

Е.В. Середа, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Этиология и инновационные подходы в лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных болезней у детей

Контактная информация:

Середа Елена Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: sereda@nczd.ru

Статья поступила: 03.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлены современные данные об этиологии острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Особое внимание уделено антибиотикотерапии и значению пероральных антимикробных препаратов. Приведен обзор литературы о биологических, фармакокинетических и антимикробных свойствах препаратов группы макролидов и, в частности, азитромицина. Дана подробная характеристика свойств макролидного антибиотика азитромицина, приведена тактика его использования при заболеваниях органов дыхания у детей. В статье большое внимание уделено неантибактериальным свойствам азитромицина: противовоспалительному, иммуномодулирующему и мукорегулирующему действиям. В работе освещены новые свойства азитромицина, касающиеся структурной и функциональной защиты респираторного эпителия и способности препятствовать адгезии микроорганизмов респираторного тракта. Эти свойства препарата значительно расширяют область его применения. Обоснована целесообразность использования азитромицина при лечении внебольничных пневмоний, в том числе атипичных (микоплазменной и хламидийной этиологии), и у больных при обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Ключевые слова: дети, острые и хронические респираторные заболевания, пневмококк, гемофилус инфлюэнцы, азитромицин.

Болезни органов дыхания до настоящего времени занимают одно из первых мест в структуре детской заболеваемости и остаются актуальной проблемой педиатрии. Лидирующее место среди них отводится острым респираторным вирусным инфекциям, которые нередко осложняются бактериальной инфекцией. Установлено,

что дети, часто болеющие острой респираторной инфекцией, являются группой риска по развитию бактериальных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Одним из наиболее распространенных поражений нижних дыхательных путей являются бронхиты (острые, рецидивирующие и хронические), которые развиваются

Ye.V. Sereda, L.K. Katosova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Etiology and innovative approach to the treatment of acute and chronic infectious inflammatory diseases of bronchopulmonary system in children

The article presents modern data on etiology of acute and chronic inflammatory diseases of airways in children. Special attention is given to the treatment with oral antibiotics and to the meaning of these drugs. Authors give a literature review of biological, pharmacokinetic and anti-microbial activities of macrolides and particularly azithromycin. Detailed characteristics of effects of macrolide antibiotic azithromycin and tactics of its administration for the treatment of airways diseases in children are presented. The article describes non-antibacterial effects of azithromycin: anti-inflammatory, immunomodulatory and mucoregulatory ones. New activities of azithromycin are structural and functional defence of respiratory epithelium and ability to prevent adhesion of microorganisms. These properties of a drug widen the indications of its administration. The reasonability of its use for treatment of out-of-hospital pneumonias including atypical ones (mycoplasmal and chlamidia pneumonias) and in patients with exacerbations of chronic inflammatory bronchopulmonary diseases was shown.

Key words: children, acute and chronic respiratory diseases, pneumococcus, hemophilus influenza, azithromycin.

у 15–50% детей, чаще у часто болеющих [1, 2]. Частота заболеваний пневмонией, диагностика которой представляет определенные трудности для врачей, составляет 1–2 случая на 100 заболевших острой респираторной инфекцией (ОРИ) [3].

В последнее время наряду с высоким уровнем заболеваемости бронхитами и острой пневмонией отмечается увеличение хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний, нередко приводящих к инвалидизации детей и подростков и в конечном итоге — увеличению числа инвалидов среди взрослых больных. В связи с этим хронические воспалительные бронхолегочные заболевания у детей являются не только медицинской, но и социальной проблемой [4].

Совершенствование терапевтической тактики при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях остается одной из главных и далеко не решенных проблем. Антибиотикотерапия — важнейший компонент комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей. Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор представляют сложную задачу для врача. В настоящее время фармацевтическая промышленность располагает огромным арсеналом антибактериальных пероральных средств, которые находят широкое применение в детской практике в связи с наличием детских лекарственных форм в виде суспензий, сиропов, таблеток с соответствующей дозировкой. Оценивая парентеральный и пероральный пути введения антибиотиков, в ряде случаев у детей следует отдать предпочтение последнему, как наиболее щадящему, исключающему психотравмирующий эффект [5–7].

