

# Аллергия и инфекция. Проблема выбора антибактериальной терапии у детей с аллергическими заболеваниями

**В.А. Ревякина**

В статье рассмотрены вопросы взаимосвязи аллергии и инфекции. Выявление инфекционных агентов при аллергических заболеваниях и назначение этиотропной терапии существенно увеличивают эффективность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** аллергия, инфекция, дети, антибиотики, азитромицин (Сумамед).

## Актуальность проблемы

Аллергия и инфекция – две всесторонне обсуждаемые проблемы последнего времени [1–4]. Рост числа аллергических и инфекционных заболеваний, особенно острых респираторных вирусных инфекций у детей, – неоспоримый факт. Об этом свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований и данные медицинской статистики. Взаимосвязь аллергии и инфекции вызывает постоянный интерес специалистов. Эта проблема приобрела особую медико-социальную значимость. Установлено, что многие бактериальные и вирусные возбудители могут выступать в качестве триггеров таких аллергических заболеваний (АЗ), как бронхиальная астма (БА), атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР). В большинстве случаев обострения АЗ ассоциированы с **респираторными вирусами** (вирусы гриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, коронавирусы, энтеровирусы), **бактериями** (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*), **атипичными возбудителями** (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*).

Эти и другие бактериальные возбудители могут вызывать развитие инфекционных осложнений и приводить к персистенции клинических симптомов, частым обострениям и прогрессированию болезни. Инфекционные агенты запускают каскад иммунологических реакций, усиливая и поддерживая патологический процесс на слизистых оболочках и коже. Так, например, наиболее частыми инфекционными осложнениями АД у детей является пиодермия в виде импетиго, фурункулов, фолликулитов, остеофолликулитов, “заед”, абсцессов, везикулопустулеза, требующих назначения местной и системной антибактериальной терапии [5]. При АР инфекционные возбудители могут инфици-

ровать слизистые оболочки носовых ходов и/или околоносовых пазух и приводить к развитию риносинусита. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается верхнечелюстная пазуха с развитием гайморита. Сравнительно редко поражаются решетчатая (этмоидит), лобная (фронтит) и клиновидная (сфеноидит) пазухи. У некоторых больных АР, осложненным бактериальной инфекцией, в воспалительный процесс могут быть вовлечены все пазухи. В таких случаях развивается пансинусит. Клиническая симптоматика при воспалении околоносовых пазух характеризуется головными болями, затрудненным носовым дыханием, патологическими выделениями из носа и носоглотки, расстройством обоняния. Развитие инфекционного процесса в верхних отделах дыхательных путей связано с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, при этом в пазухах наиболее часто обнаруживаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Реже высеваются грамотрицательные и грамположительные палочки, грибковая флора. Роль атипичных возбудителей (*C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) в этиологии инфекционного риносинусита у детей с АР окончательно не установлена.

Рецидивирующие инфекции являются серьезной проблемой и для детей с БА. В результате проведенного В.А. Булгаковой и соавт. комплексного вирусно-бактериологического исследования была обнаружена высокая инфицированность детей с атопической БА вирусными и бактериальными респираторными возбудителями. В период обострения и при тяжелом течении БА наблюдались высокие титры антител к хламидийной и микоплазменной инфекции [6]. Наличие пациентов с БА, серопозитивных к возбудителям *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, может свидетельствовать о латентном персистировании этих возбудителей и их длительном воздействии на иммунную систему с формированием вторичной иммуносупрессии. Всё это приводит к утяжелению хронического воспалительного процесса в бронхах и повышает склонность больных БА к

**Вера Афанасьевна Ревякина** – профессор, зав. отделением аллергологии клиники НИИ питания РАМН.

частым респираторным инфекциям. Получены доказательства участия *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в развитии обострений БА, а также значительного влияния на клиническую картину и характер течения болезни в случае их персистенции. Установлено, что у детей с частыми обострениями БА уровень антител IgA к *S. pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями. При этом значимых различий по частоте выявления *S. pneumoniae* в периоды обострений и ремиссий не выявлено [7–9]. Доказательством влияния *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* на течение БА служит положительный эффект от приема макролидов. По данным наших многолетних клинических наблюдений, у детей с atopической БА, имеющих длительный (затяжной) сухой кашель, резистентный к базисной (противовоспалительной) терапии, нередко выявляется инфицированность атипичными возбудителями.

