходит его и другие макролиды по действию на *M. hominis* и *U. urealyticum*. Уникальным свойством препарата является проявление постантибиотического эффекта в отношении *M. hominis* [29]. При пероральном приёме быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, причём абсорбируется почти полностью. Максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются

через 1–2 ч и сохраняются в течение 6 ч. Концентрация в тканях выше, чем в сыворотке. Мидекамицин метаболизируется в печени с образованием соединений, также обладающих некоторой антимикробной активностью. Выводится мидекамицин и его метаболиты с желчью, небольшая часть (менее 5%) с мочой. В отличие от 14-членных макролидов (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин) мидекамицин считают слабым ингибитором микросомальной системы цитохрома Р-450, через которую метаболизируют многие лекарственные препараты.

Детям до 12 лет назначают по 20–40 мг/кг массы тела в сут в 2 приёма. Для детей до 12 лет предпочтительно назначать препарат в виде суспензии (в 100 мл воды), разовая доза суспензии для детей с массой тела до 5 кг составляет 3,75 мл, для детей с массой 5–10 кг — 7,5 мл, 10–15 кг — 10 мл, 15–20 кг — 15 мл, 20–30 кг — 22,5 мл. Препарат принимают до еды. Детям старше 12 лет назначают по 400 мг 3 раза в сут в течение 7–14 дней.

Спирамицин относят к 16-членным природным макролидам. Антибиотик быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация достигается через 1,5–3 ч. Хорошо диффундирует в биологические жидкости и органы. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Очень медленно метаболизируется в печени. Выводится, главным образом, с желчью, мочой (10–14%) и незначительно — с фекалиями. По степени угнетения цитохрома Р-450 в печени спирамицин стоит в списке макролидов последним, то есть его влияние на этот фермент минимально [15, 49, 50]. В отличие от эритромицина и кларитромицина он не вступает в клинически значимые взаимодействия с циклоспорином, цизапридом, пимозидом, дизопирамидом, астемизолом, карбамазепином, мидазоламом, дигоксином, статинами и варфарином [41]. Однако органолептические характеристики данного препарата вносят некоторые ограничения использования его у детей, особенно младшего возраста [16].

Для детей с массой тела более 40 кг назначают из расчёта 150–300 тыс МЕ/кг массы в сут, разделённые на 2–3 приёма. Для детей старше 15 лет по 6–9 млн МЕ (6–9 г) в сут в 2–3 приёма внутрь. Курс терапии 10 дней. Все макролиды с осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции печени, почек, сердечных аритмиях. Антибиотики данной группы взаимно ослабляют эффект препаратов группы линкозамидов, хлорамфеникола, не совместимы с гепарином.

Препаратами выбора для терапии детей старше 8 лет являются антибиотики тетрациклинового ряда, которые действуют бактериостатически, обладают широким спектром действия, активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая: *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Chlamydia trachomatis* и др. Следует учитывать также, что были обнаружены штаммы *U. urealyticum*, устойчивые к тетрациклам [26, 27]. Из тетрациклинов более предпочтительно использование доксициклина. Это связано не только с тем, что используемая суточная доза доксициклина в 10 раз меньше, чем доза тетрациклина, но и со значительно более выраженной терапевтической эффективностью доксициклина. По нашим данным, которые согласуются с результатами как отечественных, так и зарубежных исследователей, доксициклин является высокоэффективным препаратом для лечения и хламидиоза, и генитальных микоплазмозов. Так, например, по данным 11 рандомизированных исследований (1434 больных) эрадикация хламидий при использовании доксициклина наблюдалась в 98–100% случаев [51, 17]. Доксициклин

относят к препаратам первой линии эрадикации острого хламидиоза, в то время как азитромицин является наиболее эффективным при хронических вариантах урогенитального хламидиоза [52].

Доксициклин обратимо связывается с белками плазмы (80–90%), хорошо проникает в ткани, через плацентарный барьер, в цереброспинальную жидкость — незначительно. Препарат усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов. Назначают при неосложнённых вариантах урогенитального хламидиоза и микоплазмоза взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг 200 мг внутрь — первый приём, затем 100 мг 2 раза в сут в течение ещё 6 дней. Для детей 8 лет и старше и массой тела менее 50 кг суточная доза для приёма внутрь составляет в первый день лечения 4 мг/кг (принимается однократно), со 2-го по 7-й день суточная доза делится на 2 приёма.

