

Бронхиальная астма у детей: роль инфекции, вызванной внутриклеточными возбудителями, и принципы лечения

Н.А. Геппе, М.Д. Великорецкая, И.А. Дронов

Данные о роли респираторных инфекций в формировании **бронхиальной астмы** (БА) у детей противоречивы. Респираторные инфекции у детей поражают эпителий дыхательных путей, способствуют гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е, развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. Перенесенные в раннем возрасте тяжелые респираторные инфекции увеличивают риск развития БА в старшем возрасте. В качестве наиболее частых инфекционных агентов, провоцирующих возникновение обструктивного синдрома у детей раннего возраста и обострений БА, рассматриваются вирусы. Однако в последние годы отмечается заметное повышение роли других внутриклеточных возбудителей – **микоплазм и хламидий** [1].

В ряде исследований было показано, что серологические маркеры инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, выявлялись у 45–50% детей в дебюте БА, у 20–23% детей в периоде обострения БА и только у 5–7% детей во внеприступном периоде [2–3]. У детей с положительными маркерами инфекции *Chlamydia pneumoniae* обострения БА наблюдаются в несколько раз чаще [4].

В исследовании Королевой Е.Г. и др. [5] сравнивалось течение микоплазменной инфекции у детей с БА и в отсутствие этого заболевания. Удельный вес *M. pneumoniae* среди возбудителей острых респираторных инфекций у детей, болеющих БА, оказался в 6 раз выше (64,2 против 10,8%), а длительность эпизодов инфекции – в 1,5 раза больше (18,8 против 11,2 дня).

В связи с этим актуальной является разработка оптимальных режимов антибактериальной терапии у больных БА, направленной против данных возбудителей инфекции. Для педиатрической практики особое значение в лечении инфекций, вызванных внутриклеточными бактериями, имеют **макролиды**, поскольку другие активные в отношении данных возбудителей препараты имеют возрастные

ограничения: тетрациклины не рекомендованы для использования у детей до 8 лет, фторхинолоны – до 18 лет.

К достоинствам макролидов относятся [6]:

- высокая и стабильная эффективность в отношении внутриклеточных бактериальных возбудителей – хламидий, микоплазм, уреаплазм, кампилобактеров, легионелл;
- благоприятные фармакокинетические показатели – высокая биодоступность при пероральном приеме, создание высоких концентраций в тканях, способность проникать внутрь клеток, наличие постантибиотического эффекта;
- высокая безопасность – низкая токсичность, отсутствие выраженного влияния на нормальную кишечную микрофлору, крайне низкая аллергенность и отсутствие перекрестной аллергии с другими антибиотиками;
- наличие у ряда макролидов дополнительных положительных эффектов – антиоксидантного, противовоспалительного, иммуномодулирующего, прокинетического.

В Кокрановском систематическом обзоре было показано, что длительное назначение макролидов (более 4 нед) благоприятно влияет на клинические и лабораторные показатели у пациентов с БА. Однако небольшое число исследований, отвечающих критериям доказательной медицины, не позволяет пока определить роль макролидов в лечении БА [7].

Эффект макролидов при БА не ограничивается антибактериальным действием на триггерные возбудители, а включает также противовоспалительную и иммуномодулирующую активность. Среди всех макролидов эти неантибактериальные свойства в наибольшей степени выражены у эритромицина и рокситромицина. В частности, было установлено, что рокситромицин является ингибитором цитокинов, которые играют ключевую роль в формировании аллергического воспаления – интерлейкинов 3, 4 и 5, фактора некроза опухоли α [8].

Рокситромицин (Роксигексал) – полусинтетический 14-членный макролид, который более 20 лет с успехом используется в клинической практике. Рокситромицин по сравнению с эритромицином обладает более высокой кислотоустойчивостью, имеет улучшенные фармакокинетические параметры и антибактериальную активность. Механизм антибактериального действия рокситромицина

ММА им. И.М. Сеченова, кафедра детских болезней.
Наталья Анатольевна Геппе – профессор, зав. кафедрой.
Марина Дмитриевна Великорецкая – канд. мед. наук, доцент кафедры.
Иван Анатольевич Дронов – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

(как и других макролидов) обусловлен нарушением синтеза белка в бактериальной клетке вследствие связывания препарата с 50S-субъединицей рибосомы. Рокситромицин высокоактивен против *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Важно отметить, что при использовании рокситромицина нежелательные лекарственные реакции развиваются в 2–7 раз реже, чем при использовании других макролидов [6].

В международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было показано, что назначение рокситромицина в течение 6 нед у взрослых больных БА, у которых был повышен титр антител к *C. pneumoniae*, приводило к достоверному увеличению пиковой скорости выдоха, хотя через несколько месяцев после окончания лечения различия между группами нивелировались [9]. При длительном приеме рокситромицина у детей, страдающих БА, снижалась гиперреактивность бронхов [10].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что рокситромицин способен существенно снижать гиперсекрецию слизи в дыхательных путях [11, 12]. В присутствии рокситромицина усиливается апоптоз лимфоцитов, выделенных у пациентов с БА, обусловленной сенсibilизацией к аллергенам клеща *Dermatophagoides* [13].

Нами было проведено исследование, в котором оценивалась **роль инфекции, вызванной внутриклеточными возбудителями, при БА у детей раннего возраста и эффективность антибактериальной терапии макролидами**.

