

# Респираторный хламидиоз у детей

 М.С. Савенкова, М.П. Савенков

*Кафедра клинической и функциональной диагностики ФУВ РГМУ*

**Респираторный хламидиоз (РХ)** — системное инфекционное заболевание хламидийной (в том числе комбинированной) этиологии, проявляющееся морфологическими, клиническими и функциональными нарушениями со стороны дыхательной системы и других органов-мишеней и сопровождающееся развитием специфической иммунной реакции. Целесообразность выделения данной клинической формы обусловлена накопленными за последние 15–20 лет знаниями в области диагностики и лечения респираторных заболеваний хламидийной этиологии у детей.

## Эпидемиология

Хламидиозы продолжают оставаться одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. В Германии и США ежегодно регистрируется соответственно 3–4 и 0,3 млн. новых случаев инфицирования хламидиями (без учета асимптоматических форм заболевания). В России пока недостаточно эпидемиологических данных, чтобы оценить частоту заболеваний дыхательных путей, вызываемых внутриклеточными возбудителями. Наиболее вероятным следует считать уровень инфицированности хламидиями взрослых здоровых лиц около 8–10%. Вероятность развития **хламидийной инфекции (ХИ)** увеличивается в 2–3 раза при неблагоприятных социально-экономических условиях и в 4–5 раз — при циркуляции возбудителя в семье.

Распространенность ХИ у детей с бронхолегочной патологией значительно варьирует (от 6,2 до 50%). С ХИ в настоящее время связывается развитие острых респираторных заболеваний (ОРЗ), крупы, бронхообструктивного синдрома, пневмонии и бронхиальной астмы (БА). Инфицирование *Chlamydia trachomatis* преобладает у детей раннего возраста (до 6 лет), *Chlamydomphila pneumoniae* — у детей старшего возраста.

В литературе практически отсутствуют сведения о летальных исходах заболеваний на фоне ХИ. Среди детей, госпитализированных в отделение интенсивной терапии Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы с тяжелыми формами заболеваний, в том числе с бронхолегочной патологией, ХИ была диагностирована у 16%.

## Классификация

При **формулировании диагноза РХ** целесообразно выделить клинической формы заболевания (легочной) с указанием внелегочных проявлений, тяжести заболевания, фазы инфекционного процесса по серологическим критериям, осложнений и степени функциональных нарушений со стороны органов-мишеней.

**I. Форма заболевания:**

- легочная (ОРЗ, обструктивный ларинготрахеит, бронхит, БА, пневмония);
- внелегочная (лимфаденит, реактивный артрит, синдром вегетососудистой дистонии, пиелонефрит, уретрит/вульвит, дискинезия желчевыводящих путей, конъюнктивит).

**II. Тяжесть заболевания:**

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая.

**III. Функциональные нарушения:**

- дыхательная недостаточность;

- сердечная недостаточность;
  - нарушения ритма сердца.
- IV. Течение:
- без осложнений;
  - с осложнениями (плеврит, миокардит и т.д.).

V. Фаза инфекционного процесса (по серологическим критериям):

- первичное инфицирование (острое течение);
- хроническое течение (обострение, ремиссия, персистирование);
- носительство.

В качестве примера может быть приведен следующий вариант **развернутого диагноза**: респираторный хламидиоз: обструктивный ларинготрахеит (круп) в сочетании с лимфаденитом и конъюнктивитом, фаза первичного инфицирования, вегетососудистая дистония, дыхательная недостаточность II степени.

Развернутое определение РХ позволяет разрешить до сих пор ведущиеся споры о патогенности хламидий и необходимости проводить лечение во всех случаях их выявления. Приведенные критерии позволяют четко отграничить хламидиоз (как заболевание, требующее активного лечения) от носительства возбудителя (которое является поводом к тщательному наблюдению за ребенком и укреплению его иммунитета). Любой провоцирующий фактор — присоединение другой инфекции, переохлаждение, стресс и др. может привести к переходу носительства хламидий (латентной фазы инфекции) в хламидиоз (обострение фазы хронического течения) со всеми вышеперечисленными признаками и последствиями. В разработанном определении РХ заложены алгоритмы диагностики (выявление клинических, микробиологических и функциональных признаков) и медикаментозного лечения в виде этиотропной (антибактериальной), патогенетической (иммунокорректирующей) и симптоматической терапии.

## Этиология

Хламидии были открыты Провачеком и Гальбершtedтером в 1907 г. в качестве возбудителей трахомы. Определяющим критерием при выборе названия для семейства новых микроорганизмов стал морфологический признак — наличие матрикса (мантии, греч. “chlamys”) вокруг элементарных тельц при окраске по Гимзе.

По современным представлениям хламидии — мелкие (диаметр 0,25–1,5 мкм) грамотрицательные микроорганизмы, которые занимают промежуточное положение между бактериями и вирусами. Первоначально хламидии относили к вирусам из-за их способности размножаться в цитоплазме клетки хозяина и длительно персистировать внутриклеточно. В настоящее время считают, что хламидии в большей степени сходны с бактериями, с которыми их сближает наличие ДНК и РНК, бактериальной оболочки (в ее состав входит муравовая кислота), а также чувствительность к антибиотикам (тетрациклам, макролидам, хинолонам).

Вне организма хламидии утрачивают контагиозность через 24–36 ч при комнатной температуре, погибают от ультрафиолетового облучения, кипячения, действия дезинфектантов.

Хламидии имеют сходный цикл развития, одинаковый химический состав, общий групповой, родоспецифический антиген (липосахаридный комплекс, реактивной частью которого является 2-кето-3-дезоксиктановая кислота), а также видоспецифические и типоспецифические антигены.

Хламидии имеют две формы существования: внеклеточную (элементарное тельце) и внутриклеточную — ретикулярное (или инициальное) тельце. Элементарные тельца представляют собой морфологически зрелые клетки размерами 0,2–0,6 мкм, обладают инфекционными свойствами, антигеноактивны. Ретикулярное тельце — вегетативная неинфекционная форма раз-

Таблица 1. Классификация хламидий и хламидиеподобных бактерий (Everett K., 1999)

| Порядок      | Семейство         | Род           | Вид              |
|--------------|-------------------|---------------|------------------|
| Chlamydiales | Chlamydiaceae     | Chlamydia     | C. trachomatis   |
|              |                   |               | C. suis          |
|              |                   |               | C. muridarum     |
|              |                   | Chlamydophila | C. pneumoniae    |
|              |                   |               | C. pecorum       |
|              |                   |               | C. psittaci      |
|              |                   |               | C. abortus       |
|              |                   |               | C. caviae        |
|              |                   |               | C. felis         |
|              |                   |               |                  |
|              | Parachlamydiaceae | Parachlamydia | P. acanthamoebae |
|              | Simkaniaceae      | Simkania      | S. negevensis    |
|              | Waddiaceae        | Waddia        | W. chondrophila  |

мерами 0,6–1,5 мкм. Существование хламидий в виде двух форм может способствовать развитию как острых, так и латентно протекающих вариантов заболевания.

В соответствии с новым определением, предложенным К. Everett (1999), “**порядок Chlamydiales** включает в себя облигатные внутриклеточные бактерии, которые имеют сходный с хламидийным цикл развития, характеризуются наличием грамположительных или грамотрицательных инфекционных элементарных телец и обладают более чем 80% уровнем гомологии по последовательности 16S и 23S рРНК генов”.

По современной **классификации** (табл. 1) семейство Chlamydiaceae, которое ранее включало только один род Chlamydia, разделено на два рода: Chlamydia (содержит три вида) и Chlamydophila (помимо ранее известных он содержит виды C. abortus, C. caviae, C. felis, выделенные в самостоятельные виды из C. psittaci). Недавно описанные хламидиеподобные бактерии вошли в состав трех новых семейств: Parachlamydiaceae, Simkaniaceae и Waddiaceae. Наибольшее клиническое значение имеет инфицирование C. trachomatis и C. pneumoniae.

В отношении **видоспецифичности ХИ** прослеживается определенная возрастная закономерность. Инфицирование C. trachomatis происходит преимущественно у взрос-

лых половым путем и приводит к развитию урогенитального хламидиоза, поражению глаз, артритам и пневмонии. Дети инфицируются воздушно-капельным путем преимущественно C. pneumoniae (и значительно реже — C. trachomatis) с развитием респираторного хламидиоза. Инфицирование C. psittaci с развитием пситтакоза в настоящее время происходит крайне редко.

**Распространенность ХИ у детей** значительно колеблется в различных возрастных группах. В Конго инфицированность C. pneumoniae составила у детей в возрасте от 1 до 6 лет 6,2%, от 7 до 12 лет — 37,8% и достигла максимума к 12 годам — 50%. В Швеции распространенность C. pneumoniae у здоровых детей оказалась равной 5,7%, а у пациентов с заболеваниями дыхательных путей — 45%.