Тетрациклины не применяют при указании на непереносимость препаратов данной группы в анамнезе, с осторожностью применяют при нарушении функции печени, почек, склонности к кровотечениям, не применяют в комбинации с пенициллинами, цефалоспоринами, являющимися антагонистами бактериостатических антибиотиков. Тетрациклины нельзя принимать одновременно с молочными продуктами, кальцием, т.к. они могут изменять цвет и даже разрушать эмаль зубов у детей, а также препятствовать росту скелета или вызвать его деформацию. В период применения препаратов группы тетрациклина следует принимать витамины группы В и К. Препараты группы тетрациклина могут повышать чувствительность к солнечному или ультрафиолетовому свету; вызывать головокружение, тошноту или рвоту.

Эффективность фторхинолонов при бактериальных инфекциях, устойчивых к действию антимикробных препаратов других классов химических веществ, позволяет использовать препараты этой группы для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции при повторных курсах антибактериальной терапии. Это обусловлено принципиально отличным от других антибиотиков механизмом действия фторхинолонов. Подавление активности топоизомераз (ДНК-гираза и топоизомеразы IV), ответственных за нормальный биосинтез и процесс репликации ДНК, характерно только для фторхинолонов (топоизомеразы клеточного человека практически не чувствительны к фторхинолонам). Все другие группы антимикробных препаратов имеют в микробной клетке другие мишени действия. Высокие терапевтические концентрации в крови, биологических жидкостях, различных органах и тканях, способность проникать внутрь клетки позволяют использовать удобный режим приёма препаратов данной группы [29].

В настоящее время клиницисты уделяют особое внимание оценке эффективности фторхинолонов при урогенитальной инфекции хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной этиологии. Важное значение имеют экспериментальные и клинические исследования, посвящённые изучению механизма хондротоксичности фторхинолонов, их эффективности и переносимости при применении у детей и подростков по жизненным показаниям [29]. Полученные данные и накопленный большой клинический опыт обосновывают возможность (и определяют перечень показаний) применения некоторых препаратов этой группы (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин) в педиатрической практике по жизненным показаниям при неэффективности стандартной терапии. Однако для терапии урогенитальных инфекций для детей младше 15 лет фторхинолоны практически не применяются.

У подростков старше 15 лет применяют фторхинолоны II поколения (лемефлоксацин, норфлоксацин, офлокса-

цин, пефлоксацин, цiproфлоксацин) и III поколения (спарфлоксацин).

Лемефлоксацин относят к дифторхинолонам, выпускают только для применения внутрь. С учётом его эффективности, при назначении только один раз в сут, причём в низких дозах, препарат представляет наибольший интерес с точки зрения проведения длительной терапии при хронических процессах в амбулаторных условиях. При урогенитальном хламидиозе (включая бактериально-хламидийную и гонорейно-хламидийную инфекцию) препарат назначают по 400–600 мг/сут, длительность курса лечения до 14 дней; при микоплазменной инфекции — по 600 мг/сут, курс лечения до 10 дней. [29].

Норфлоксацин — первый «истинный» фторхинолон — назначают детям старше 15 лет за 1 ч до еды или через 2 ч после еды внутрь по 400 мг 2 раза в сут 7–14–21 день.

Наиболее оптимальным при урогенитальных воспалительных заболеваниях хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной этиологии считается назначение офлоксацина. Основанием для этого являются высокая активность препарата *in vitro* в отношении хламидий и сопутствующей аэробной бактериальной флоры. Также как и другие фторхинолоны, офлоксацин разрешено использовать у детей старше 15 лет. Препарат назначают внутрь за 30–60 мин до еды или после еды с небольшим количеством воды по 200–400 мг 2 раза в сут, или по 400–800 мг 1 раз в сут в течение 7–10 дней. Возможно в/в капельное введение 200 мг в 5%-м р-ре глюкозы 1 раз в сут. При нарушении функции печени — не более 400 мг в сут.

Из фторхинолонов применяют также пефлоксацин. Назначают его детям старше 15 лет внутрь, во время еды, запивая большим количеством воды, по 400 мг 1–2 раза в сут в течение 14–21 дня. При необходимости дозу можно увеличить до 1600 мг в сут. Возможно внутривенное капельное введение препарата по 400 мг 1–2 раза в сут.

Кроме того, используют антибактериальный препарат группы фторхинолонов цiproфлоксацин. Детям старше 15 лет внутрь по 750 мг 2 раза в сут, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Возможно в/в введение препарата по 200 мг.

