

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:579.881.34]-085.276-0.85.33

*А.В. Бондаренко, И.Н. Максименко\*, М.Г. Гвоздецкая\***Харьковский национальный медицинский университет**\*Областная клиническая инфекционная больница, г. Харьков***КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДОКСИЦИКЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ОТ КОШАЧЬИХ ЦАРАПИН**

Клиническое исследование эффективности применения доксициклина у больных с болезнью от кошачьих царапин показало значительное сокращение продолжительности синдрома лимфаденопатии, что, вероятно, обусловлено имеющимся у препарата противовоспалительным эффектом. Применение доксициклина у таких больных рекомендовано при выраженном синдроме лимфаденопатии, атипичных формах болезни и наличии осложнений.

**Ключевые слова:** *болезнь от кошачьих царапин, лимфаденопатия, доксициклин, противовоспалительный эффект.*

Болезнь от кошачьих царапин (БКЦ) – зоонозное доброкачественное инфекционное заболевание, относящееся к бартоонеллезам и вызываемое *Bartonella henselae*, характеризуется наличием первичного аффекта и доброкачественного лимфаденита. Заболевание имеет широкое географическое распространение и встречается в местах обитания человека и кошек. БКЦ чаще регистрируется у детей и в большинстве случаев протекает в типичной форме. У взрослых течение, как правило, атипичное, с длительной лихорадкой, выраженной общей слабостью, миалгиями и артралгиями, потерей веса, гепатоспленомегалией, энцефалитом и т. д. Общие принятые схем лечения данного заболевания на сегодняшний день нет, и подходы к антибактериальной терапии бартоонеллезозов находятся на этапе разработки [1, 2].

По результатам ранее проведенного нами исследования чувствительности к антибактериальным препаратам типового штамма *Bartonella henselae* CCUG 30454 BT (Culture

Collection, Department of Clinical Bacteriology, University of Göteborg, Sweden) и культур *Bartonella spp.*, выделенных от больных с типичной БКЦ, проходивших лечение в Областной клинической инфекционной больнице (ОКИБ), отмечена резистентность бартоонелл к цефотаксиму в 71 % случаев, эритромицину – в 57 %, кларитромицину – в 29 %, азитромицину – в 43 %, тетрациклину – в 14 %, то есть именно к тем препаратам, что традиционно применяются для лечения бартоонеллезозов. Также было установлено, что изученные штаммы оказались чувствительными к доксициклину в 100 % случаев [3].

Целью данного исследования было изучение клинической эффективности применения доксициклина у больных с БКЦ.

**Материал и методы.** Работа выполнена в ОКИБ – клинической базе кафедры инфекционных болезней ХНМУ. Объектом исследования был 31 больной (18 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст составил  $(30,3 \pm 1,6)$  года, с медианой в

© А.В. Бондаренко, И.Н. Максименко, М.Г. Гвоздецкая, 2013

26 лет, проходившие лечение по поводу бартонеллёза, протекавшего в виде типичной БКЦ. В возрастной структуре преобладали лица младше 30 лет – 57,7 %. Статистически достоверных возрастных отличий в зависимости от пола не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Критериями включения в исследование послужили:

- эпидемиологические данные: «травматический контакт» с кошкой, предшествовавший заболеванию;

- клинические: наличие царапин или укусов, нанесённых кошкой; наличие первичного аффекта через 3–10 дней после «травматического контакта» с кошкой; развитие лимфаденита (через 14–28 дней после «травматического контакта»), который характеризовался увеличением одного лимфоузла, его болезненностью, гиперемией кожи над ним, нагноением, отсутствием лимфангита, длительным сохранением (до 4 недель и больше); отсутствие синдрома интоксикации или умеренная его выраженность;

- иммунологические: наличие суммарных специфических антибартонеллёзных антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции.

Были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по возрасту и полу, клиническому варианту и степени тяжести заболевания. Основная группа состояла из 15 пациентов, получавших в комплексном лечении антибактериальную терапию доксициклином (200 мг в первые сутки, затем по 100 мг в последующие 4 дня, а при сохранении лихорадочного синдрома – до 10 дней). Контрольную группу составили 16 больных, получавших только симптоматическую терапию.