Приведенная статистика позволяет выделить **критические периоды** в жизни ребенка, когда увеличивается риск ХИ. Эти периоды связаны с изменением путей инфицирования и возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Большая частота инфицирования хламидиями приходится на первый год жизни ребенка, а также на период полового созревания и начала половой активности. Первый период, вероятно, связан с трансплацентарным путем инфицирования и несовершен-

ством формирующихся защитных систем организма, второй — с нейрогуморальной перестройкой организма и активацией уrogenитального пути инфицирования.

ХИ у 1/3 больных может протекать в **смешанной форме**, сочетаясь как с вирусами, так и с бактериями, причем наиболее часто (в 60% случаев) с двумя видами микоплазм — *M. pneumoniae* и *M. hominis*.

**Факторами риска развития РХ** являются:

- инфицирование матери во время беременности;
- наличие инфицированных лиц или хламидиоза в семье;
- пребывание в организованных коллективах (детские дома, детские сады, школы и т.д.);
- нарушения иммунной системы;
- наличие другой хронической инфекции, в частности микоплазмоза;
- частый прием антибиотиков пенициллинового ряда.

### Патогенез

Теория патогенеза ХИ сложна и до конца не разработана. **Инфицирование** хламидиями может происходить половым, воздушно-капельным, контактно-бытовым и водным путями, а также трансплацентарно или контактно при родах, приводя к развитию уrogenитального, респираторного, врожденного и других форм хламидиоза.

При попадании хламидий внутрь организма происходит местная **колонизация** возбудителя в конъюнктиве глаз, а также слизистых оболочках респираторного (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*) и уrogenитального (*C. trachomatis*) трактов. Процесс колонизации сопровождается развитием соответствующей клинической картины местного поражения органа-мишени.

Дальнейшее **распространение** хламидий в организме происходит с помощью моноцитов крови. Эти клетки поглощают хламидии и переносят их в суставы, лимфатические узлы, сосуды, сердце и другие отдаленные

органы, где оседают в виде тканевых макрофагов, способных жить в течение нескольких месяцев. Такие осевшие макрофаги с хламидиями могут инициировать развитие гранулематозного процесса и в конечном итоге приводить к фиброзно-склеротическому изменению тканей. Распространение хламидий с помощью моноцитов-носителей обуславливает системный характер ХИ с развитием реактивных артритов, эндокардита, лимфаденита, васкулита и других патологических проявлений. При этом возбудитель может уже не определяться в первоначальных входных воротах инфекции.

Патологическое действие хламидий обусловлено их размножением и разрушением клеток органов-мишеней, а также способностью синтезировать токсины и патологические биополимеры. По этим причинам считается, что все виды хламидий патогенны для человека и их присутствие в организме всегда рассматривается как инфекционный процесс.

Длительность процесса размножения хламидий весьма вариабельна и может колебаться от 2—3 дней до нескольких месяцев при возникновении неблагоприятных условий.

Существует мнение, что естественного иммунитета к хламидиям не формируется. В результате частых рецидивов и реинфекций возникает нестойкий приобретенный иммунитет. Стадии болезни, развивающиеся после инфицирования хламидиями, опосредованы иммунным ответом. Хламидии длительное время могут находиться в эпителиальных клетках и не вызывать заболевания, развитие которого зависит от иммунитета хозяина.

Важную роль в антихламидийной реакции играют  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоциты, которые продуцируют лимфокины, в частности,  $\gamma$ -интерферон, ингибирующий деление ретикулярных телец. Обычно антигены хламидий презентуются и распознаются специфическими по отношению к

ним CD4<sup>+</sup>-клетками. Иммунный ответ при ХИ связан преимущественно с T<sub>H</sub>-хелперами и ему принадлежит решающая роль в выздоровлении.

Гуморальный иммунный ответ на ХИ имеет ряд особенностей, определяющих его патогенетическую роль и диагностическую значимость. Как уже отмечалось, мембраны хламидий имеют антигены родоспецифичные (липосахарид), видоспецифичные и типоспецифичные (основной белок). Наиболее изучено образование антител к родоспецифичному липосахаридному антигену хламидий. В промежутке между 5-м и 20-м днями заболевания последовательно образуются системные иммуноглобулины (Ig) классов М и А, позднее образуются и IgG. Динамика образования антител к основному белку мембран хламидий изучена мало. Антитела могут действовать только в случае покидания хламидиями клеток организма, однако их недостаточно для полного устранения возбудителя. По этой причине самоизлечение ХИ представляется сомнительным. Первичное инфицирование не индуцирует длительного иммунитета к хламидиям.

