

УДК 615.281.035:616-053.2

О безопасности применения монофторхинолонов в педиатрической практике

С.С. Постников¹, С.Ю. Семькин², В.П. Нажимов², А.И. Каменев³¹ Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия² Российская детская клиническая больница, Москва, Россия³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

В открытое исследование были включены две группы детей: 169 больных муковисцидозом (период обострения бронхолегочного процесса) и 55 больных апластической анемией (нейтропеническая фаза заболевания) в возрасте от 6 мес. до 16 лет, получавших монофторхинолоны. Целью исследования было сравнение переносимости (с акцентом на артротоксичность) ципрофлоксацина, офлоксацина и пefлоксацина при интермиттирующем (в дозе 15–50 мг/кг в сутки у больных муковисцидозом) и длительном непрерывном (в дозе 10–15 мг/кг в сутки у больных апластической анемией) применении. Установлено, что хинолоновая артропатия раз-

вивалась в 8,4% случаях, преимущественно при применении пefлоксацина (31,8%), при этом несколько чаще у больных апластической анемией (10,9% против 7,7%) и только у детей пубертатного возраста, при полном обратном развитии и без влияния на линейный рост детей. Отсутствие остаточной артрологической симптоматики после применения монофторхинолонов связано с тем, что эти препараты не накапливаются в хрящевых структурах в хондропатогенных концентрациях.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, апластическая анемия, монофторхинолоны, артротоксичность, кумуляция фторхинолонов.

Safety of Monofluoroquinolones in Pediatric Patients

S.S. Postnikov¹, S.Yu. Semykin², V.P. Nagimov², A.I. Kamenev³¹ Russian State Medical University, Moscow, Russia² Russian Children Clinical Hospital, Moscow, Russia³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Two groups of children on therapy with monofluoroquinolones were enrolled in this open trial: 169 patients with cystic fibrosis (exacerbation period) and 55 patients with aplastic anemia (neutropenic phase); age was from 6 months to 16 years. The aim of the study was to compare tolerability (with the focus on arthrotoxicity) of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin during intermittent (15–50 mg/kg/day in cystic fibrosis patients) and prolonged continuous therapy (10–15 mg/kg/day in patients with aplas-

tic anemia). Quinolone-induced arthropathy was reported in 8.4% of all cases, mainly during pefloxacin therapy (31.8%), and more frequently in patients with aplastic anemia (10.9% vs. 7.7%), only in pubertal children, and was fully reversible with no influence on the linear growth. Following the monofluoroquinolones use, residual joint-related symptoms were not observed because monofluoroquinolones did not achieve chondrotoxic concentrations in cartilaginous structures.

Key words: children, cystic fibrosis, aplastic anemia, monofluoroquinolones, arthrotoxicity, fluoroquinolones accumulation.

Контактный адрес:

Сергей Сергеевич Постников

115470, Москва, Судостроительная улица, д. 12, кв. 102

В настоящее время монофторхинолоны (МФХ), такие как *ципрофлоксацин* (ЦФЛ), *офлоксацин* (ОФЛ), и *пемфлоксацин* (ПФЛ), заняли прочное место в клинической практике терапевта и хирурга благодаря выгодным фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, а также наличию одинаково эффективных лекарственных форм для перорального и парентерального применения.

Однако педиатры формально лишены права применять МФХ из-за выявленного в токсикологических исследованиях на животных моделях поражения хряща в опорных суставах с развитием в последующем инвалидизирующей артропатии и задержки роста.

Между тем накопленный международный и отечественный опыт применения МФХ у детей в качестве «терапии спасения» хотя и свидетельствует о возможности развития *хинолоновой артропатии* (ХА), однако не подтверждает ее тяжелого необратимого характера. Считается даже, что хороший клинический эффект от применения МФХ при жизнеугрожающих инфекциях у детей перекрывает риск развития ХА. Комиссия международного общества по химиотерапии одобряет использование ФХ у детей при наличии обоснованных клинических показаний и отсутствии более безопасного альтернативного лечения. По нашему мнению, хроническая синегнойная и стафилококковая инфекции у больных *муковисцидозом* (МВ) и угроза грамотрицательного сепсиса у больных *апластической анемией* (АА) в период гранулоцитопении относятся к тем клиническим ситуациям, когда применение МФХ оправдано.

В этой связи мы поставили перед собой цель изучить в открытом сравнительном проспективном нерандомизированном исследовании безопасность ЦФЛ, ОФЛ и ПФЛ (прежде всего в отношении их возможной хондротоксичности) при лечении обострений хронического бронхолегочного процесса у больных МВ и при профилактике грамотрицательной инфекции у больных АА в нейтропенической фазе. Выбор именно этих групп больных определялся как тяжестью их состояния, так и разными

условиями применения МФХ (длительное непрерывное при АА и интермиттирующее при МВ) и, следовательно, разной вероятностью развития *нежелательных явлений* (НЯ). Кроме того, для АА (в отличие от МВ) не характерна собственная артропатия, к тому же эта категория пациентов получала МФХ в виде монотерапии, а не в составе комбинации *антибиотиков* (АБ), как больные МВ, что позволило достовернее оценить возможный артротоксический эффект МФХ.

Для достижения этой цели нами были поставлены следующие задачи:

- определить сравнительную частоту ХА при применении различных МФХ;
- изучить условия возникновения ХА;
- оценить многолетний катамнез больных, у которых применялись МФХ;
- оценить сравнительную годовую скорость роста (маркер повреждения хряща зоны роста) у больных, получавших МФХ или другие АБ;
- провести посмертное сравнительное морфологическое исследование структур коленного сустава (покровный хрящ, зона роста, синовиальная оболочка) у пациентов с разными условиями применения МФХ при жизни;
- используя в качестве биомаркера фторхинолонов фторид, определить его содержание в костной и хрящевой ткани наиболее часто поражаемого при ХА коленного сустава у больных МВ и АА, длительно получавших МФХ, но умерших от прогрессирования данных заболеваний.

На применение МФХ у пациентов в рамках данного исследования было получено разрешение Этического комитета РГМУ.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением в 1993–2002 гг. находились две группы детей – 169 больных МВ и 55 больных АА, каждая из которых была разделена на три подгруппы, получавших соответственно ЦФЛ, ОФЛ или ПФЛ (табл. 1).

В группе больных МВ ЦФЛ применялся в виде ступенчатой терапии: первые 5–7 дней внутри-

Таблица 1. Характеристика больных, получавших МФХ

Показатель	Муковисцидоз			Апластическая анемия		
	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ
Доза, мг/кг в сутки	15–50	15–25	18–29	15	10	10
Число больных	111	19	39	38	12	5
Возраст, лет	0,5–16	7–15	7–16	1,75–15	5–16	10–12
Пол	Ж	52	10	26	21	8
	М	59	9	13	17	4

венно из расчета 15–20 мг/кг в две инфузии по 60 мин каждая, затем 10–14 дней внутрь из расчета 25–50 мг/кг в два приема в сутки. Общее число таких курсов за 8 лет наблюдения варьировало от 2 до 35. ОФЛ и ПФЛ применялись в течение 10–14 дней только в пероральной лекарственной форме. ОФЛ у 5 больных и ПФЛ у 7 больных МВ применялись дважды, а у 3 пациентов в течение жизни были применены все три МФХ. МФХ у больных МВ применялись в комбинации с другими АБ – цефалоспоридами или аминогликозидами.

В группе больных АА МФХ назначались на весь период гранулоцитопении с целью деконтаминации кишечника и предупреждения тем самым аутоинфекции.

Методы исследования

1. Катамнестическое наблюдение за больными, получавшими МФХ (артрологический осмотр в динамике 2–4 раза в год на протяжении 9 лет).

2. Измерение годовой скорости роста, которое осуществлялось на протяжении 5 лет у 58 больных МВ в возрасте 4–16 лет. Дети, у которых применялся ЦФЛ и у которых отсутствовали проявления ХА (n=38), составили основную группу; дети, получавшие другие АБ (n=20), составили контрольную группу. Учитывая разную скорость роста до 9 лет (7 см) и в пубертатном периоде (5 см), больные были разделены на соответствующие подгруппы. Разделение по полу не проводилось. Рост стоя измерялся 2–4 раза в год.

3. Посмертное морфологическое исследование структур правого коленного сустава (покровный хрящ, синовиальная оболочка, ростковая зона, губчатая кость), которое было проведено у 11 больных МВ в возрасте 3,5–16 лет (первая группа) и у 10 больных АА в возрасте 1,75–16 лет (вторая группа), умерших от прогрессирования основных заболеваний и не имевших при жизни проявлений ХА. При выборе именно этой группы больных (без ХА) учитывались экспериментальные данные [1], в соответствии с которыми повреждение хряща у животных при применении ФХ не всегда сопровождается соответствующей симптоматикой. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей в возрасте 6–14 лет, погибших в результате автотравмы.