Спарфлоксацин — относится к фторхинолонам III поколения с наиболее длительным периодом полувыведения [29]. Детям старше 15 лет назначают в первый день терапии однократно 400 мг утром независимо от приёма пищи, затем по 200 мг 1 раз в сут. Длительность курса составляет 10–14 дней для терапии уреа- и микоплазмоза, при лечении урогенитального микоплазмоза эффективность выше при использовании более длительных схем терапии (14–21-й день) [53]. На фоне нарушения функции печени и при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) корректировка дозы не требуется. При лечении уреа- и микоплазмоза эффективность терапии спарфлоксацином составляет 77,5%, при терапии хламидиоза — 90–97,6% [44, 54]. При микст-формах длительность терапии может увеличиваться до 2–3 нед. Является высокоэффективным антимикробным препаратом, с хорошей переносимостью и удобным режимом приёма. Побочные эффекты в виде фотосенсибилизации отмечены у 5–12% пациентов, диспепсические явления — у 2%, переходящие артралгии — у 3%. Развитие этих побочных эффектов обычно не требует отмены препарата [53–55].

Фторхинолоны противопоказаны детям до 15 лет, их с осторожностью применяют при сниженной судорожной готовности. При нарушении функции почек назначают половину терапевтической дозы фторхинолонов 2 раза в сут или полную дозу препарата 1 раз в сут; препараты группы

фторхинолонов повышают токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов. В период применения фторхинолонов следует избегать прямого солнечного света и УФ-излучения (предпочтительнее вечерний приём препаратов), совместного приёма витаминов с минеральными добавками (следует применять за 2 ч до или через 2 ч после применения). Требуется контроль за состоянием свёртывающей системы (возможно повышение протромбинового индекса). При одновременном введении барбитуратов и анестезирующих средств следует контролировать ЧСС, АД, показатели ЭКГ.

Существует также методика лечения урогенитального хламидиоза по схеме «пульс-терапии». При этом антибиотики разных групп назначают повторно (2–3 раза) 7–10-дневным курсом с перерывами в 14–21 день [12, 13]. Необходимость перерывов объясняется тем, что после первого курса терапии резистентные к антибиотикам элементарные тельца хламидий, находящиеся вне клеток, способны проникнуть в эпителиальные клетки с дальнейшей трансформацией в ретикулярные тельца, ингибируемые при повторных курсах антибиотикотерапии. Однако большинство авторов придерживается той точки зрения, что применение нескольких антибактериальных препаратов имеет больше нежелательных эффектов при незначительном повышении эффективности лечения.

При наличии персистирующей хламидийной инфекции следует воздержаться от приёма антибиотиков, поскольку в этом состоянии хламидии не проявляют метаболическую активность, а эффективные антибиотики обладают бактериостатическим действием.

Начинать антибактериальную терапию у девочек после менархе целесообразно с 1-го дня менструального цикла, т.к. в этот период часто наблюдается активация инфекционного агента.

Во избежание развития кандидоза, лечение антибиотиками проводят на фоне приёма антимикотических средств: синтетических (азолы), или природных (полиены) противогрибковых препаратов для системного, а при необходимости и местного применения. Из «системных» азолов применяют флуконазол и итраконазол, ввиду высокой токсичности кетоконазол практически не используется. Противогрибковые средства следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Нет наблюдений использования итраконазола у детей до 14 лет. Профилактическое системное применение полиеновых антимикотиков нистатина и леворина неэффективно, в настоящее время из полиеновых препаратов чаще используют натамицин [13].

Из антимикотиков наиболее часто используют:

- *флуконазол* для детей до 12 лет и массой менее 50 кг доза препарата составляет 3–12 мг/кг массы тела в сут, для детей старше 12 лет и массой тела более 50 кг — 150 мг однократно во 2-й и последний день приёма антибактериальных препаратов;
- *итраконазол* по 100 мг (или 5 мг/кг массы тела при массе менее 50 кг) 2 раза в сут в течение 3 дней за 5 дней до окончания применения антибиотиков для детей старше 14 лет;
- *натамицин* по 100 мг внутрь 2–4 раза в сут в течение периода приёма антибиотиков.

Хламидийная и микоплазменная инфекция поддерживает состояние дисбиоза влагалища, рост анаэробной и грибковой флоры. При выявлении хламидийной и микоплазменной инфекции, ассоциированной с грибковой и анаэробной инфекцией, применяют те же противогрибковые препараты в виде сочетания местной и общей терапии [13]. Оптимальным является применение препаратов, ак-

тивных в отношении грибков, а также гарднерелл, трихомонад, условно-патогенных и патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Преимуществом должны пользоваться препараты, которые оказывают минимальное воздействие на индигенную микрофлору влагалища. Например, вагинальные суппозитории в течение 8 дней по 1 свече, содержащие комбинацию нифуратела и нистатина [56].