### Клинические проявления

Клинические проявления РХ неспецифичны и во многом зависят от формы заболевания:

- респираторный синдром в виде затяжного кашля, рецидивирующего крупа или бронхита;
- субфебрильная лихорадка;
- отсутствие выраженной интоксикации;
- астеническое состояние (слабость, вялость, снижение активности);
- внелегочные проявления РХ (конъюнктивит, лимфаденопатия, артрит, уретрит, дисфункция со стороны желудочно-кишечного тракта).

Клинические данные не могут быть использованы для этиологической диагностики заболевания (необходимы микробиологические исследования), хотя они, несо-

мненно, важны для характеристики инфекционного процесса, определения его остроты и тяжести.

**ОРЗ** хламидийной этиологии протекает по типу затянувшегося бронхита, сопровождающегося лимфаденопатией, конъюнктивитом, артралгиями, эозинофилией крови, а также самыми разнообразными функциональными расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. При этом в 2–3 раза чаще развиваются осложнения в виде крупа, пневмонии и бронхообструкции. ХИ при ОРЗ часто сочетается с вирусными или бактериальными возбудителями. Заболевание продолжается существенно дольше, чем ОРЗ вирусной этиологии, и требует проведения этиотропной антибактериальной терапии.

При обследовании детей с синдромом **крупа** в специализированном отделении у каждого шестого ребенка была выявлена ХИ – *C. trachomatis* (53,3%) или *C. pneumoniae* (46,7%). Как и в случаях ОРЗ, при крупе имеет место комбинированное хламидийно-бактериальное или хламидийно-вирусное инфицирование. Наличие таких возбудителей, как *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, способствует возникновению вторичных очагов инфекции и сенсибилизации организма, а также продолжительной персистенции хламидий. Патогномичной для хламидийного крупа являлась триада клинических симптомов: приступообразный кашель, инспираторная одышка и лимфаденопатия на фоне нормальной температуры тела или субфебрилитета. При смешанном инфицировании различия в клинике крупа касаются выраженности гипертермической реакции, интоксикации, лейкоцитоза крови и частоты некоторых осложнений. ХИ вызывает затяжное и рецидивирующее течение крупа, а также повышает частоту осложнений, в том числе со стороны сердеч-

но-сосудистой системы. При исследовании функции внешнего дыхания у детей с крупом отмечено выраженное снижение объемных и скоростных показателей, что отражает не только стеноз гортани, но и развитие бронхообструкции. Последнее обстоятельство свидетельствует о генерализованном характере поражения дыхательной системы при ХИ.

Высокая частота ХИ выявлена у больных **бронхитом** (17,3%) и **бронхиальной астмой** (27,7%). Дети раннего возраста с бронхитом были преимущественно инфицированы *S. trachomatis* (57,2%), а с 9-летнего возраста вид *S. trachomatis* практически не встречался. В клинической картине у детей с бронхитом, инфицированных хламидиями, преобладает обструктивный компонент (у каждого второго ребенка) и рецидивирующий характер болезни. У больных БА в возрасте 6—12 лет преобладает вид *S. pneumoniae* (73,5%). Как при бронхите, так и при БА в большинстве случаев ХИ сочетается с бактериальной или вирусной инфекцией. В зеве более чем у 70% больных выявляется патогенная микрофлора, представленная *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. aureus*, *Candida*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и их комбинациями. Вирусный компонент представлен вирусами парагриппа, гриппа и аденовирусами. Патогенная микрофлора превалирует у детей с рецидивирующим течением и частыми обострениями заболевания. К моменту выписки из стационара она сохраняется у каждого третьего ребенка. Хроническая ХИ и длительная персистенция возбудителя способствует развитию лимфаденопатии, полиорганным морфологическим и функциональным нарушениям. Отсутствие адекватной этиотропной терапии способствует формированию хламидийного носительства, рецидивам и хронизации бронхита, утяжелению течения БА.