Трудно переоценить значение создания новых пролонгированных форм антибиотиков, позволяющих сократить кратность их введения, и при этом обладающих не только широким спектром действия, но и низкой токсичностью, что особенно важно для детей. Особого внимания заслуживает также внедрение в детскую практику «ступенчатого» метода лечения, сокращающего сроки парентерального введения антибиотиков до 1–3 дней. Этот метод заключается в переходе с парентерального введения на прием адекватного антибиотика перо-

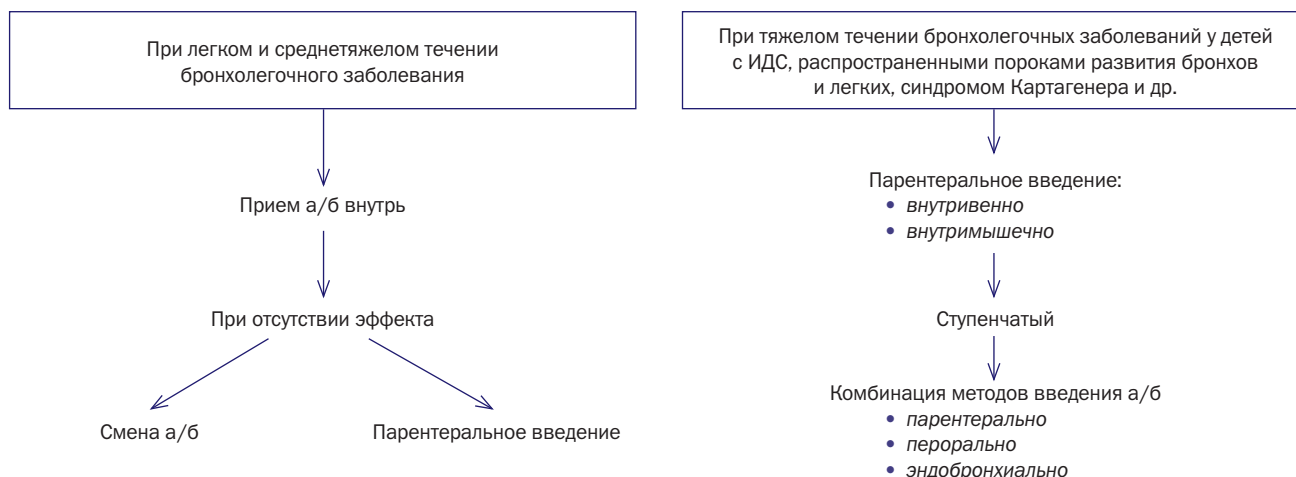
рально при наметившемся положительном клиническом эффекте.

Использование антибиотиков внутрь, особенно пролонгированных форм, значительно уменьшает риск распространения инфекционных заболеваний, снижает нагрузку на медицинский персонал и позволяет шире применять препараты не только в стационаре, но и поликлинических условиях. Однако, следует подчеркнуть, что пероральная антибактериальная терапия как стартовое лечение показана при легких и среднетяжелых формах заболеваний, в том числе неосложненных острых пневмониях и обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (рис. 1).

Этиология инфекционно-воспалительного процесса органов дыхания у детей имеет свои особенности и зависит от формы и тяжести заболевания, а также возраста ребенка. Все это необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антибиотиков. Наиболее частыми возбудителями пневмонии, особенно осложненных ее форм, в первые месяцы жизни ребенка являются *Staphylococcus aureus* (58%), бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. При внебольничных пневмониях у детей старшего возраста возбудителями является *S. pneumoniae* (35–60% и более) [3, 5]. При рецидивирующих бронхитах в микробном пейзаже преобладает *H. influenzae* (более чем у половины больных) и *S. pneumoniae* (у каждого третьего), реже обнаруживается *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (рис. 2).

Многолетний клинико-бактериологический мониторинг, проводимый в НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, позволил установить, что микробный спектр мокроты при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей в периоде обострения представлен в основном двумя пневмотропными микроорганизмами: *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. При этом *H. influenzae* является доминирующим причинным фактором инфекционного процесса, составляя 61–70% выделенной микрофлоры, из которых в 27% случаев она находится в ассоциации с пневмококком [6]. Пневмококк обнаруживается в 36% случаев, реже определяется участие в этиологии хронического вос-

Рис. 1. Выбор метода введения антибиотиков в зависимости от формы и тяжести заболевания



Примечание. а/б — антибиотик; ИДС — иммунодефицитные состояния.

Рис. 2. Этиология рецидивирующих бронхитов у детей

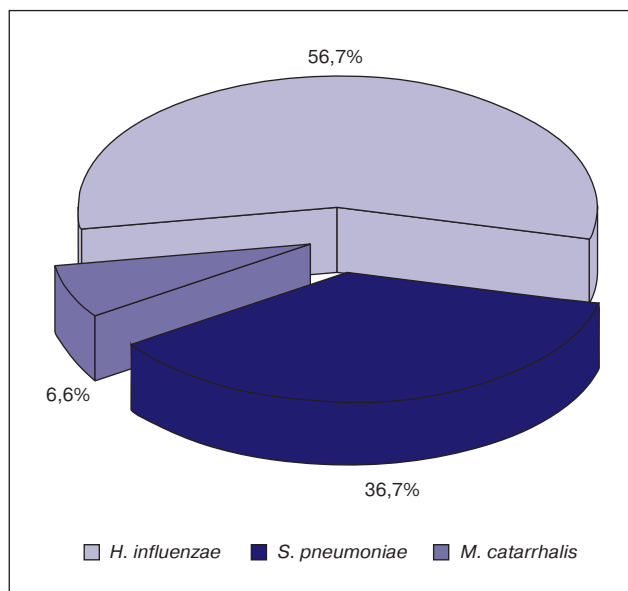
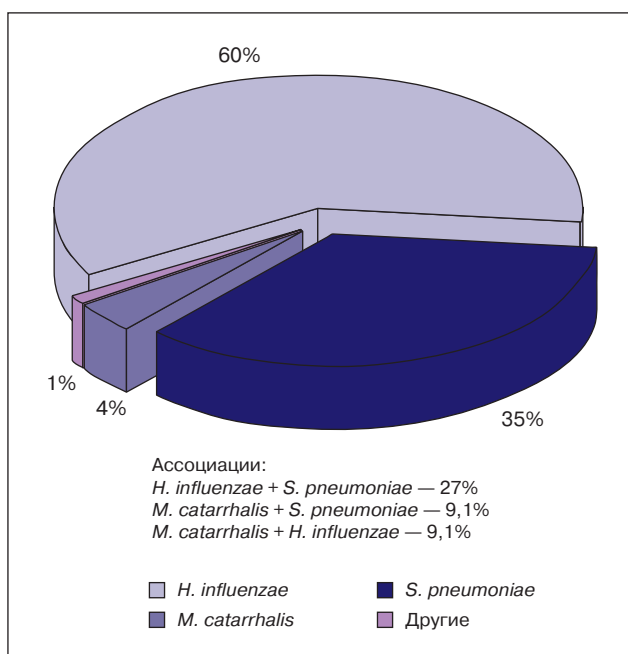


Рис. 3. Этиология хронических бронхолегочных заболеваний у детей



паления *M. catarrhalis* (4–10%), *Proteus mirabilis* (2,2%), *Klebsiella pneumoniae* (1,1%), *Streptococcus pyogenes* (1,1%), *S. aureus* (1,1%) (рис. 3) [2]. Параллельно проводимый мониторинг чувствительности основных пневмотропных бактерий позволил выявить, что при заболеваниях органов дыхания у детей *S. pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к пенициллину, препаратам аминопенициллинового ряда, макролидам. Вместе с тем, отмечается природная резистентность к аминогликозидам, что соответствует результатам многоцентрового исследования антибиотикорезистентности, выполненного в России [7–9].

Более 90% штаммов *H. influenzae*, выделенных в России, чувствительны к ампициллину и амоксициллину, 100% — к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам [10]. Азитромицин является единственным макролидом с высокой активностью против гемофильной палочки. Для сравнения, минимальные подавляющие концентрации кларитромицина в 4–8 раз выше, чем у азитромицина, притом что другие макролиды не обладают клинически значимой активностью против *H. influenzae*. Почти все штаммы *H. influenzae* характеризуются природной резистентностью к таким антибиотикам, как оксациллин, олеандомицин, линкомицин, что подтверждает нецелесообразность их применения при гемофильной этиологии воспалительного процесса.

Большинство (90%) штаммов *M. catarrhalis* продуцирует бета-лактамазу, следовательно, резистентны к пенициллину и аминопенициллинам. Вместе с тем, микроорганизм чувствителен к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллину/клавуланату), макролидам (азитромицину), цефалоспорином II и III поколений [6]. В последние годы отмечается рост распространенности заболеваний органов дыхания у детей и взрослых, вызванных атипичными внутриклеточными микроорганизмами: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Изучение атипичных возбудителей у детей с частыми респираторными заболеваниями (6–8 эпизодов в год) позволило установить высокую (54%) частоту инфекции, вызванную *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [9]. Доказана этиологическая роль атипичных возбудителей в развитии ларинготрахеитов, острых бронхитов, других острых респираторных заболеваний у детей и взрослых. Частота выделения *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* колеблется от 10 до 25–50%, особенно в период эпидемических вспышек [11]. Атипичные возбудители определяются также при рецидивирующем бронхите (*C. pneumoniae* — 7–31%, *M. pneumoniae* — 15–20%), пневмониях (соответственно, 7–24 и 24–50%) и обострениях хронических бронхитов (*C. pneumoniae* — 30–50%) [9, 11–13].

Отмечаемый разброс этиологической значимости атипичной флоры можно объяснить сложностью выявления этих возбудителей и, по-видимому, не всегда правильной трактовкой врачами полученных результатов исследования. При выборе адекватной антибиотикотерапии следует ориентироваться на региональные данные о резистентности пневмотропных микроорганизмов. Результаты проведенных в 1999–2009 гг. многоцентровых исследований антибиотикорезистентности (ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III) указывают на сохранение высокой чувствительности основных пневмотропных бактерий к пенициллину, аминопенициллинам, макролидам (пневмококк) и аминопенициллинам (гемофильная палочка). Выявлен высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу (39–41%) и тетрациклину (25–30%) [8].

Приведенные выше данные по этиологии бронхолегочного воспаления и чувствительности к антибиотикам основных пневмотропных бактерий, а также распространенности атипичных внутриклеточных возбудителей инфекций

при острых и хронических болезнях органов дыхания у детей, обосновывают применение новых макролидов, одним из которых является азитромицин (Сумамед). Внедрение препарата в лечебную практику позволило расширить возможности применения пероральных антибактериальных препаратов, что способствует снижению необходимости парентеральных методов введения антибиотиков. Кроме того, макролиды считаются одной из самых безопасных групп антибиотиков. Новые макролиды, по сравнению с эритромицином, обладают лучшими органолептическими и фармакокинетическими свойствами, большей биодоступностью, длительным периодом полувыведения при лучшей переносимости, что позволяет сократить число приемов препарата в сутки до одного раза (у азитромицина) и повысить терапевтическую эффективность.

Макролидные антибиотики являются препаратами выбора при атипичных пневмониях, вызванных внутриклеточными возбудителями (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), *M. catarrhalis*, а также внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, особенно у детей с аллергическими проявлениями и повышенной чувствительностью к пенициллиновым препаратам [3, 5–8].

Азитромицин (Сумамед) — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, отличающийся от других макролидов своей структурой (относится к 15-членным макролидам, в лактонном кольце которых имеется дополнительный атом азота), фармакологическими свойствами и длительностью периода полувыведения. Уникальные свойства препарата позволили выделить его в новую группу антибиотиков — азалиды. Стабильность в кислой среде, абсолютная биодоступность, целенаправленный транспорт в очаг инфекции, длительный период полувыведения обеспечивают его высокую эффективность при коротком курсе применения (3–5 дней) с кратностью введения один раз в сутки. Спектр действия этого пролонгированного антибиотика значительно шире других макролидов.