Выявление в качестве кофактора условно-патогенных микроорганизмов (стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, протей и т.д.) является основанием для возможного применения гомологичных бактериофагов (стафилококкового, стрептококкового, протейного, комбинированного и т.д.) [57]. Для нормализации микрофлоры кишечника (особенно после лечения антибиотиками) могут быть использованы такие препараты как бактисубтил (детям старше 3 лет по 3–6 капсул в сут в течение 7–10 дней, старше 3 лет, в том числе взрослым — по 4–8 капсул в сут внутрь за час до еды), хилак-форте (детям грудного возраста по 15–30 капель 3 раза в сут, детям по 20–40 капель 3 раза в сут внутрь в небольшом количестве жидкости).

Важную роль в патогенетической терапии хламидиоза играет также энзимотерапия, которая нормализует в очагах воспаления проницаемость мембран клеток, обеспечивает противоотёчный и анальгетический эффекты, раннее начало репаративных процессов, а также потенцирует действие антибиотиков, на 20–40% повышая их концентрацию в сыворотке крови. Кроме того, энзимотерапия препятствует распространению отложения фибрина в сосудах, восстанавливая тем самым периферическое кровообращение. Энзимотерапия рекомендуется начинать за 10–14 дней до проведения антибиотикотерапии. Всасываясь в кишечнике со специфическими для них антипротеиназами, энзимы обладают способностью накапливаться в очагах воспалений. Под влиянием протеолитических энзимов происходит оптимизация необходимой катаболической фазы воспаления и ускорение фазы репарации. Протеиназы модулируют функции иммунцитов моноцитов/макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов, повышая их фагоцитарную и цитотоксическую активность. Эти факторы приводят на первом этапе к активации хламидийной инфекции, стимулируя образование ретикулярных телец, чувствительных к действию антибактериальных препаратов. Протеиназы способствуют выведению патогенных иммунных комплексов из тканей, а также тормозят их продукцию. Улучшение микроциркуляции при использовании энзимов происходит вследствие снижения повышенной активности тромбоцитов, повышения пластических свойств эритроцитов, благодаря активации плазминогена, и, как следствия, усиления фибринолиза. Экстравазальное расщепление выделенного фибрина и других белков способствует уменьшению отёка в очаге воспаления.

Характерной чертой хламидийной инфекции является изменение функциональной активности иммунной системы с развитием сенсibilизации, бактериальной интоксикации, дисбактериоза. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы при отсутствии этиотропной терапии создают основу для хронизации процесса с периодическими обострениями.

В дополнение к стандартной антибактериальной терапии, особенно при отягощённом аллергоанамнезе, используют антигистаминные препараты в возрастных дозировках. Среди антигистаминных препаратов предпочтительно назначение:



- *клемастина* в таблетках по 0,001 г (для детей 6–12 лет — по 1/2 таблетки 2 раза в день, после 12 лет — по 1 таблетке или по 2 мл в/в или в/м 2 раза в день);
- *хлоропирамина* в таблетках по 0,025 г (разовая доза составляет для детей 1–6 лет — 1/3 таблетки, 6–14 лет — 1/2 таблетки, старше 14 лет по 1 таблетке внутрь, в/в или в/м 2–3 раза в день);
- *лоратадина* (для детей 2–12 лет при массе тела менее 30 кг по 1 ч.л. сиропа или по 1/2 таблетки 1 раз в сут, при массе тела более 30 кг по 2 ч. л. (10 мл) или по 1 таблетке в день внутрь;
- *дезлоратадина* внутрь, независимо от приёма пищи, взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше — 5 мг/сут; детям (в виде сиропа) в возрасте 2–5 лет — 1,25 мг/сут, 6–11 лет — 2,5 мг/сут;
- *фексофенадина* — детям от 6 до 11 лет в таблетках по 30 мг 2 раза в сут, детям старше 12 лет в таблетках по 120 и 180 мг по 1 таблетке 1 раз в сут.

Длительное применение антибиотиков ведет к элиминации нормальной микрофлоры кишечника, то есть к стойкому дисбактериозу. Снижение антигенной стимуляции пейеровых бляшек, являющихся в организме «главным» органом, отвечающим за синтез секреторного IgA, ведёт к резкому снижению синтеза секреторных иммуноглобулинов по всем системам слизистых оболочек, в том числе и во влагалище. Нарушение «экосистемы» влагалища ведёт к разрушению физиологических, биологических, иммунологических барьеров и является фактором риска хронизации процесса и возникновения восходящей инфекции. Поэтому лечение урогенитального хламидиоза у девочек должно быть комплексным, этиотропным и включать коррекцию сопутствующей урогенитальной инфекции, дисбактериоза кишечника и нарушений иммунной системы.

Выбор патогенетической терапии должен быть адекватным и учитывать хронический характер заболевания, возможные осложнения со стороны мочеполовых органов и репродуктивной системы. Назначение патогенетической терапии должно быть направлено не только на коррекцию имеющихся иммунологических нарушений различной степени выраженности, но и на купирование воспалительных процессов, рассасывание фиброзных изменений и улучшение микроциркуляции. Наблюдаемое при хламидиозе угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета требует применения иммуномодуляторов и средств, повышающих неспецифическую реактивность организма. Отмечается снижение общего числа Т лимфоцитов, Т хелперов. Значительные нарушения наблюдаются в интерфероновом статусе больных. Продукция  $\alpha$  интерферона обычно снижена в 2–4 раза по сравнению с таковой у здоровых детей. В подобных случаях, на основании данных иммунологического обследования целесообразно включение в комплекс терапевтических мероприятий препаратов интерферона и индукторов интерферона [58].

Интерферонсодержащие иммуномодуляторы стимулируют Т клеточное звено, увеличивают фагоцитарную активность макрофагов, обладают противовирусной и противохламидийной активностью. Также успешно применяют индукторы интерферона.

Патогенетически оправдано применение интерферонов, поскольку помимо способности нормализовать иммунный статус, они участвуют в процессах элиминации хламидийной клетки путём непосредственного ингибирования процессов её репликации и транскрипции. На основании исследования особенностей дозозависимых эффектов интерферонов доказано, что максимальный терапевтический эффект при локальном инфекционном процессе с исключением развития выраженных побоч-

ных реакций можно получить только при местной интерферонотерапии. Хотя в настоящее время доказана антихламидийная активность  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  интерферонов, при лечении больных, страдающих хламидиозом, целесообразно использовать препараты  $\alpha$  и  $\gamma$  интерферонов [59].

Препарат интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$ , выпускаемый в форме человеческого рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$ , а также в виде суппозиторий, содержащих 150 000 МЕ — 3 млн МЕ, может быть использован у детей любого возраста. У детей с гестационным возрастом более 34 нед используют свечи по 150 000 МЕ человеческого рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$  — по 1 суппозиторию 2 раза в сут через 12 ч, с гестационным возрастом менее 34 нед — по 1 суппозиторию 3 раза в сут через 12 ч. Курс лечения 5 дней, перерыв между курсами 5 дней. Рекомендуемое количество курсов 2–3. В комплексной терапии уреоплазмоза у детей до 7 лет применяют свечи по 150 000 МЕ, старше 7 лет и у взрослых по 500 000 МЕ человеческого рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$  — по 1 суппозиторию 2 раза в сут (через 12 ч) в течение 10 дней, далее 3 раза в нед по 2 свечи в сут с 12-часовым интервалом в течение 1–12 мес. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) отмечен как перспективный лекарственный препарат, обогащенный IgA и IgM, имеющий антитела против герпеса, хламидий, эшерихий, стафилококков, сальмонелл, стимулирующий синтез антител в организме и, кроме того, содержащий большее, по сравнению с монопрепаратами цитокинов, количество белка. Кроме эффекта стимулирования местного гуморального кишечного иммунитета, КИП обладает прямым антимикробным действием за счёт содержания в нем эффекторных антител классов М и А. Эти иммуноглобулины, связываясь с клеточным, вызывают лизис бактерий.

К группе новых иммунокорректоров относится кипферон, обладающий как местным, так и системным воздействием на организм, формирующий напряжённость противовирусного, противохламидийного и антибактериального иммунитета [60].

Применение кипферона в форме суппозиторий позволяет воздействовать не только на механизмы местного иммунитета, но и на общую иммунологическую реактивность организма за счёт всасывания интерферона, а также активации иммунокомпетентных клеток в месте аппликации препарата. Препарат хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами (антибиотики и т.д.), традиционно применяемыми при лечении урогенитального хламидиоза.

Для повышения качества лечения урогенитального хламидиоза и уреа- и микоплазмоза у девочек целесообразно сочетание системного применения антибиотиков с местной терапией метронидазолом, обработкой влагалища раствором мирамистина, хлоргексидина, а в восстановительный период, для стимуляции репаративных процессов, — раствором перфторана. Наряду с этим целесообразно применение антиоксидантов, витаминных препаратов, адаптогенов (сапарал, экстракт элеутерококка, настойка аралии, пантокрин, настойка лимонника, настойка женьшеня и т.п.) и эубиотиков. Из эубиотиков у девочек допубертатного периода следует применять бифидопрепараты [61]. У старших девочек используют биопрепараты, содержащие как бифидо-, так и лактобактерии. Учитывая накопление бактериальных эндотоксинов, продуктов эндогенной интоксикации, после завершения антибиотикотерапии целесообразно проведение плазмафереза в ближайшем менструальном цикле. Также существуют методики, при которых введение антибактериального препарата осуществляется в конце сеанса плазмафереза,