4. Определение содержания ФХ в структурах правого коленного сустава методом электрохимического анализа, которое было проведено у 10 детей: 5 больных МВ (5–16 лет) и 5 больных АА (1,75–16 лет), умерших от прогрессирования основных заболеваний и не имевших при жизни проявлений ХА (основная группа). Длительность применения

ЦФЛ в дозе 15–50 мг/кг в сутки составляла в среднем 225 дней (98–340). У больных АА ЦФЛ в дозе 15 мг/кг в сутки применялся в среднем в течение 105 дней (12–190). Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей в возрасте 8–14 лет, погибших от автотравмы.

Приведенные в статье данные выражены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

При решении вопроса о значимости различий между двумя эмпирическими совокупностями (патология и норма, например, табл. 5) мы предпочтительно использовали непараметрический критерий Вилкоксона [2]. Было показано ($T < T_{05}$), что эти совокупности не различаются по своей центральной тенденции, в качестве которой рассматривали средние значения. На основании этого далее, предполагая, что распределение вариантов не отличается от нормального, проверяли значимость различий с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 2, наиболее часто ХА возникла при применении ПФЛ: в 14 случаев из 19 (для обеих групп) и не возникла при использовании ОФЛ, даже в дозах 20–25 мг/кг, вызывающих в эксперименте у части лабораторных животных артротоксический эффект, что позволило сделать вывод о явной зависимости ХА от вида МФХ. Эта особенность подтверждалась еще и тем, что в случае возникновения ХА при применении ПФЛ пациентам удавалось благополучно перевести на лечение ЦФЛ или ОФЛ.

Предрасполагающими факторами развития ХА у наших больных были отягощенный артрологический и/или аллергологический (особенно лекарственный) анамнез.

Из представленных в табл. 2 данных также следует, что ХА наблюдалась только у детей старше 9 лет (зависимость ХА от возраста), не имела отчетливых половых различий и относительно чаще наблюдалась у больных АА.

ХА развивалась как в опорных (нижние конечности), так и в не опорных (верхние конечности) суставах только синовиального типа. Ни в одном случае не вовлекались межпозвоночные суставы (синдесмологическое соединение), являющиеся (в отличие от животных) опорными у человека и покрытые тем же, что и коленные суставы, гиалиновым хрящом.

Полученные данные позволили сформировать группу риска по развитию ХА:

- возраст >9 лет;
- женский пол;
- применение ПФЛ в суточной дозе 800 мг;

Таблица 2. Сравнительная частота ХА у больных МВ и АА

Показатель	МВ			АА		
	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ
Количество больных с ХА	1 (0,9%)	–	12 (30,7%)	4 (10,5%)	–	2 (40%)
Возраст, лет	16	–	9–16	10–14	–	10–12
Пол	Ж	1	–	7	2	–
	М	–	–	5	2	–

Таблица 3. Сравнительная годовая скорость роста на протяжении 5 лет у больных МВ, получавших (основная группа) и не получавших (контрольная группа) ЦФЛ

Группы	Число больных	Возраст, лет	Дозы ЦФЛ, мг/кг в сутки	Длительность лечения, дни	Средняя годовая скорость роста, см	p
Основная	16	4–8	20–30	100 (35–203)	7,5 (±0,9)	>0,10
Контрольная	8	–	–	–	7,1 (±1,5)	
Основная	22	9–16	15–50	180 (66–455)	5,4 (±0,6)	>0,10
Контрольная	12	–	–	–	5,7 (±0,8)	

- отягощенный артрологический анамнез;
- отягощенный аллергологический (лекарственный) анамнез;
- суставы синовиального типа верхних и нижних конечностей.

Катамнез. Все случаи ХА имели обратимый характер, разрешаясь без каких-либо последствий в сроки от 2 дней до 4 месяцев. Регрессия суставной симптоматики начиналась сразу после отмены причинного препарата и ускорялась при назначении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В связи с этим можно заключить, что ХА возникала и протекала как острый реактивный артрит (синовиит).

Время, необходимое для разрешения ХА, зависело от ее начальных проявлений и корректности проводимой терапии с использованием НПВС. В связи с этим мы выделили артралгическую (только болевой синдром разной выраженности) и артритическую (боль и припухлость сустава разной степени выраженности) формы ХА. Артралгическая форма разрешалась спонтанно в ранние сроки (после отмены МФХ) или при применении простых анальгетиков. Артритическая форма требовала назначения НПВС, по крайней мере, в течение 3 нед. Полное обратное развитие ХА косвенно свидетельствовало об отсутствии повреждающего действия МФХ на суставной хрящ у детей.

Годовая скорость роста у детей с МВ, длительно получавших фторхинолоны. Из данных,

представленных в табл. 3, видно, что МФХ не оказывали сдерживающего влияния на линейный рост больных детей, что косвенно указывает на отсутствие повреждения хряща ростковой зоны при применении МФХ.

Сходные данные о линейном росте у детей на фоне применения фторхинолонов приводят и другие авторы [3–5].

Морфологические особенности структур коленного сустава у больных МВ и АА, длительно получавших МФХ. Режим дозирования МФХ различался в этих двух группах в зависимости от основного заболевания. У больных АА ЦФЛ применялся непрерывно в дозе 15 мг/кг в сутки в среднем 105 дней (12–185), а у больных с МВ – отдельными курсами (интермиттирующее применение) по 14–21 дню в дозе 15–50 мг/кг в сутки. Число таких курсов варьировало от 2 до 15, а их общая продолжительность в среднем составила 177 дней (30–340). У 3 детей в течение жизни, кроме ЦФЛ, применялся также ОФЛ, а у одного ребенка 16 лет с МВ в течение жизни использовались все три исследуемых препарата.

При визуальной оценке макроскопическая картина суставного хряща, губчатой кости и зоны роста у больных детей не отличалась от таковой у практически здоровых детей (рис. 1–4).

При гистологическом исследовании материала от больных МВ установлено, что суставной хрящ имеет правильное 3-слойное строение. В поверх-

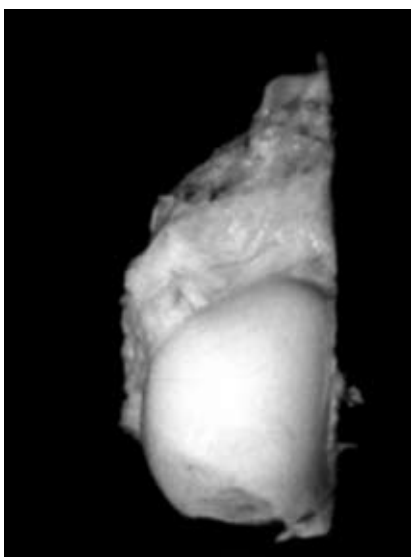


Рис. 1. Суставной хрящ здорового ребенка 14 лет, погибшего от автотравмы.

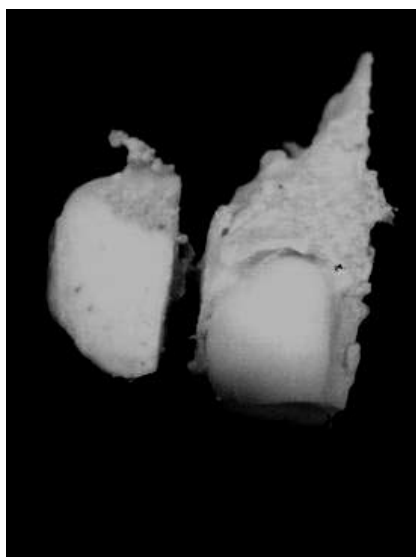


Рис. 2. Суставной хрящ больного АА в возрасте 1 год 9 мес. 3-недельный курс лечения ЦФЛ в дозе 250 мг в сутки.



Рис. 3. Суставной хрящ больного МВ 14 лет. Общая продолжительность применения ЦФЛ в дозе 750–1000 мг в сутки 96 дней.

ностных слоях определяется некоторое увеличение количества хондроцитов, в более глубоких слоях хондроциты распределены равномерно среди однородного межучточного вещества (рис. 5 и 6).