Формы выпуска азитромицина:

- суспензии 100 мг/5 мл со шприцом-дозатором — детям до трех лет;
- суспензии форте 200 мг/5 мл — детям от 3 до 14 лет;
- таблетки 125 мг — детям от 14 до 16 лет;
- таблетки 250 мг — взрослым.

При 5-суточном курсе лечения препарат назначается в следующих дозах: в первые сутки — по 10 мг/кг массы

тела, затем в следующие 4 сут — по 5 мг/кг в сутки. При 3-суточном курсе лечения — по 10 мг/кг в сутки. При пульс-терапии — однократный прием 30 мг/кг в сутки.

Преимуществом азитромицина являются:

- удобные формы дозирования для детей раннего и старшего возраста;
- прием препарата один раз в сутки;
- удобные короткие курсы: 3 или 5 дней, пульс-терапия;
- возможность использования препарата при ступенчатой терапии.

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает бактериологической активностью в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus*. К азитромицину также чувствительны грамотрицательные бактерии *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.* и др. Важной особенностью препарата является также его высокая бактериологическая активность в отношении атипичных внутриклеточных возбудителей [11].

Следует подчеркнуть, что азитромицин в отличие от других макролидов, применяемых в детской практике, является единственным препаратом с бактериологической активностью в отношении *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), которая занимает первое место в этиологии хронических бронхитов (60–80%) и второе место — при рецидивирующих бронхитах (36,7%). Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмотропных бактерий подтверждается и результатами наших исследований (см. табл.). Изучение чувствительности пневмотропных бактерий, выделенных у детей в пульмонологической клинике НЦЗД РАМН за последние годы (2005–2009), позволило установить сохраняющуюся высокую (100%) бактериологическую активность азитромицина по отношению к *H. influenzae* и пневмококку (до 98%) [14].

Механизм антибактериального действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S субъединицей рибосомы. Биодоступность препарата составляет около 40%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5–3 ч. Большое значение имеет быстрое проникновение азитромицина в очаг воспаления с созданием высоких концентраций в тканях при внутриклеточной локализации. При этом концентрация в очаге воспаления на 24–36% выше, чем в здоровых тканях.

Таблица. Чувствительность основных пневмотропных возбудителей, выделенных у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями

Антибиотик	Чувствительные штаммы, %		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Эритромицин	95,0	30,6	95,0
Мидекамицин	93,3	16,4	96,0
Спирамицин	89,0	14,0	97,0
Рокситромицин	90,0	35,0	96,0
Джозамицин	96,0	—	93,0
Азитромицин (Сумамед)	98,0	100,0	96,0

Важным свойством является способность азитромицина максимально проникать и накапливаться в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете и альвеолярной жидкости, значительно превышая его содержание в плазме крови, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания [15–17].

Особенностью азитромицина, в отличие от других макролидов, является длительный период полувыведения. У детей он достигает 32–55 ч, с медленным высвобождением из тканей и постепенным его выведением, что позволяет применять антибиотик один раз в сутки [11, 12]. К достоинствам азитромицина можно также отнести отсутствие лекарственного взаимодействия с теофилином, терфенадином и антигистаминными средствами. Установлена способность препарата уменьшать гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикцию, обусловленную высвобождением ацетилхолина. Эти эффекты обосновывают его применение у детей с аллергическими болезнями, в том числе при бронхиальной астме в случае необходимости назначения антибиотиков.

Макролиды наряду с бактериологическим действием обладают неантибактериальными свойствами, оказывая противовоспалительное, иммуномодулирующее, мукорегулирующее действие, способны снижать гиперреактивность бронхов [18–23]. Азитромицин оказывает модулирующее влияние:

- на фагоцитоз, хемотаксис и апоптоз нейтрофилов;
- подавляет окислительный «взрыв» нейтрофилов, в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;
- ингибирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли α ;
- усиливает секрецию противовоспалительных цитокинов;
- уменьшает гиперреактивность бронхов, снижает бронхоконстрикцию, обусловленную угнетением выработки ацетилхолина;
- на раннем этапе подавляет продукцию интерлейкина 8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и задерживается в них, что повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите.

Азитромицин может применяться при ступенчатой антибактериальной терапии в связи с его способностью сочетаться с другими группами антибиотиков. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые носят обратимый и дозозависимый характер [24]. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство. Кроме того, препарат регулирует локализацию белков межклеточных контактов

эпителия (клаудин 1, клаудин 4, адгезивная молекула А), которые обеспечивают целостность эпителия и являются ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важным является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия.

Новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина могут иметь определенное значение для показаний его применения при таких заболеваниях, как диффузный панбронхиолит, внебольничные пневмонии, муковисцидоз и др. [12, 25–28]. Это позволяет расширить границы использования азитромицина как вспомогательного средства, обеспечивающего повышение неспецифической резистентности к инфекциям при лечении широкого спектра заболеваний.

В настоящее время многочисленные исследования позволили установить высокую эффективность азитромицина при острых заболеваниях верхних дыхательных путей (риносинусита, тонзиллофарингита, острого среднего отита), что особенно важно для часто болеющих детей, составляющих группу риска по развитию бактериальных осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях. Рандомизированные исследования доказали, что включение азитромицина в сочетании с симптоматической терапией при рецидивирующих респираторных заболеваниях способствовало не только уменьшению острого периода заболевания, но и риска возникновения рецидивов повторных заболеваний ОРИ по сравнению с детьми, получающими только симптоматическое лечение [9, 29]. Кроме того, в рандомизированных многоцентровых исследованиях была доказана высокая эффективность азитромицина (91–98%), превышающая в ряде случаев эффективность бета-лактамов (87%), при лечении внутрибольничных пневмоний у детей. При этом отмечена хорошая переносимость препарата [3, 12, 15].

Проведенное нами в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН изучение эффективности применения азитромицина у детей с острой пневмонией и при обострении хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (хронического бронхита) позволило подтвердить высокую эффективность этого препарата. При острой пневмонии выздоровление отмечено у 94% больных, стихание или ликвидация обострения при обострении хронической патологии — у 92%. Только у четырех (2,9%) пациентов наблюдались нежелательные побочные реакции — диспептические явления (у 3) и аллергическая сыпь (у 1), не требующие отмены препарата. Постмаркетинговое многоцентровое исследование безопасности и эффективности азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей и взрослых ($n = 580$), проведенное в 2008–2009 гг., позволило подтвердить сохранение высокой эффективности и безопасности препарата спустя 20 лет его применения.

В последние годы внимание ученых и врачей привлечено к способностям бактерий к колонизации и образованию биопленок, в результате чего снижается активность применяемых антибиотиков. Мукоидные колонии бактерий, объединяющиеся матрицей (биофильм), прикрепляются на поверхности дыхательных путей (слизистой бронхов)

и других органов. Альгинатная оболочка (или мукоиды) обволакивает бактерии, делая их неуязвимыми для антибиотиков [30–34]. Имеются указания, что около 65% нозокомиальных инфекций образуют биофильм [34].

Следует подчеркнуть, что в группу бактерий, образующих колонии, входят и бактерии, этиологически значимые при заболеваниях органов дыхания у детей: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *Enterobacter ssp.* и др. Как известно, эти бактерии принимают нередко определяющее значение в возникновении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей.

Особое внимание уделяется тяжелому наследственному заболеванию детей — кистозному поджелудочной железы — муковисцидозу, при котором развиваются тяжелые воспалительные изменения в легких (пневмонии, хронические бронхиты, бронхоэктазы и др.). Известно, что при муковисцидозе такие микроорганизмы, как *P. aeruginosa* и *S. aureus*, вызывающие тяжелые воспалительные острые рецидивирующие и хронические процессы в легких, устойчивы к большинству антибиотиков.

Сложную проблему представляет хроническое носительство *P. aeruginosa*. Несмотря на то, что макролиды не обладают бактериологической активностью в отношении *P. aeruginosa*, имеются доказательства их непрямого действия в отношении этого микроорганизма [28, 35, 36].

При муковисцидозе происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой, продуцирующей альгинат, который способствует образованию биопленок. Установлено, что азитромицин препятствует адгезии *P. aeruginosa* к слизистой оболочке респираторного тракта, нарушает продукцию альгината, подавляя образование биопленок синегнойной палочки, облегчает фагоцитирование бактерий нейтрофилами [37–39]. Кроме того, в ряде работ также показано, что стафилококк может вызывать мощный «окислительный взрыв», приводящий к образованию плацдарма для *P. aeruginosa* в виде дисбалансированного иммунитета поврежденных тканей, что коррелирует со снижением объемных и скоростных показателей вентиляции легких. При этом известно, что макролиды, в том числе азитромицин, оказывают антиоксидантный эффект. Подавление окислительного взрыва способствует уменьшению образования окисляющих соединений, что ведет к снижению способности повреждать собственные ткани. Учитывая способности азитромицина проникать внутрь клетки, нарушать целостность биопленки, оказывать антиоксидантный эффект и регулирующее влияние на проникновение ионов в бронхи, появились рекомендации о необходимости включения препарата в комплексную терапию муковисцидоза.

Имеются указания, что современные макролиды при длительном применении в малых подавляющих концентрациях обладают:

- противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами;
- ингибируют экспрессию флагелл, обеспечивающих подвижность *P. aeruginosa*;
- ингибируют образование микроколоний, компонентов биофильма и экзопродуктов;
- нарушают структуру липосахаридов и белков внешней мембраны *P. aeruginosa*;

- усиливают действия применяемого антибиотика, способствуя облегчению проникновения внутрь клетки;
- восстанавливают секрецию ионов хлора (возможно в результате активации Р-гликопротеина (полирезистентный белок), гомологичного белку трансмембранному регулятору муковисцидоза).

В настоящее время схема терапии муковисцидоза субингибирующими дозами макролидов введена в стандарты лечения муковисцидоза в ряде стран (США, Великобритания, Франция). В России также имеется сообщение о применении азитромицина длительными курсами с использованием субингибирующих доз [38–41]. Некоторые авторы предлагают назначение азитромицина при муковисцидозе в дозе 250 мг через 2 дня в течение 6 мес или по 250 мг 1 раз в 3 дня в течение 6 мес на протяжении 2 лет. Однако общепринятых рекомендаций по режиму дозирования и длительности лечения азитромицином в России еще нет [38, 39].

Включение длительных курсов приема азитромицина в субингибирующих дозах в комплексную терапию муковисцидоза может способствовать более выраженной клинико-функциональной эффективности снижения числа обострений и повышения качества жизни больных муковисцидозом.

Основными показаниями для назначения азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей являются:

- атипичные воспалительные заболевания органов дыхания (бронхиты, пневмонии) хламидийной и микоплазменной этиологии;
- внебольничные неосложненные пневмонии легкого или среднетяжелого течения при установленной или вероятной этиологии (с учетом чувствительности);
- обострения рецидивирующих бронхитов и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (легкое или среднетяжелое течение);
- неэффективность бета-лактамов антибиотиков;
- непереносимость препаратов пенициллинового ряда;
- наличие общего аллергологического анамнеза или аллергических заболеваний у ребенка;
- необходимость проведения антибактериальной терапии больным бронхиальной астмой.