Таким образом, аллергическая настроенность, неблагоприятный аллергологический анамнез требуют более тщательного и взвешенного подхода к выбору антибактериального препарата, так как инфекционные осложнения в этих ситуациях часто носят тяжелый характер, усиливают клинические симптомы или способствуют возникновению новых, имеют склонность к рецидивированию, торпидны к проводимой традиционной терапии  $\beta$ -лактамами антибиотиками. Развитию инфекционных осложнений у детей с АЗ способствуют особенности их иммунной системы, комплекс генетических, патофизиологических, анатомических и различных неблагоприятных факторов внешней среды. Следует отметить, что инфекционные осложнения создают существенные сложности в диагностике и терапии АЗ.

Ряд инфекционных возбудителей, согласно современным данным, могут участвовать в механизмах развития АЗ. Так, например, *S. aureus* может выступать не только в качестве триггера инфекционного процесса при АД, но и в качестве аллергена. Этот микроорганизм присутствует в пораженных и непораженных участках кожи больных АД. Он способен секретировать 7 серологических типов экзотоксинов: энтеротоксины А (SEA), В (SEB), С (SEC), D (SED), Е (SEE), эксфолиатин и TSST-1 (токсин-1 синдрома токсического шока), которые обладают свойствами суперантигенов и вызывают поликлональную активацию Т-лимфоцитов. Это, в свою очередь, приводит к высокой продукции цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-12, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )). Суперантигены посредством сложного каскада иммунных реакций могут индуцировать выработку В-лимфоцитами антител IgE-класса, играющих важную роль в механизмах развития АД [10, 11].

Таким образом, роль инфекционных агентов при АЗ многогранна. С одной стороны, они могут выступать в качестве провоцирующих “пусковых” факторов и триггеров, способствовать развитию инфекционных осложнений, а с другой – участвовать в патогенезе АЗ.

Взаимодействие аллергии и инфекции и развитие инфекционных осложнений у больных АЗ диктуют необходимость назначения антибактериальной терапии. Примени-

тельно к больным АЗ это означает выбор антибиотика с оптимальными фармакодинамическими/фармакокинетическими характеристиками в соответствии с клинической картиной болезни и отсутствием аллергической реакции на препарат. Проблема выбора антибиотиков у детей с АЗ является не простой задачей. Чаще всего это связано с переносимостью антибиотиков и возникновением аллергических реакций при их приеме. Очень часто выбор препарата при острых процессах проводится эмпирически, без учета данных о преобладании тех или иных возбудителей.

В большинстве случаев у детей с АЗ побочные реакции возникают на антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины I и II поколения, сульфаниламидные средства. Поэтому препаратами первого выбора в терапии инфекционных осложнений при БА и аллергическом риносинусите являются современные макролиды, такие как азитромицин. Азитромицин оказывает бактериостатическое действие, может действовать бактерицидно в высоких концентрациях на *S. pneumoniae* и обладает неантимикробным эффектом.

Следует отметить, что в детской аллергологической практике наиболее часто назначаемым антибактериальным препаратом, особенно при БА, ассоциируемой с инфекцией, является азитромицин (Сумамед), который обладает также противовоспалительным эффектом. Кроме того, установлена способность препарата уменьшать обструкцию бронхов, которая часто отмечается у детей с БА на фоне респираторной инфекции. Выбор азитромицина при БА и других АЗ у детей связан с его влиянием на иммунную систему и высокой частотой аллергических реакций на  $\beta$ -лактамы.

Азитромицин проявляет активность в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей. При этом он максимально активен в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а также *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Отличительным свойством азитромицина является более выраженное действие против микоплазменной инфекции.

Резистентность к макролидам в России остается предельно низкой. Так, число штаммов *H. influenzae*, резистентных к азитромицину, составляет всего 1,5%. Высокие концентрации в тканях (в 5–10–100 раз превышающие концентрации в плазме крови), длительный период полувыведения (до 72 ч), удобный режим дозирования, короткие курсы лечения, сохранение лечебного эффекта в течение 5–7 дней после отмены являются особенностями этого антибиотика.