что способствует активации рецепторного аппарата и повышению антибактериальной активности. Плазмаферез патогенетически оправдан, т.к. во время процедуры происходит не только элиминация токсических субстанций, антигенов, антител, иммунных комплексов, иммунокомпетентных клеток, но и деблокирование собственных систем детоксикации, иммунной системы. Лечебная эффективность плазмафереза обусловлена сочетанным воздействием различных механизмов: детоксикационного, иммунокорректирующего, стимуляцией неспецифической резистентности организма, рео- и коагулокорректирующего эффекта, улучшением микроциркуляции, нормализацией центральной и периферической гемодинамики, нормализацией кислотно-основного состояния, кинетики кислородного метаболизма. Максимальная эффективность плазмафереза наблюдается при проведении его в I фазу менструального цикла (сразу после прекращения менструального кровотечения).

Для снижения риска распространения инфекции сексуально активные пациенты, получившие лечение по поводу хламидиоза, должны быть проинструктированы о необхо-

димости воздержания от сексуальных контактов без использования барьерных методов во время лечения и в течение 7 дней после терапии.

Культуральное исследование проводится не ранее, чем через 14 дней после завершения терапии. Серологические методы диагностики (ИФА, ПЦР) применяют не ранее чем через 4–6 нед после окончания лечения.

**Критерии излеченности.** Выявление *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* не является показателем неэффективности терапии. Следует ориентироваться на титр уреа- или микоплазм — он не должен превышать  $10^4$  ЦОЕ/мл.

Для профилактики рецидивов, реинфекции и осложнений необходимо обследование и лечение половых партнеров, обязательное обследование через 3 и 6 мес после лечения, и ежегодное обследование сексуально активных девушек-подростков, особенно при частой смене половых партнеров и при нерегулярном использовании барьерных методов контрацепции или применении альтернативных методов предохранения от беременности [62, 63].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М.: ИД «Филинь», 1997. — 536 с.
2. Schorzman C.M., Sucato G.S. Sexually Transmitted Infections in Adolescents: A Treatment Update // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2004. — V. 17. — P. 205–213.
3. Burstein G.R., Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // Curr. Opin. Pediatr. — 2003. — V. 15. — P. 391–397.
4. Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В., Глазырин Г.А. Хламидийная инфекция и её лечение у детей с болезнью Рейтера // Тез. Рос. научно-практ. конф. дерматовенерологов «Имунопатология и иммунореабилитация в дерматовенерологии». — Екатеринбург, 1997. — 62 с.
5. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. и др. Хламидиоз у детей. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 53 с.
6. Патрушева Е.Н. Клиническое течение и ранняя диагностика хламидийной инфекции у новорождённых детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — С-Пб., 1995. — 20 с.
7. Alary M., Joly J.R., Moutquin J.M. et al. Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital Chlamydial infection in pregnancy // Lancet. — 1994. — V. 26, № 344 (8935). — 1461 p.
8. Адаскевич В.П. Инфекции, передающиеся половым путем. Руководство для врачей. — Н. Новгород: Медицинская книга, изд-во НМГА, 2002. — 416 с.
9. Баткаев Э.А., Липова Е.В. Лечение генитального герпеса и уrogenитального хламидиоза / Учебное пособие. — М.: Изд-во РМАПО МЗ РФ. — 2000. — 22 с.