Мы считаем важным то обстоятельство, что при макро- и микроскопическом сравнении аналогичных участков покровного хряща у больных, получавших один или несколько курсов ЦФЛ, у детей дошкольного и школьного возраста и у больных, у которых в течение жизни применялись один или 2–3 МФХ (n=4), различий выявлено не было. Следовательно, с увеличением общей длительности применения и числа принимаемых МФХ нарастания риска хондротоксичности выявлено не было.

В зоне роста отмечалась картина, соответствующая обычной структуре гиалинового хряща с признаками интерстициального роста.

В условиях повторного и в совокупности длительного применения МФХ эпифизарная пластинка остается интактной, что и объясняет отсутствие сдерживающего влияния этих препаратов на рост детей.

При исследовании аналогичного морфологического материала от больных АА, получавших ЦФЛ непрерывно в дозе 15 мг/кг в сутки на протяжении от 12 до 190 дней, не было выявлено каких-либо изменений в строении гиалинового хряща суставной поверхности и зоны роста, отличных от предыдущей группы. Таким образом, как интермит-

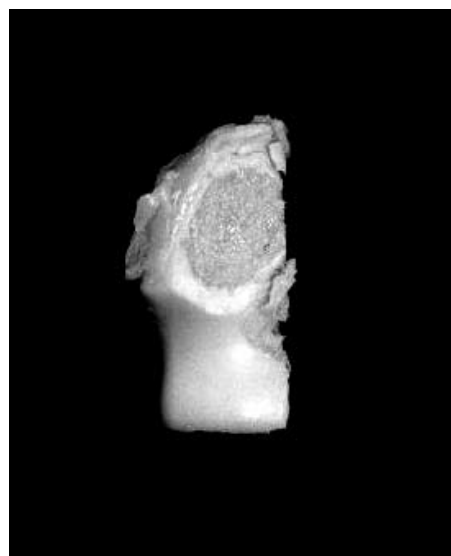


Рис. 4. Суставной хрящ больного МВ 5 лет. Общая продолжительность применения ЦФЛ в дозе 500–700 мг в сутки 228 дней.

тирующее, так и непрерывное применение ФХ, не вызывало повреждения хряща.

Морфометрия, дающая математическую основу визуальным (и потому в значительной мере субъективным) оценкам, подтвердила данные, полученные при микроскопии.

По мнению R. Stahlmann и соавт. [6], повреждение суставного хряща МФХ у экспериментальных

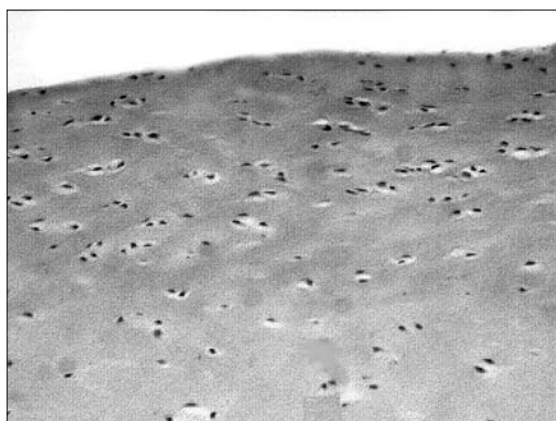


Рис. 5. Гистологическая картина покровного хряща больной МВ 6 лет. Применение ЦФЛ в течение 7 мес. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

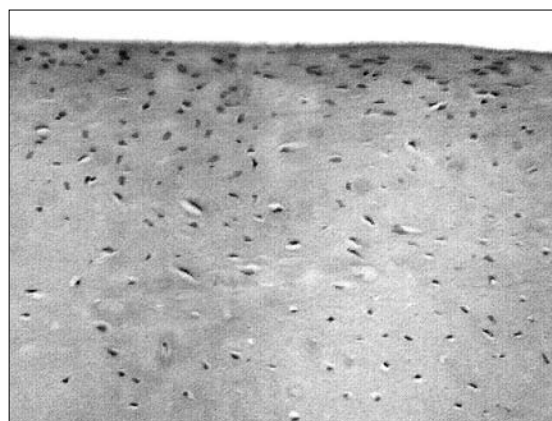


Рис. 6. Гистологическая картина покровного хряща практически здорового ребенка 8 лет, погибшего от автотравмы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Таблица 4. Количество и размер хондроцитов в суставном хряще детей, получавших и не получавших МФХ

Суставной хрящ	Количество хондроцитов в 1 мм ²			Размер хондроцитов, мкм		
	основная группа (n=10)	контрольная группа (n=10)	<i>p</i>	основная группа (n=10)	контрольная группа (n=10)	<i>p</i>
Поверхностный слой	404 ± 15,2	156 ± 13,6	<0,01	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,3	>0,10
Средний слой	271 ± 13,3	146 ± 12,4	<0,01	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,3	<0,10
Нижний слой	335 ± 17,1	153 ± 14,5	<0,01	1,3 ± 0,7	0,9 ± 0,5	<0,05

животных (уменьшение числа и сморщивание хондроцитов) начинается с его периферии. Однако, как в поверхностном, так и в двух других нижележащих слоях хряща коленного сустава, мы выявили только повышенное количество хондроцитов нормальных размеров (табл. 4), т.е. гиперпластический процесс, что согласуется с данными U. Schaad [7, 8].

Гиперпластическая реакция суставного хряща не является в данном случае строго репаративной, обычно направленной на закрытие и репарацию дефекта, которого в наших исследованиях мы не выявили. Поскольку мы сравнивали морфологию сустава детей, получавших и не получавших МФХ, эта реакция обусловлена, вероятно, некоторым (не токсическим) накоплением МФХ в суставном хряще и является своеобразным феноменом «отве-

та» на их присутствие. Очень важно, что эта реакция является обратимым процессом.

В зоне роста количество и размер хондроцитов в основной и контрольной группах достоверно не различались (табл. 5), что является еще одним подтверждением интактности эпифизарной пластинки в процессе лечения МФХ и объясняет отсутствие задержки роста у этих детей.

Таким образом, и клинические данные (длительный катамнез, годовая скорость роста), и морфологические исследования свидетельствуют об отсутствии у МФХ повреждающего воздействия на хрящевую ткань, как клинически явного, так и латентного.

В связи с этим можно говорить о своеобразной и самостоятельной форме ХА в педиатрической

Таблица 5. Общее количество и размер хондроцитов в зоне роста у детей, получавших и не получавших МФХ

Количество хондроцитов в 1 мм ²			Размер хондроцитов, мкм		
основная группа	контрольная группа	<i>p</i>	основная группа	контрольная группа	<i>p</i>
479 ± 29	507 ± 33	>0,05	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,5	>0,05

Таблица 6. Сравнительная характеристика клинической и экспериментальной ХА при применении МФХ

Сравниваемый показатель	Экспериментальная ХА	Клиническая ХА
Исходный фон	а) здоровые животные; б) зависит от породы животных	а) больные дети; б) отягощенный аллергологический и артрологический анамнез; в) зависит от вида заболевания и тяжести состояния
Возраст	Неполовозрелые животные	Дети только пубертатного возраста
Дозы ФХ	Токсические и субтоксические	Терапевтические и профилактические
Препарат ФХ	Мало зависит	Зависит от препарата (наблюдается при применении ПФЛ)
Поражаемые суставы	Опорные	Только синовиального типа (как опорные, так и не опорные)
Форма ХА	Артритическая	а) артритическая; б) артралгическая
Механизм развития ХА	Острое токсическое повреждение хряща и синовиальной оболочки	а) острая манифестная иммунологическая цитокин-зависимая реакция синовиальной оболочки как следствие индивидуальной непереносимости МФХ; б) бессимптомная гиперпластическая реакция суставного хряща и подострый инapparантный синовит, которые обусловлены незначительным накоплением и химическим воздействием МФХ
Течение ХА	Инвалидизирующая артропатия с задержкой роста	а) полное обратное развитие ХА; б) нарушение роста отсутствует

практике, которая совпадает с экспериментальной только по внешним проявлениям, но отличается от нее целым рядом существенных особенностей (табл. 6), главная из которых – отсутствие повреждения хряща.

Фтор как маркер МФХ и возможная причина их непереносимости

Как и другие исследователи [9-11], мы задавались вопросом: какое специфическое соединение или компонент молекулы МФХ ответственен за своеобразие НЯ при использовании этих препаратов? В итоге был сделан вывод, что поскольку нефторированные хинолоны, хотя и вызвали артропатию в эксперименте, тем не менее в клинике при широком использовании налидиксовой кислоты с 1970 г., в том числе и у детей раннего возраста [12], она никогда не наблюдалась, то именно введение фтора в молекулу хинолонов и усилило их артротоксический эффект с появлением клинической картины поражения. На эту мысль нас натолкнуло полное совпадение фармакокинетики природных фторидов и МФХ, а также сходство клинической картины острой и хронической интоксикации природными фторидами и НЯ при использовании МФХ [13–17].

Острое отравление фторидами. Начальная симптоматика связана с местным действием фторидов на слизистую оболочку ЖКТ: саливация, боль в животе, тошнота, рвота, диарея (угнетение активности липаз фтором).

Системные проявления протекают достаточно тяжело и обусловлены кальций- и магний-связывающей способностью фтора и этих катионов: у пациентов отмечается повышенная раздражительность, клонические и тонические судороги, миалгии.

Хроническая интоксикация фторидами. Проявляется она, прежде всего, поражением скелета (тяжелые инвалидизирующие артропатии) и зубной эмали.

Было сделано предположение о возможности использовать фтор в качестве биохимического маркера и (определив его содержание в структурах сустава) ответить на вопрос: накапливаются или нет МФХ в хрящевой ткани, являясь тем самым причиной его повреждения?

Относительно возможности присутствия МФХ в хряще существуют противоречивые мнения. В исследовании G. Schluter [18] в поврежденном хряще и синовиальной жидкости эксперименталь-

Таблица 7. Сравнительное суммарное содержание фторида в разных отделах правого коленного сустава детей, получавших (основная группа) и не получавших (контрольная группа) МФХ

Группы детей	Содержание фторида, мкг/г		
	губчатая кость	ростковая зона	суставной хрящ
Контрольная (n = 10)	1485±133	1691±161	1289±77
Основная (n = 10)	1572±162	1864±225	1948±113

Таблица 8. Содержание активного вещества, фторида и фтора в стандартных таблетках и молекулах ЦФЛ, ОФЛ и ПФЛ

Показатель	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ
Масса таблетки, мг	250	200	400
Содержание активного вещества в таблетке, мг	26,9	12,4	57,4
Содержание фторида в таблетке, мкг	95	40	200

ных животных (крысы) не было обнаружено преципитатов ЦФЛ, его метаболитов или его комплексов. Однако R. Stahlmann [19] полагает, что МФХ могут накапливаться в хряще в больших количествах, чем и объясняется их хондротоксичность.

Кроме того, нельзя ли объяснить разную частоту НЯ, в частности ХА, при применении ФХ разным содержанием фтора в этих препаратах?

Результаты исследований содержания фторида в разных отделах коленного сустава у детей в двух группах сравнения представлены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, сопоставление содержания фторида в губчатой кости и ростковой зоне в двух группах не выявило достоверных различий.

Сравнение показателей содержания фторида в суставном хряще в основной и контрольной группах показало не случайный характер различий ($p < 0,01$).

Таким образом, у пациентов, длительно (иногда до 1 года) получавших ЦФЛ, происходит накопление некоторого количества фторида только в суставном хряще. У данных пациентов при жизни не наблюдалось проявлений ХА. Этот феномен можно было бы назвать бессимптомным (латентным) медикаментозным флюорозом. Несмотря на подтверждение тропности ФХ к хрящевой ткани, воздействие имело избирательный характер, ограниченный пределами суставного хряща, не затрагивая (как в эксперименте) ростковой зоны.

Эти данные свидетельствуют о том, что основной путь проникновения МФХ в покровный хрящ – трансинновальный (поскольку содержание фторида в субхондральной кости в двух группах не различалось), что существенно ограничивает поступление МФХ в суставной хрящ.

Обращает на себя внимание параллелизм между

электрохимическими данными по фториду, с одной стороны, и клинко-морфологическими исследованиями с другой, что свидетельствует о правильности выбора фторида в качестве маркера МФХ. В зоне роста МФХ не накапливаются, и гистологически она остается интактной, что нашло отражение в результатах по исследованию линейного роста у детей. В суставном хряще кумулируется некоторое безопасное количество МФХ, и хрящ отвечает гиперпластической реакцией – так называемый «феномен возмущения». Эту гиперпластическую реакцию можно было бы назвать кумулятивной («накопительный эффект») и химической по механизму развития, бессимптомной из-за отсутствия у этих больных проявлений ХА и доброкачественной, имея в виду возможность ее полной обратимости (см. выше).

Инаппарантный подострый синовит у ряда больных в наших исследованиях, как и бессимптомная реакция суставного хряща, также имеют, по нашему мнению, накопительную основу: синовиоциты кумулируют некоторое количество МФХ и реагируют на их присутствие неспецифической реакцией.