К преимуществам фармакокинетики азитромицина относится низкий уровень связывания с белками плазмы (7–51%), что позволяет препарату быстрее перемещаться из сосудистого русла в ткани. Высокая липофильность азитромицина также способствует его хорошему проникновению в ткани и накоплению в них, о чем свидетельствует большой объем распределения – 31,1 л/кг. Всё это ведет к тому, что концентрации азитромицина в тканях (на-

пример, в миндалинах, аденоидах, экссудате среднего уха, бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов и жидкости, выстилающей эпителий альвеол) в десятки и сотни раз превышают сывороточные и поддерживаются на высоком уровне в течение 5–7 дней после отмены препарата. Азитромицин хорошо проникает внутрь клеток (включая эпителиоциты, макрофаги, фибробласты и др.) и создает длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, до 1200 раз превышающие концентрацию в крови. Наибольшее накопление отмечается в фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагов). Фагоциты, насыщенные азитромицином, транспортируют препарат в очаг инфекционного воспаления, мигрируя под влиянием секреторируемых бактериями хемотаксических факторов и создавая в очаге концентрацию антибиотика выше, чем в здоровых тканях, причем концентрация препарата в зоне воспаления коррелирует с выраженностью воспалительного отека. Высвобождение из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов происходит в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов. Такая направленная доставка антибиотика позволяет создавать максимальные концентрации в очагах инфекции и минимальные – в здоровых тканях.

Все макролиды относятся к наименее токсичным антибиотикам [12]. Азитромицин (Сумамед) демонстрирует еще более высокий профиль безопасности, так как имеет низкий уровень метаболизма в печени, что означает минимальную возможность межлекарственных взаимодействий и лекарственных поражений печени. Более 50% препарата выводится в неизменном виде с желчью, а почечная экскреция не превышает 6%. Общая частота развития побочных эффектов азитромицина у детей – примерно 9% (соответствующий показатель для кларитромицина – 16%, для эритромицина – 30–40%). В большинстве случаев отмечаются умеренно выраженные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, рвота, диарея и др.), которые, как правило, не требуют отмены препарата. Аллергические реакции (преимущественно кожные высыпания) наблюдались менее чем у 1% пациентов [13–16]. При этом нежелательные реакции в абсолютном большинстве случаев были незначительными и не требовали отмены препарата. Лишь в 0,9% случаев из-за выраженности побочных эффектов терапию пришлось отменить. В отличие от азитромицина представители 14-членных макролидов оказывают значимое воздействие на мотилиновые рецепторы, а это ведет к значительно более выраженным нежелательным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта.

Азитромицин обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Он способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибировать синтез провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и усиливать выделение противовоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов [15]. Азитромицин стиму-

лирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза, влияет на диапедез лейкоцитов в очаг инфекции, уменьшает трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов [16, 17]. Клинически это сопровождается усилением мукоцилиарного клиренса, снижением секреции бокаловидными клетками, уменьшением бронхиальной обструкции. Препарат вызывает дегрануляцию нейтрофилов и стимулирует потребление кислорода, необходимое для осуществления функции макрофагов [18–22].

При оценке эффективности лечения макролидами при БА и риносинуситах некоторые исследователи обращают внимание на воздействие этих препаратов на эозинофилы, на способность макролидов стимулировать развитие апоптоза этих клеток, уменьшать продукцию ими хемокинов и адгезивных молекул. Макролиды могут модифицировать секреторную активность слизистой оболочки бронхов.

Таким образом, вопросы взаимодействия рецидивирующей инфекции и аллергии остаются областью интенсивного изучения. С этим связаны в первую очередь профилактика и адекватная терапия. Поэтому алгоритм выбора антибактериального препарата при АЗ имеет важное клиническое значение. Несмотря на то что частота использования пенициллинов и защищенных пенициллинов у детей с БА и аллергическим риносинуситом за последние годы существенно снизилась, проблема назначения антибактериальных препаратов при рецидивирующих инфекциях остается недостаточно изученной.

В связи с изложенным в НИИ питания РАМН было проведено исследование, в рамках которого изучали эффективность терапии азитромицином у детей с БА.

**Целью исследования** явилась оценка эффективности Сумамеда у детей с БА и персистирующей инфекцией.

## Материал и методы

Проведено комплексное клинко-иммунологическое обследование детей с установленным диагнозом БА (атопическая форма), имеющих на момент обследования длительный сухой кашель, резистентный к противоастматической терапии.

Материалом для исследования послужили аспират из верхних дыхательных путей и сыворотка крови для выявления *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. У всех больных БА в эпителиальных клетках носоглотки определялись антигены атипичных возбудителей иммуноцитологическим методом люминесцирующих антител, а в сыворотке крови – специфические антитела классов IgG, IgM, IgA методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Метод ИФА основан на определении комплекса антиген–антитело за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки с последующей ее идентификацией с помощью соответствующего субстрата, изменяющего свою окраску.

Анализ полученных данных осуществлялся следующим образом: обнаружение антител IgM в любом случае трактовалось как острая активная инфекция; выявление антител

Клиническая характеристика обследованных детей

| Параметры                                             | Основная группа (n = 27) | Группа сравнения (n = 15) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Атопия в семье, абс. (%)                              | 21 (81,5)                | 11 (73,3)                 |
| Пол: мальчики/девочки                                 | 15/12                    | 8/7                       |
| Средняя длительность болезни, годы                    | 3,6 ± 2,3                | 4,1 ± 1,9                 |
| Наличие кашля у ребенка, %                            | 100,0                    | Нет                       |
| Наличие кашля у членов семьи, %                       | 88,9                     | Нет                       |
| Прием медикаментов на момент обследования (абс. (%)): |                          |                           |
| кромоны                                               | 5 (18,5)                 | 11 (73,3)                 |
| ингаляционные ГКС                                     | 17 (62,9)                | 4 (26,7)                  |
| пульмикорт + беродуал                                 | 5 (18,5)                 | –                         |

Обозначения: ГКС – глюкокортикостероиды.

IgA или IgA + IgG в сочетании с наличием антигена свидетельствовало в пользу длительно текущей инфекции; наличие антител IgG при отсутствии антигена расценивалось как перенесенная ранее инфекция.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 6 с расчетом средней арифметической величины  $M$  и ошибки репрезентативности средней величины  $m$  ( $M \pm m$ ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Под наблюдением находилось 27 детей в возрасте от 5 до 12 лет с atopической БА, имеющих сухой кашель. У подавляющего большинства больных наблюдалось среднетяжелое течение БА. Сухой (затяжной) кашель, торпидный к противоастматической терапии, вызывал чрезвычайную тревогу у родителей и членов семьи больного ребенка. Контрольную группу составили 15 детей аналогичного возраста с atopической БА без кашля.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Из анамнеза известно, что средняя продолжительность болезни у детей основной и контрольной групп составляла  $3,6 \pm 2,3$  и  $4,1 \pm 1,9$  года соответственно. Кашель отмечался не только у детей, но и у одного и/или обоих родителей и/или близких родственников. Это послужило поводом для обследования детей на атипичные возбудители.

При оценке специфического иммунного ответа к исследуемым показателям в основной группе детей была выявлена острая хламидийная инфекция в 5 случаях (18,5%) и острая микоплазменная инфекция – в 7 (25,9%). У 9 детей (33,3%) обнаружены высокие титры антител IgA + IgG к *M. pneumoniae*, а у 6 (22,2%) – высокие титры антител IgG к микоплазменной инфекции. В группе сравнения лишь у 2 детей (13,3%) выявлены высокие титры антител IgG к *M. pneumoniae*.

Такие факторы, как наличие кашля (не только у ребенка, но и у некоторых членов семьи), высокие титры антител IgM и IgA + IgG к хламидийной и микоплазменной инфекции, от-

сутствие эффекта от проводимой противоастматической терапии у детей с atopической БА, послужили показанием для назначения антибактериальной терапии. Больным основной группы был назначен Сумамед в дозе 5–10 мг/кг массы тела в течение 3–5 дней.