Полученные данные обработали методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ клинической симптоматики при БКЦ показал, что длительность лихорадки в основной группе составила ( $9,4 \pm 2,0$ ) дня, в контрольной группе – ( $11,6 \pm 2,3$ ) дня ( $p > 0,05$ ), общей слабости – ( $10,1 \pm 1,6$ ) и ( $11,9 \pm 2,7$ ) дня ( $p > 0,05$ ), анорексии – ( $7,2 \pm 1,3$ ) и ( $7,6 \pm 1,6$ ) дня ( $p > 0,05$ ), головной боли – ( $7,6 \pm 2,5$ ) и ( $8,7 \pm 1,6$ ) дня ( $p > 0,05$ ), таблица. Достоверных различий по длительности большинства симптомов не выявлено. Однако отмечено существенное влияние этиотропного лечения с применением доксициклина на длительность синдрома лимфаденопатии. Так, в основной группе пациентов длительность лимфаденопатии наблюдалась в течение ( $21,5 \pm 1,6$ ) дня, а в контрольной группе – ( $49,4 \pm 2,0$ ) дня ( $p < 0,05$ ). Вероятнее всего, значительное сокращение срока лимфаденопатии у пациентов, получавших доксициклин (основная группа), обусловлено наличием у препарата не столько антимикробного, сколько иммуномодулирующего эффекта.

В ходе анализа экспериментальных и клинических исследований зарубежных авторов нами установлено, что представитель группы тетрациклинов доксициклин, кроме антимикробного действия, обладает противовоспалительным эффектом в результате ингибирования активности матриксных металлопротеиназ различных клеток (нейтрофилов, макрофагов, эпителиоцитов) [3]. Также производные тетрациклина подавляют в очаге воспаления активность фосфолипазы А-2, NO-синтетазы, продукцию интерлейкинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ), что в свою очередь способствует миграции активированных нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления.

*Сравнительная характеристика длительности клинической симптоматики у больных болезнью от кошачьих царапин в зависимости от терапии*

Симптомы	Основная группа		Контрольная группа	
	n	(M $\pm$ m) дней	n	(M $\pm$ m) дней
Лихорадка	8	9,38 $\pm$ 1,97	7	11,57 $\pm$ 2,23
Слабость	10	10,10 $\pm$ 1,56	8	11,88 $\pm$ 2,64
Анорексия	6	7,17 $\pm$ 1,31	4	7,75 $\pm$ 1,59
Головная боль	7	7,60 $\pm$ 2,50	6	8,67 $\pm$ 1,59
Лимфаденопатия	15	21,47 $\pm$ 1,53	16	49,44 $\pm$ 2,04*

*Примечание.* \*  $p < 0,05$ .

Даже низкие дозы доксициклина способны снижать уровень таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , антагонисты рецепторов ИЛ-1, колониестимулирующий фактор,  $\gamma$ -интерферон и хемотаксические белки моноцитов и макрофагов. Полное же подавление продукции хемотаксического протеина моноцитов и  $\gamma$ -интерферона наблюдалось при концентрации доксициклина 50 мкл. Воздействие препарата в данной концентрации приводило также к снижению выработки ИЛ-1 $\beta$  на 15–22 %, ИЛ-6 на 37–41 %, ФНО- $\alpha$  на 21–25 % и макрофагальных хемотаксических белков на 59–61 %. Названные цитокины являются ключевыми медиаторами, стимулирующими иммуновоспалительный ответ, имеющий место в лимфоидной системе при БКЦ [4, 5]. В условиях *in vitro* обнаружено, что доксициклин среди других производных тетрациклина является наиболее мощным ингибитором дегрануляции нейтрофилов, а также проявляет антиоксидантное действие в результате снижения активных форм кислорода [6, 7].

У больных с БКЦ воспалительный процесс в лимфатических узлах обусловлен клеточными элементами макрофагально-моноцитарного звена. Стандартная антибактериальная терапия бактериальных лимфаденитов, часто применяемая при БКЦ, не эф-

фективна в силу того, что в патогенезе заболевания ведущим звеном является иммунопатологический процесс. Антибактериальная терапия при типичных формах БКЦ уступает место противовоспалительному лечению ввиду того, что приём антибактериальных средств незначительно влияет на сокращение сроков выздоровления и регрессию основных клинических симптомов.

Эффективность применения антибиотиков у иммунокомпетентных пациентов с БКЦ не доказана, а учитывая риск возникновения побочных реакций и развития устойчивой флоры, больным с лёгкой и средней степенью тяжести БКЦ не следует проводить антибиотикотерапию. Для лечения пациентов с выраженным синдромом лимфаденопатии, а также осложнённым течением БКЦ показано применение доксициклина в связи с наличием у него иммуномодулирующего эффекта.

Таким образом, показано, что доксициклин является препаратом выбора при лечении БКЦ, что обусловлено не только его бактериостатическим действием, но и противовоспалительным эффектом. Перспективным в терапии БКЦ является поиск антибиотиков, действующих на микроорганизмы внутриклеточно и имеющих выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты.

### Список литературы

1. Cat-scratch disease with lymphadenitis, vertebral osteomyelitis, and spleen abscesses / J.M. Rolain, V. Chanet, H. Laurichesse [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – № 990. – P. 397–403.
2. Chomel B.B. Bartonellosis, an increasingly recognized zoonosis / B.B. Chomel, R.W. Kasten // *J. Appl. Microbiol.* – 2010. – № 109 (3). – P. 743–750.
3. Бондаренко А.В. Вивчення чутливості збудників бартонельозу до антибактерійних препаратів / А.В. Бондаренко // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2010. – № 3. – С. 45–48. – Режим доступу до журн.: [www.imiamn.org.ua/journal.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal.htm)
4. Kordick D.L. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats / D.L. Kordick, M.G. Papich, E.B. Breitschwerdt // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 1997. – № 41 (11). – P. 2448–2455.
5. Joshi M. Doxycycline revisited / M. Joshi, D.Q. Miller // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1421–1428.
6. Krakauer T. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines / T. Krakauer, M. Buckley // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 2003. – Vol. 47 (11). – P. 3630–3633.
7. Shlopov B.V. Differential patterns of response to doxycycline and TGF-beta1 in down-regulation of collagenases in osteoarthritic and normal human chondrocytes / B.V. Shlopov, G.N. Smith, A.A. Cole // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – 719 p.

*А.В. Бондаренко, І.М. Максименко, М.Г. Гвоздецька*

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДОКСИЦИКЛІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ВІД КОТЯЧИХ ПОДРЯПИН**

Клінічне дослідження ефективності доксицикліну у хворих на хворобу від котячих подряпин показало значне скорочення термінів синдрому лімфаденопатії, що, ймовірно, обумовлено протизапальним ефектом препарату. Застосування доксицикліну у хворих з хворобою від котячих подряпин рекомендовано при вираженому синдромі лімфаденопатії, атипичних формах хвороби і наявності ускладнень.

**Ключові слова:** хвороба від котячих подряпин, лімфаденопатія, доксициклін, протизапальний ефект.

*A.V. Bondarenko, I.N. Maksimenko, M.G. Hvozdet'skaya*

**CLINICAL EFFECTIVENESS OF DOXYCYCLINE IN THE TREATMENT OF CAT-SCRATCH DISEASE**

Clinical research of doxycycline effectiveness in patients with cat-scratch disease showed considerable reduction of lymphadenopathy syndrome terms, which is probably conditioned by anti-inflammatory effect present at the drug. Administration of doxycycline for patients with cat-scratch disease is recommended at the expressed lymphadenopathy syndrome, atypical forms of disease and presence of complications.

**Key words:** cat-scratch disease, lymphadenopathy, doxycycline, anti-inflammatory effect.

*Поступила 03.07.13*