Напомним, что, по данным нашего исследования, ХА не отмечалась у детей раннего возраста, встречаясь только в пубертате. Это согласуется с данными В.А. Родина [20] о возраст-зависимой чувствительности детей к фторидам, которая является наиболее низкой у грудных детей и резко повышается в пубертатном возрасте.

Имеется еще одно важное клинко-химическое соответствие. Введение фтора в молекулу хинолонов было необходимо для усиления их антибактериальной активности. Содержание в стандартной таблетке ПФЛ фтора и активного вещества

в 5 раз больше, чем в ОФЛ и в 2 раза больше, чем в стандартной таблетке ЦФЛ (табл. 8), на наш взгляд, объясняет более высокую, чем у других ФХ, антистафилококковую активность ПФЛ, а также большую частоту ХА при применении этого препарата.

Выводы

1. ХА возникает только у детей пубертатного возраста, достоверно чаще при использовании ПФЛ, чем ЦФЛ. ХА не возникает при использовании ОФЛ даже в близких к экспериментальным дозах.

2. Течение ХА, прослеженное в длительном анамнезе, носит благоприятный характер. Симптоматика полностью разрешается в сроки от 2 дней до 4 месяцев в зависимости от формы ХА (артралгическая или артритическая) и корректности применения НПВС.

3. ФХ не оказывают сдерживающего влияния на линейный рост детей при сроках наблюдения до 5 лет.

4. Посмертное морфологическое исследование структур коленного сустава (покровный хрящ, зона роста, синовиальная оболочка) у больных, длительно получавших ФХ и не имевших при жизни проявлений ХА, не выявило у них скрытых повреждений суставного хряща, за исключением репаративной реакции, связанной с некоторым накоплением ФХ.

5. ХА у детей присущ целый ряд особенностей, делающих ее самостоятельным, отличным от эксперимента клиническим состоянием.

6. Проведенные исследования позволяют пересмотреть возражения экспертов на применение ФХ у детей, основанных на экспериментальных данных, и перейти от использования этих препаратов для «терапии спасения» к их широкому, но рациональному применению.

Литература

- Schmidt M., Hoffmann K. The use of quinolones in children – toxicological aspects. *Adv Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:251-5.
- Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина; 1975.
- Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002.
- Schaad U. Toxicity of quinolones in pediatric patients. *Adv Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:236-65.
- Schaad U. Use of quinolones in pediatrics. *Drugs* 1993; 45:37-41.
- Stahlmann R., Foster C., Sickel D. Quinolones in children: are concerns over arthropathy justified? *Drug Safety* 1993; 6:397-403.
- Schaad U. Use of the new quinolones in pediatrics. *Isr J Med Sci* 1994; 30:463-9.
- Schaad U. Use of the quinolones in pediatrics. In: *The Quinolones*. Adriole V.T., ed., London; New York: Academic press; 1998.
- Dellamonica P., Dunais B. Tolerability of fluoroquinolones. Focus on pefloxacin. *Clin Drug Invest* 1996; 11:36-42.
- Wilson A.P.R., Gruneberg R. Safety and pediatric use. In: *Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience*. Oxford: Maxim Medical; 1997.
- Wilcox M. A question of toxicity: antimicrobial development – the Libra approach. *J Antimicrob Chemother* 1999; 3:6-16.
- Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии - за и против. *Педиатрия* 1996; 2:76-84.
- Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Новосибирск: Наука; 1981.
- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина; 1991.
- Goodman L., Gilman A. Fluoride. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan Publishing Company; 1985.
- Whitford G. Acute and chronic fluoride toxicity. *J Dent Res* 1992; 71:1538-40.
- Dequeker I., Declereck K. Fluor in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years clinical research. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 27:2228-34.
- Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. In: *1th Internat. Ciprofloxacin Workshop*. Excerpta Medica; 1986; 61-7.
- Stahlmann R., Lode H. Safety overview (toxicity, adverse effects and drug interactions). In: *The Quinolones*. Adriole V.T., ed. London; New York: Academic Press; 1998.
- Родин В.А., Фролова Г.И., Пинелис Т.П. Геохимическая характеристика Читинской области по содержанию фтора в почвенной воде. *Труды Читинского государственного медицинского института*. 1990; 133-4.