10. Аверьянова С.С. Клинико-иммунологические особенности течения хламидийной инфекции у детей первого года жизни и обоснование терапии ровамицином в комбинации с лейкоинтерфероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1997. — 28 с.
11. Глазкова Л.К., Ютяева Е.В. Новые представления об уrogenитальном хламидиозе. — Екатеринбург, 2003. — 63 с.
12. Гурова А.И. Хламидийный вульвовагинит у детей // Тез. докл. Первой Всероссийской научно-практической конф. детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии». — С-Пб., 1993. — С. 15–16.
13. Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорождённых // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 77–80.
14. Самсыгина Г.А. Хламидийная инфекция у детей // Больница. — 1999. — № 1–2. — 16 с.
15. Самсыгина Г.А. Макролиды и фагоцитоз // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 2. — С. 33–36.
16. Самсыгина Г.А. Макролидные антибиотики в современной педиатрической практике // Фарматека. — 2005. — № 15 (100). — С. 13–17.
17. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей — М.: Боргес, 2002. — 436 с.
18. Ушкалова Е.А. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении внебольничных пневмоний у детей // Фарматека. — 2005. — № 16 (111). — С. 15–17.
19. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides // J. Chemother. — 2003. — V. 1. — P. 53–59.
20. Мисюрин О.Ю., Шипицина Е.В., Финашутина Ю.П., и др. Молекулярная характеристика изолятов *Chlamydia trachomatis*, устойчивых к макролидам // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2002. — Т. 4, Приложение 1. — С. 30–31.
21. Canu A., Malbrun B., Coquemont M. et al. Diversity of ribosomal mutations conferring resistance to macrolides, clindamycin, streptomycin, and telithromycin in *Streptococcus pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — V. 46. — P. 125–131.
22. Misyurina O.Y., Chipitsyna E.V., Finashutina Y.P. Mutations in a 23S rRNA Gene of *Chlamydia trachomatis* Associated with Resistance to Macrolides // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2004. — V. 48, № 4. — P. 1347–1349.
23. Pihlajamaki M., Kataja J., Seppala H. et al. Ribosomal mutations in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — V. 46. — P. 654–658.
24. Серов В.Н., Жаров Е.В., Чантурия Н.Г. Современные возможности антибактериального лечения уrogenитальной хламидийной инфекции // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 501.
25. Zar H.J. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment // Paediatr. Drugs. — 2005. — V. 7, № 2 — P. 103–110.
26. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Хламидии. Молекулярная организация клетки и некоторые особенности патогенеза инфекций // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 4. — С. 3–5.
27. Материалы 4-го Европейского конгресса по хламидиям Европейского общества по изучению хламидий. Хельсинки, Финляндия. ИПП. — 2000. — № 6. — С. 37–44.
28. Соха Л.Г. Значение субклинических форм герпетической и хламидийной инфекции в рецидивирующем течении пиелонефрита у детей, особенности лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 25 с.
29. Падейская Е.Н. Фторхинолоны: 20 лет в клинической практике. Значение в терапии уrogenитальных инфекций // Фарматека. — 2004. — № 1 (80). — С. 8–11.
30. Shiba K. Pharmacokinetics and tissue distribution of azithromycin in humans // Jpn. J. Antibiot. — 2000. — V. 53, Suppl B. — P. 43–59.
31. Patton DL, Sweeney YT, Stamm WE. Significant reduction in inflammatory response in the macaque model of chlamydial pelvic inflammatory disease with azithromycin treatment // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 192, № 1. — P. 129–135.