Заключение

Анализ литературы и результатов собственных наблюдений позволяет прийти к заключению, что азитромицин (Сумамед) является эффективным антибактериальным препаратом при лечении внебольничных неосложненных пневмоний и препаратом выбора при лечении атипичных микоплазменных и хламидийных пневмоний, а также обострении хронических бронхолегочных заболеваний (легкое и среднетяжелое течение) у детей. Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмотропных и атипичных возбудителей, удобство в применении, наличие детских лекарственных форм, сокращение кратности приема до одного раза в сутки при коротких курсах, высокая эффективность и отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать этот антибиотик для широкого применения у детей раннего и старшего возраста при легких и средней тяжести заболеваниях органов дыхания как в стационарах, так и в поликлинических условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Почивалов А.В. Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующих бронхитов и бронхиальной астмы у детей: проблемы оптимизации диагностики, лечения и реабилитации. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Воронеж, 1998. — 40 с.
2. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Балыдина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. — 2000; 45 (6): 25–30.
3. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник. — М.: Медицина, 2000. — 268 с.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М.: Союз педиатров России, 2010. — С. 21–27.
5. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2000; 45 (5): 33–40.
6. Середа Е.В., Катосова Л.К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей // Русский медицинский журнал. — 2001; 16–17: 706–709.
7. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002. — 436 с.
8. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн. Пневмококки: уроки прошлого, взгляд в будущее. — Смоленск: МАКМАХ, 2010. — С. 55–71.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — С. 304.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — М., 2010. — 83 с.
11. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош, 2009. — 279 с.
12. Синопальников А.И. Атипичная пневмония // РМЖ. — 2002; 19 (23): 1080–1085.
13. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А. и др. Этиологическое значение Chlamydia pneumoniae у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (1): 47–50.
14. Лазарева А.В. Современный спектр возбудителей хронического воспаления при болезнях органов дыхания у детей и оптимизация антибактериальной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 26 с.
15. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. — М., 2000. — 191 с.
16. Onodera S., Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin // JCMAS. — 1996. — С. 414.
17. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons, 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. Accessed 3/16/5.
18. Woo P.C., Lau S.K., Yuen K.Y. Macrolides as immunomodulatory agents // Curr. Med. Chem. — 2002; 1: 131–141.
19. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community — acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // J. Antimicrob Chemother. — 2005; 55 (1): 10–21.
20. Culic O., Erakovic V., Pamham M.J. Antiinflammatory effects of macrolide antibiotics // Eur. J. Pharmacol. — 2001; 429: 209–229.
21. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics // J. Chemother. — 2001; 13: 3–8.
22. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // Chest. — 2004; 125: 41–51.
23. Uriate S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. Effect of macrolide on human endothelial cells activated by Chlamidia pneumoniae infection and tumor necrosis factor alfa // J. Infect. Dis. — 2002; 185: 1631–1636.
24. Agriusson V., Gudjonsson T., Gudmusson G.H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia // Antimicrob Agents Chemother. — 2006; 50 (5): 1805–1812.
25. Keicho N., Kuboh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy // Am. J. Respir. Med. — 2002; 1: 119–131.
26. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003; 290: 1749–1756.
27. Schultz M.J. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis // J. Antimicrob. Chemother. — 2004; 54: 21–28.
28. Жарикова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру? // Фарматека. — 2007; 17: 31–37.
29. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age, a population — based survey of the therapeutic role of macrolides // J. Chemother. — 2003; 15 (1): 53–59.
30. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005; 24 (5): 438–444.
31. Greenberg E.P. The Group behavior of pseudomonas: Learning to fight bacterial biofilm infections in the Genomic Era. Oral report and slide presentation. In: 14 th North American cystic fibrosis conference. November 9–12, 2000. Baltimore, Maryland, USA. Data on Highlights CD from the conference. URL: <http://www.cff.org>.
32. Klausen M., Heyborg A., Ragat P. et al. Biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa wild type, flagella and type IV pili mutants // Mol. Microbiol. — 2003; 48 (6): 1511.
33. Gibson R.L., Burns J., Ramseu B. Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003; 168: 918–951.
34. Persival S.L., Bowler P.G. MPhili biofilms and their potential in wound healing // Wounds. — 2004; 16 (7): 234–240.
35. Hoiby N. Pseudomonas in cystic fibrosis: past, present, future. In: 22nd European cystic fibrosis conference. The Joseph Levy Memorial Lectur. — Berlin, 1998.
36. Maiz Carro L., Canton Moreno R. Azithromycin therapy in cystic fibrosis // Med. Clin. (Barc). — 2004; 122 (8): 311–316.
37. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003; 290: 1749–1756.
38. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. — 2004; 9: 398–412.
39. Власова А.В., Ашерова И.К. Влияние длительной терапии азитромицином в субингибирующей дозе на развитие повторных обострений хронического бронхита, показатели функции внешнего дыхания, нутритивный статус и микробиологический спектр мокроты у детей, больных муковисцидозом в течение двух лет / Сборник статей и тезисов VII Национального конгресса по муковисцидозу. — Воронеж, 2005. — С. 35–36.
40. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей // Пульмонология. — 2001; 3: 41–45.
41. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2009; 11 (2): 1–8.