Результаты лечения оценивали на основании динамики клинических симптомов, данных серологического обследования и показателей функции внешнего дыхания. У 88,9% больных, получавших азитромицин, кашель купировался к концу лечения. При повторном серологическом обследовании антитела класса IgM к хламидийной и микоплазменной инфекции у детей не были обнаружены. При анализе динамики объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковой скорости выдоха отмечался прирост этих показателей на 20–25%. Аллергических реакций и других нежелательных явлений не отмечалось ни в одном случае.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что терапия Сумамедом способствует купированию сухого кашля у детей с atopической БА, инфицированных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, и свидетельствуют об эффективности включения препарата в комплексную терапию atopической БА. Полученные данные базируются на небольшом клиническом материале, что диктует необходимость дальнейших исследований.

## Заключение

Таким образом, Сумамед (азитромицин) – это антибиотик, характеризующийся не только широким спектром антимикробного действия, способностью создавать максимальные концентрации в очаге инфекции, сниженной индукцией лекарственной устойчивости микроорганизмов, но и воздействием на иммунные процессы и течение воспалительных реакций в организме больного. Все эти особенности комплексного воздействия азитромицина определяют широкую область его клинического применения. Высокая эффективность азитромицина при патологии верхних и нижних дыхательных путей сочетается с его низкой аллергогенностью. Поэтому при лечении инфекционных осложнений у детей с АЗ предпочтение отдается оригинальному азитромицину – Сумамеду из-за его высокой эффективности и безопасности.

Важно помнить, что антибиотики при АЗ необходимо назначать по **строгим показаниям**, с учетом особенностей клинических проявлений, инфицированности и с оценкой пользы/риска.

## Список литературы

1. Ревякина В.А. // Педиатрия. 2003. № 4. С. 47.
2. Лусс Л.В. // Consilium Medicum. 2002. № 4. С. 3.
3. Учайкин В.Ф. и др. Инфекционные болезни у детей. М., 2006.
4. Бартлетт Дж.Дж. Инфекция дыхательных путей. М.; СПб., 2000.
5. Маланичева Т.Г. Атопический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией. Казань, 2007.
6. Булгакова В.А. и др. // Аллергол. и иммунол. в педиатрии. 2011. № 2(25). С. 6.
7. Varshney A.K. et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2009. V. 56. № 1. P. 25.

8. Cosentini R. et al. // Pespир. Res. 2008. V. 9. P. 48.
9. Gencay M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1097.
10. Ревякина В.А. // Consilium Medicum. 2004. Т. 8. № 3. С. 176.
11. Тренева М.С. и др. // Рос. аллергол. журн. 2011. № 3. С. 37.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского и др. М., 2002.
13. Справочник по антимикробной терапии / Под ред. Л.С. Страчунского. Смоленск, 2006.
14. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, 1998.
15. Веселов А.В., Козлов Р.С. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006. Т. 8. № 1. С. 18.
16. Treadway G., Pontani D. // J. Antimicrob. Chemother. 1996. V. 7. Suppl. C. P. 143.
17. Zarogoulidis P. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. V. 68. № 5. P. 479.
18. Antibiotics and the Lung / Ed. by M. Cazzola et al. // Eur. Respir. Monograph. 2004. V. 9. № 28.
19. Tamaoki J. // Chest. 2004. V. 125. P. 41.
20. Culic O. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2001. V. 429. P. 209.
21. Pamham M.J. // Curr. Opin. Infect. Dis. 2005. V. 18. P. 125.
22. Culic O. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2002. V. 450. P. 277. ●



На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архив журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”, переводы на русский язык руководств и брошюр.

### Уважаемые коллеги!



Московским отделением Российского респираторного общества подготовлены русскоязычные переводы Доклада рабочей группы **GINA** (Global Initiative for Asthma) – **Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы** (пересмотр 2011 г.) и Доклада рабочей группы **GOLD** (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – **Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких** (пересмотр 2011 г.).

Переводы докладов выполнены под редакцией профессора А.С. Белевского и предназначены пульмонологам, аллергологам, терапевтам, врачам общей практики, руководителям органов здравоохранения.

БЕСПЛАТНО скачать русскоязычные переводы новых версий докладов вы можете с сайтов:

**GINA**

[http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Russian\\_2011.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Russian_2011.pdf)

**GOLD**

[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2011\\_Russian.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2011_Russian.pdf)