32. Guo X., Ye Z., Deng R. Male urogenital tract mycoplasma infection and drug-resistance evolution. // *Zhonghua Nan Ke Xue*. — 2004. — V. 10, № 2. — P. 122–124.
33. Foulds G., Luke D.R., Teng R. et al. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1996. — V. 37, Suppl C. — P. 37–44.
34. Schmidt L.E., Dalhoff K. Food-drug interactions. // *Drugs*. — 2002. — V. 62. — P. 1481–1502.
35. Bachmann L.H., Stephen J., Richey C.M., Hook E.W. 3rd. Measured versus self-reported compliance with doxycycline therapy for chlamydia-associated syndromes: high therapeutic success rates despite poor compliance // *Sex Transm Dis.* — 1999. — V. 26. — P. 272–278.
36. Hillis S.D., Coles F.B., Litchfield B. et al. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women: a use-effectiveness study in public health settings // *Sex. Transm. Dis.* — 1998. — V. 25. — P. 5–11.
37. Schachter J. What is the minimally effective treatment for Chlamydia trachomatis infection? The compliance paradox // *Sex. Transm. Dis.* — 1998. — V. 26. — P. 279–280.
38. Stamm W.E., Hicks C.B., Martin D.H. et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study // *JAMA*. — 1995. — V. 274, № 7. — P. 545–549.
39. Thorpe E.M., Stamm W.E., Hook E.W. et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community-based practices // *Genitourin. Med.* — 1996. — V. 72. — P. 93–97.
40. Гомберг М.А. Азитромицин при урогенитальной хламидийной инфекции // *Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза*. — Новосибирск, 1998. — С. 5–6.
41. Заплатников А.Л., Вихарева З.Н., Коровина Н.А., и др. Макропен в терапии внутриутробных хламидиозов и микоплазмозов у новорождённых детей // *Тез. докл. IV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство»*. — М., 1997. — 219 с.
42. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Применение джозамицина в сочетании с препаратами растительного происхождения эхинацином и силибинином для лечения урогенитального хламидиоза // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. — 2002. — № 1. — С. 75–79.
43. Деревянко И.И., Синюхин В.Н., Дачевский В.В. Эффективность рокситромицина в лечении хламидиоза у детей // *Тез. докл. IV Рос. нац. Конгресса «Человек и лекарство»*. — М., 1997. — 218 с.
44. Мальцев К.А. Атопический дерматит и хламидийная инфекция у детей (алгоритм этапного обследования, клинические особенности течения, опыт лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1995. — 17 с.
45. Lidbrink P., Bygdeman S., Erntestam L. et al. Roxithromycin compared to doxycycline in the treatment of genital chlamydial infection and non-specific urethritis. // *Int. J. STD AIDS*. — 1993. — V. 4. — P. 110–113.
46. Ушкалова Е.А. Рокситромицин — перспективный антибиотик из класса макролидов // *Фарматека*. — 2005. — № 4–5 (100). — С. 8–10.
47. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Кларитромицин в педиатрии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 1999. — № 6. — С. 51–60.
48. Рыжко П.П., Рощенюк Л.В. Кладид-СР в лечении урогенитальных инфекций // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. — 2004. — № 3. — С. 81–83.
49. Anadon A., Reeve-johnson L. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine // *Res. Vet. Sci.* — 1999. — V. 66, № 3. — P. 197–203.
50. Carletti M., Gusson F., Zaghini A. et al. In vitro formation of metabolic-intermediate cytochrome P450 complexes in rabbit liver microsomes by tiamulin and various macrolides // *Vet. Res.* — 2003. — V. 34, № 4. — P. 405–411.
51. Доказательная медицина. — Москва: Медиа Сфера, 2002, Вып. 1. — С. 968–977.
52. Reveneau N., Crane D.D., Fischer E., Caldwell H.D. Bactericidal Activity of First-Choice Antibiotics against Gamma Interferon-Induced Persistent Infection of Human Epithelial Cells by Chlamydia trachomatis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — V. 49, № 56 — P. 1787–1793.
53. Самцов А.В. Сухарев А.В. Микробиологические свойства возбудителей хламидиоза, микоплазмоза и уреоплазмоза, современные подходы к их лечению. Опыт применения спарфлоксацина // *Тез. докладов 1-го Российский конгресса дерматовенерологов*. — С-Пб, 2003. — Т. 2. — С. 130–131.
54. Усова С.А., Баранова Т.М. Опыт применения спарфлоксацина в терапии хронической хламидийной инфекции у женщин // *Тез. докладов 1-го Российский конгресса дерматовенерологов*. — С-Пб, 2003. — Т. 2. — С. 137–138.
55. Батыршина С.В. Результаты и перспективы использования дифторхинолона Спарфло в дерматовенерологической практике. // *Тез. докладов 1-го Российского конгресса дерматовенерологов*. — Санкт-Петербург, 2003. — Т. 2. — С. 23–24.
56. Воробьев Ю.О., Дикке Г.Б., Арсеньева А.А. Оптимизация антимикробной терапии урогенитального хламидиоза ассоциированного с грибковой инфекцией у женщин // *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. — М., 2005. — 347 с.
57. Кисина В.И., Беднова В.Н., Погорельская Л.В., и др. Тактика обследования и терапии больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложнёнными дисбактериозом // *Пособие для врачей*. — М., 1996. — 14 с.
58. Ghaem-Maghami S., Lewis D.J., Hay P.E. Characterisation of immune responses to human genital Chlamydial infections. Abstracts of Proceedings of the 3rd Meeting of the European Society for Chlamydial Research. — Vienna, Austria., 1996. — 81 p.
59. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение / Методические рекомендации. — М., 1996. — 17 с.
60. Алёшкин В.А., Лопатина Т.К., Федорова И.М. и др. Влияние кипферона на клиническое состояние и показатели иммунной и интерфероновой систем больных с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита // В сб. «Проблемы инфекционных болезней (иммунология, биохимия, биотехнология, иммунобиологические препараты и их применение)». Часть 2. — М., 2000. — С. 7–13.
61. Коланев Ю.А., Кузьменко Л.Г. Особенности применения препаратов для микробиологической коррекции дисбактериоза кишечника у детей // *Лечащий врач*. — 2000; № 5–6. — С. 50 — 51.
62. Лосева О.К. Вопросы полового воспитания и профилактики ИППП среди молодёжи // *Рабочее совещание дерматовенерологов и акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций»*. — М., 1999. — С. 26–28.
63. Лузан Н.В. Особенности профилактики заболеваний, передающихся половым путем, у несовершеннолетних // *Тез. докл. VII Рос. съезда дерматологов и венерологов*. Часть 3. Казань, 1996. — С. 12–13.