Высокая частота ХИ (31,7%) выявлена у группы детей с **пневмонией**. Как и при других формах РХ, имело место комбиниро-

ванное инфицирование детей, которое в 80% случаев приходилось на ранний и дошкольный возраст. К основным клиническим проявлениям хламидийной пневмонии относятся кашель, гипертермия, наличие влажных хрипов в легких, интоксикация, лимфаденопатия. ХИ приводит к утяжелению и увеличению длительности течения пневмонии, а также повышению частоты бронхообструкции и функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (синдром сосудистой дистонии по гипотоническому варианту, нарушения ритма сердца). Острая (или обострение хронической) ХИ значительно ухудшает прогноз тяжелых пневмоний, вплоть до развития летального исхода. Лечение тяжелых форм хламидийной пневмонии должно проводиться в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Анализ случаев **летальных исходов** при РХ показал, что к возникновению ХИ у детей первых двух лет жизни и пубертатного возраста следует относиться более настороженно. Именно в эти возрастные периоды происходят значительные гормональные сдвиги в организме ребенка и снижение его иммунных резервов. При этом увеличивается риск генерализации ХИ, присоединения вторичной бактериальной (особенно грамотрицательной) или вирусной (гриппа) инфекции с поражением легких, сердца, печени, почек, суставов, что может угрожать летальным исходом. Всегда в патологический процесс вовлекаются все группы лимфатических узлов и сосуды. В одних случаях заболевание ограничивается развитием двусторонней пневмонии, в других приводит к поражению многих внутренних органов и значительным нарушениям их функций. Для генерализации хламидиоза, как правило, необходимы пусковые факторы, в качестве которых выступают вирулентные вирусы гриппа либо другие инфекционные агенты. К факторам неблагоприятного прогноза хламидиоза были отнесены: внутриутробное инфицирование

плода; наличие хламидиоза у родителей; период новорожденности, ранний детский или пубертатный возраст; тяжелая сопутствующая патология, стигмы дисэмбриогенеза; отсутствие своевременной диагностики заболевания и этиотропной терапии. Полиорганные поражения в случаях с летальным исходом хламидиоза свидетельствуют о системном характере заболевания.

**Внелегочные проявления** при РХ характеризуются развитием лимфаденопатии (25%), реактивного артрита (31%), синдрома вегетативной дистонии (27%), пиелонефрита (13%) и дискинезии желчевыводящих путей (23%). Частота этих проявлений увеличивается с возрастом детей и с длительностью заболевания. Наличие многочисленных внелегочных проявлений свидетельствует о системном характере РХ. Путь инфицирования на начальных стадиях заболевания определяет его специфику, связанную с исходной локализацией воспаления в респираторном тракте. В дальнейшем при распространении возбудителя происходит поражение отдаленных органов-мишеней, и РХ приобретает свойства системного заболевания, требующего соответствующего лечения. Хроническая ХИ может приводить не только к прямому повреждающему действию на ткани, но и к запуску аутоиммунных процессов, составляющих коварство заболевания. Выявление органных (особенно необратимых) морфологических изменений свидетельствует о «запущенности» заболевания. В этой связи крайне необходимо проведение своевременной диагностики хламидиоза с помощью серологических и других специальных методов исследования.

### Диагностика

Диагностический поиск при РХ у детей начинается с оценки ведущих клинических синдромов — респираторного синдрома, протекающего на фоне субфебрилитета без выраженной интоксикации, и внелегочных

проявлений. В связи с тем, что клинические симптомы могут быть весьма разнообразными, диагноз РХ должен устанавливаться только на основании комплексного лабораторно-инструментального обследования, включающего определенные **этапы диагностики**:

- выявление уровня поражения респираторной системы — анализ клинических данных, рентгенография легких, общий анализ крови;
- этиологическое подтверждение ХИ — выявление возбудителя/антигена, серодиагностика (определение уровней IgM, IgG);
- определение остроты инфицирования — серодиагностика (IgM, IgG) в динамике;
- оценка функциональных нарушений — спирометрия, контроль артериального давления, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ.

На основании сравнительного изучения информативности методов в остром периоде РХ выявлены наиболее специфичные и чувствительные методы диагностики ХИ. Недостаточно информативными для диагностики РХ являются иммунофлюоресцентный метод выявления антигенов хламидий в материале из ротоглотки и определение антигенов в крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Культуральные методы исследования слишком трудоемки, кроме того, не всегда имеется возможность забора материала для посева из поражаемых органов, поэтому в настоящее время эти методы весьма ограниченно применяются в педиатрии.

**Основную роль** в диагностике РХ играют **серологические методы** исследования, определяющие специфические антитела к хламидиям. Для скринингового исследования и решения вопроса о назначении специфической терапии применяется определение IgG и IgM (а также IgA) к общему родовому антигену (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*) методом ИФА. При проведении

научных исследований, для уточнения формы заболевания и определения вида хламидий используют ИФА с определением IgG и IgM к отдельным видам хламидий (*C. trachomatis* или *C. pneumoniae*).

**Вспомогательными методами**, которые применяют в остром периоде заболевания при возможности взятия материала, служат методы определения хламидийного антигена или ДНК: ИФА, ПЦР и ДНК-гибридизация.

**Основными лабораторными диагностическими критериями РХ** служат:

- наличие хламидийного антигена или ДНК в материале из ротоглотки (ИФА, ПЦР, ДНК-гибридизация);
- выявление IgM (IgA) к хламидиям в диагностически значимых титрах (ИФА);
- сероконверсия с появлением хламидийных IgM, IgG к хламидиям (ИФА);
- нарастание титров IgG к хламидиям не менее чем в 2 раза при парном исследовании (ИФА).

**Функциональные методы исследования** необходимы для определения функциональных нарушений, развивающихся при РХ со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Данный комплекс включает: спирографию, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, функциональные нагрузочные тесты, эхокардиографию.

**Рентгенография органов грудной клетки** выполняется для диагностики пневмонии и ее осложнений.

**Дифференциальную диагностику РХ** прежде всего следует проводить с группой заболеваний, вызываемых внутриклеточными патогенами (микоплазма, пневмоциста, легионелла). Необходимо учитывать вероятность смешанных форм заболевания, что требует для успешного лечения исключать инфицирование цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, токсоплазмой, а также аллергические процессы.

## Принципы лечения

Терапия РХ должна быть комплексной и включать этиотропную антибактериальную терапию, патогенетическую (коррекцию нарушений гемостаза, иммунного статуса и функциональных расстройств) и симптоматическую терапию.

### Антибактериальная терапия

Для лечения ХИ ранее широко использовались препараты тетрациклинового ряда, которые в последние годы не применяются в педиатрической практике в связи с их токсичностью и низкой эффективностью. Фторхинолоны, применяемые для лечения хламидиоза у взрослых, имеют ограничение у детей до 12 лет. Наиболее перспективными для лечения РХ (и других внутриклеточных инфекций) у детей считаются две группы антибактериальных препаратов: макролиды и линкозамиды.

**Макролиды** являются на сегодняшний день практически единственной группой антибиотиков, в отношении которой высокочувствительны внутриклеточные инфекционные агенты. Макролиды обладают способностью накапливаться в тканях и очагах воспаления, причем наиболее интенсивно — в миндалинах, лимфатических узлах, легких, плевральной жидкости, органах малого таза, суставах, что и определяет их выбор для лечения хламидиоза. В последние годы активно изучается феномен иммуномодулирующего эффекта макролидов, описанный у азитромицина и рокситромицина и объясняющийся уменьшением образования медиаторов воспаления и повышением продукции интерлейкина-10.

В практике широко применяют **три группы макролидов**:

14-членные — эритромицин, кларитромицин (клацид), рокситромицин (рулид);

15-членные — азитромицин (сумамед);

16-членные — джозамицин (вильпрафен), спирамицин (ровамицин), мидекамицин (макропен).

Таблица 2. Антибактериальная терапия РХ

| Препараты          | Суточные дозы и кратность введения                                           |                                                                       |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                    | внутрь                                                                       | парентерально                                                         |
| <b>Макролиды</b>   |                                                                              |                                                                       |
| азитромицин        | 10 мг/кг 1 раз в день, затем по 5 мг/кг; или 10 мг/кг 1 раз в день 5–10 дней | Применяется у взрослых                                                |
| джозамицин         | 30–50 мг/кг в 3 приема                                                       | —                                                                     |
| кларитромицин      | 7,5–15 мг/кг в 2 приема (детям старше 6 мес)                                 | 7,5 мг/кг (не более 1 г) в 2 введения (детям старше 28 дней)          |
| мидекамицин        | 30–50 мг/кг в 2–3 приема                                                     | —                                                                     |
| рокситромицин      | 5–8 мг/кг в 2 приема                                                         | —                                                                     |
| эритромицин        | 40–50 мг/кг в 3–4 приема                                                     | Внутривенно 40–50 мг/кг в 3–4 введения                                |
| <b>Линкозамиды</b> |                                                                              |                                                                       |
| клиндамицин        | 10–25 мг/кг (не более 2 г) в 3–4 приема                                      | Внутривенно или внутримышечно 20–40 мг/кг (не более 3 г) в 3 введения |
| линкомицин         | 30–60 мг/кг в 3–4 приема                                                     | Внутривенно или внутримышечно 10–20 мг/кг в 2 введения                |

У детей при внутриклеточных заболеваниях используют также **линкозамиды**. Клиндамицин (далацин) относится к производным линкомицина, однако в 2–10 раз активнее его в отношении хламидий, микоплазм и ряда других бактерий. По характеру распределения в тканях клиндамицин аналогичен линкомицину. Препарат метаболизируется в печени, а его активные и неактивные метаболиты выделяются с мочой в течение 4 сут.

Продолжительность антибактериальной терапии РХ (табл. 2) составляет в среднем 5–10 дней, что определяется формой заболевания (острой или хронической — по результатам серологического обследования). При острой форме РХ возможно проведение короткого 5-дневного курса лечения. При наличии в анамнезе рецидивов заболевания, эпизодов затяжного кашля, а также при хроническом течении (по данным серологического обследования) проводится 10-дневный курс лечения. Необходимость в повторных противорецидивных курсах антибактериальной терапии определяется результатами контрольного серологического обследования (через 2 мес и затем в течение 1 года с интервалами в 3 мес).

Выбор перорального или парентерального пути введения препарата зависит от тяжести заболевания. При тяжелых формах заболевания, пребывании детей в ОРИТ, развитии тяжелой пневмонии или других осложнений предпочтение отдается внутривенному или внутримышечному способам доставки антибиотиков. К сожалению, при тяжелых формах хламидиоза выбор антибактериальных препаратов для внутривенного введения ограничен эритромицином, клиндамицином и линкомицином. При выборе перорального макролида для детей раннего возраста немаловажное значение имеет наличие суспензионной формы с хорошими органолептическими качествами (некоторые таблетированные формы неудобны для детей 3–6 лет из-за больших размеров таблетки).

Макролиды редко вызывают нежелательные эффекты и относятся к наиболее безопасным антибиотикам. Наиболее часто встречается кишечная дисфункция (5–29%), причем у препаратов новой генерации она регистрируется реже (4–6%). Аллергические реакции отмечаются у 0–5% детей. Описано кардиотоксическое действие макролидов: удлинение интерва-

ла QT, развитие аритмии, брадикардии, в связи с чем рекомендуется проводить контроль ЭКГ до и после лечения. Возможны также гепатотоксические реакции с повышением в крови уровней билирубина, печеночных ферментов и увеличением размеров печени. Кларитромицин не рекомендуется применять одновременно с теофиллином из-за риска токсического действия последнего.

### Ошибки терапии

Нередко эмпирическая терапия больных с ХИ от момента госпитализации до получения результатов микробиологического исследования начинается с назначения препаратов пенициллинового либо цефалоспоринового ряда. Это может приводить к образованию L-форм хламидий, которые впоследствии трудно поддаются терапии. Рекомендуется в ранние сроки проводить смену антибиотика на этиотропные в отношении ХИ препараты (макролиды или линкозамиды) после получения результатов серологического обследования (через 2–3 сут).

### Патогенетическая терапия

Рекомендации по лечению **иммунокорригирующими** препаратами у детей находятся в стадии изучения. Следует отметить, что ХИ приводит к депрессии иммунной системы, угнетению клеточного иммунитета, показатели которого не восстанавливаются к моменту клинического выздоровления. Поэтому наилучший эффект при РХ отмечается в случае комбинации антибактериальной и иммуномодулирующей терапии.

Показаниями для назначения иммунокорригирующей терапии являются хроническое течение РХ с обострениями и рецидивами, тяжелые формы заболевания с осложнениями. В качестве иммуномодуляторов можно применять следующие препараты:

- виферон-1 (150 тыс. МЕ в 1 свече) детям до 7 лет или виферон-2 (500 тыс. МЕ) детям старше 7 лет; ректальные свечи применяют дважды в день (утром и вечером) с интервалом 12 ч, курс лечения — 1 мес;
- Т-активин 0,01% раствор подкожно или внутримышечно 1 раз в день из расчета 2 мкг/кг/сут по схеме: 5 дней ежедневно, затем 2 раза в неделю в течение 3 нед,
- циклоферон 12,5% раствор внутримышечно 1,0 мл по схеме: в дни 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 (10 инъекций).

Препараты, **улучшающие микроциркуляторный гемостаз**, назначают по показаниям детям с геморрагическими проявлениями, с узловой эритемой на фоне ХИ (дипиридамолом внутрь 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 1 мес).

Практически при всех клинических формах РХ наблюдается **обструкция дыхательных путей** различной выраженности (круп, обструктивный бронхит, БА). Хроническая ХИ вызывает формирование гиперреактивности не только бронхов, но и вышележащих дыхательных путей — трахеи и гортани с развитием синдрома крупа. Для восстановления проходимости дыхательных путей в остром периоде болезни рекомендуется назначение ингаляционных бронхолитиков с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов или через небулайзер: ипратропия бромид по 20 мкг 3 раза в сутки, сальбутамол по 100 мкг 3 раза в сутки, фенотерол по 100 мкг 3 раза в сутки, беродуал (ипратропия бромид + фенотерол) по 1–2 дозы 3 раза в сутки (приведены дозы при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов).

### Прогноз заболевания

Прогноз РХ при своевременном назначении антибактериальной терапии, как правило, благоприятный. Особое внимание следует уделять детям первых двух лет жизни и подросткам, так как неблагопри-

ятные исходы заболевания наблюдаются именно в эти возрастные периоды.

Немаловажное значение имеет семейный хламидиоз, который также требует лечения. В инфицированных семьях хламидии регистрируются и циркулируют постоянно, поэтому для эффективного лечения ребенка необходимо обследование и лечение всей семьи.

### Рекомендуемая литература

- Богомилский М.Р. Антибактериальная терапия ЛОР-инфекций у детей: синуситы, средние отиты, тонзиллиты // Consilium Medicum. 2001. Прил. С. 10–14.
- Бронхиальная астма у детей. Национальная программа. Стратегия лечения и профилактики. М., 2006.
- Голубцова Е.И. Значение патологии ЛОР-органов при рецидивирующем синдроме крупа у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
- Жаркова Л.П., Андреева И.В. Азитромицин в педиатрической практике: традиционные показания и новые возможности клинического использования // Фарматека. 2006. № 2. С. 8–16.
- Иванов В.Г., Бондарь В.И. Местное применение тактивина – один из путей решения проблемы детей, часто болеющих простудными заболеваниями // Детские инфекции. 2002. № 1. С. 57–58.
- Карасева Е.И. Синдром крупа у детей (вопросы патогенеза и тактика терапии): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
- Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. и др. Применение циклоферона в лечении детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2002. № 4. С. 62–67.
- Малова И.О. Вильпрафен (джозамицин) в лечении хламидийной и смешанных инфекций урогенитального тракта у девочек младшего возраста // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2001. Т. 46. № 2. С. 52–56.
- Малова И.О. Антибактериальная терапия ЛОР-инфекций у детей: синуситы, средние отиты, тонзиллиты // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2001. Т. 46. № 2. С. 52–56.
- Моисеев С.В. Роль макролидов в лечении инфекций // Клин. фармакол. и терапия. 2003. № 12. С. 33–37.
- Охлопкова К.А. Роль хламидий, микоплазм и респираторных вирусов в развитии инфекционных заболеваний нижних отделов респираторного тракта у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
- Садовникова Н.В. Выбор антибиотика при лечении детей, инфицированных *Chlamydia trachomatis* // Педиатрия. 2003. № 3. С. 95–98.
- Савенкова М.С. Клиника, диагностика и лечение респираторного хламидиоза у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
- Самсыгина Г.А., Брашнина Н.П., Выхристюк О.Ф. Рулид (рокситромицин) в амбулаторном лечении заболеваний респираторного тракта // Педиатрия. 1998. № 1. С. 54–58.
- Самсыгина Г.А., Охлопкова К.А. Кларитромицин в лечении острых бактериальных бронхитов у детей раннего возраста // Педиатрия. 2001. № 1. С. 47–49.
- Синопальников А.И., Гучев И.А. Азитромицин (сумамед): лекарственная форма для внутривенного введения // Клин. фармакол. и терапия. 2004. № 5. С. 2–8.
- Сорокина Е.В. Макролиды в терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей // Вопр. совр. педиатрии. 2002. Т. 1. № 2. С. 39–44.
- Таточенко В.К., Серeda Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Consilium Medicum. 2001. Прил. С. 4–10.
- Ушкалова Е.А. Применение рокситромицина в педиатрии // Фарматека. 2006. № 2. С. 16–22.
- Falck G., Gnarpe H., Gnarpe J. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997. V. 16. № 6. P. 549–554.
- Macfarlane J., Myint S., Euden S. et al. Prospective case-control study of role of infection in patients who reconsult after initial antibiotic treatment for lower respiratory tract infection in primary care // *Br. Med. J.* 1997. V. 315. № 7117. P. 1206–1210.
- Tarlow M.J., Kolokathis A., Harris J. et al. Future indications for macrolides // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997. V. 16. № 4. P. 457–462.