В исследование было включено 124 ребенка с БА и инфекцией, вызванной внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Ureaplasma urealyticum*). Возраст пациентов составлял от 6 мес до 5 лет: младше 2 лет было 22% детей, в возрасте от 2 до 4 лет – 53%, старше 4 лет – 25%; мальчиков было 68%.

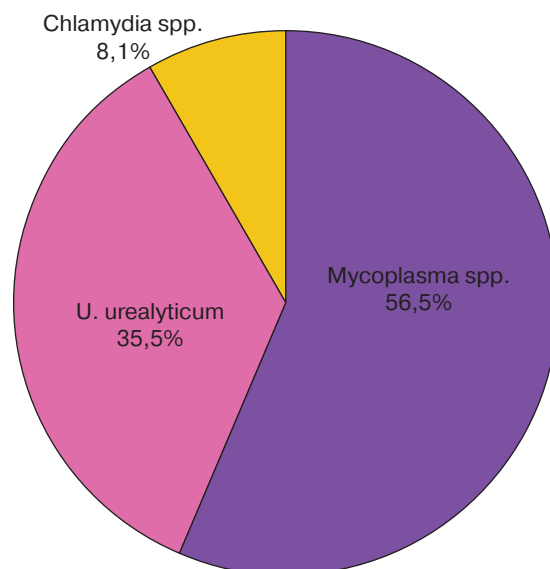
Практически у всех детей, помимо БА, отмечались и другие аллергические заболевания: атопический дерматит (у 74% больных), аллергический ринит (у 33%), кожные аллергические реакции (у 15%). Также у многих пациентов был отягощен семейный анамнез: у 27% детей аллергические заболевания имелись у матери, у 18% – у отца, а у 11% – у обоих родителей.

Изучение анамнеза заболевания показало, что более чем в 80% случаев приступ БА провоцировался острой респираторной инфекцией. Уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке был повышен у 82% детей.

Для **диагностики внутриклеточных инфекций** использовали следующие методы:

- реакция прямой или пассивной гемагглютинации с определением антител и антигенов;
- реакция иммунофлюоресценции;
- полимеразная цепная реакция.

Чаще всего (более чем в половине случаев) у пациентов выявлялись микоплазмы, реже – уреоплазмы, и еще реже – хламидии (рисунок). Среди микоплазм доминировали *M. pneumoniae*, реже встречались *M. hominis* и другие ви-



Частота выявления различных внутриклеточных возбудителей.

ды. При этом среди инфицированных микоплазмами детей в 57% случаев определялся только один вид бактерий, в 26% – два вида, в 11% – три вида и в 6% – все четыре вида.

Всем пациентам был проведен курс лечения антибиотиком из группы макролидов. Препараты применялись в стандартных возрастных дозировках, длительность лечения составляла не менее 21 дня. Предпочтение отдавали рокситромицину, который назначался у 67% детей, реже использовали азитромицин и спирамицин. При необходимости проводились повторные курсы лечения.

Наблюдение за детьми в динамике позволило выявить следующие клинические **особенности течения БА в сочетании с микоплазменной инфекцией**:

- длительный “коклюшеподобный” кашель без реприз;
- частые приступы удушья или бронхообструкции;
- затяжное течение приступа;
- медленная динамика клинко-лабораторных показателей;
- сохранение нормальной температуры тела при приступе;
- отсутствие токсикоза;
- недостаточная эффективность базисной терапии;
- улучшение состояния на фоне терапии макролидами.

После проведения курса терапии макролидами у детей с БА отмечалось сокращение числа обострений БА (у 81,6% пациентов), снижение тяжести (у 34,5%) и длительности (у 44,7%) приступов бронхообструкции или кашля, уменьшение частоты острых респираторных инфекций (у 51,1%), в том числе протекающих с бронхообструктивным синдромом.

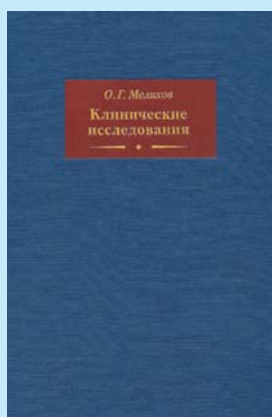
Таким образом, в настоящее время имеются как экспериментальные, так и клинические предпосылки для использования макролидов, прежде всего рокситромицина, в терапии БА при выявлении внутриклеточных бактерий. Необходимо проведение дальнейших исследований с це-

лю разработать оптимальные схемы терапии инфекций, вызванной внутриклеточными возбудителями, у детей с БА.

Список литературы

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (Российское респираторное общество). М., 2008.
2. Ou C.Y. et al. // Acta Paediatr. Taiwan. 2008. V. 49. № 1. P. 14.
3. Biscardi S. et al. // Clin. Infect. Dis. 2004. V. 38. № 10. P. 1341.
4. Cunningham A.F. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. № 2. P. 345.
5. Королева Е.Г. и др. // Пульмонология. 2002. Т. 5. С. 13.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Р. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, 1998.
7. Richeldi L. et al. Macrolides for chronic asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. № 3. CD002997.
8. Konno S. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 1994. V. 105. № 3. P. 308.
9. Black P.N. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. № 4. P. 536.
10. Shimizu T. et al. // Chest. 1994. V. 106. № 2. P. 458.
11. Kim D.Y. et al. // Pharmacology. 2004. V. 72. № 1. P. 6.
12. Ou X.M. et al. // Respirology. 2008. V. 13. № 1. P. 63.
13. Ogawa N. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2003. V. 474. № 2–3. P. 273.

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства. Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru