

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### МАКРОЛИДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С MYCOPLASMA PNEUMONIA

Л.Г. КУЗЬМЕНКО, Н.А. ТЮРИН, Т.В. БРИЛЬКОВА, Л.В. ПУШКО  
Н.М. КИСЕЛЕВА, Ю.Н. ЗАХАРОВА

Кафедра детских болезней РУДН, РГМУ, Морозовская детская городская клиническая  
больница. 117998 Москва, ул. Миклухо – Маклая, 8, Медицинский факультет, 117869  
Москва, ул. Островитянова, д.1, 117049 Москва, 4-ый Добрынинский переулок, д.1

В период 1997 – 2000 гг. наблюдалось 94 ребенка (54 мальчика и 40 девочек), больных бронхиальной астмой (БА), инфицированных *Mycoplasma pneumoniae*. В комплексе лечения 74 ребенка получали препараты макролидного ряда с использованием разных схем, в том числе *азитромицин* назначался по 4 схемам: а) один 5-дневный курс, б) 5-дневный курс в сочетании с иммунокорректорами, в) два 5-дневных курса с интервалом в 10 дней, два 10-дневных курса с интервалом между ними 10 дней; *эритромицин* – стандартный курс лечения; *рокситромицин* – по двум схемам: а) 10-дневный курс и б) 10-дневный курс в сочетании с иммунокорректорами; курс лечения *эритромицином* был равен 10 дням; 22 ребенка получали антибиотики других групп (пенициллинового ряда или аминогликозиды). Установлено, что в катамнезе лучшие результаты (отсутствие приступов БА в течение срока наблюдения) выявлены у детей, получивших два 10-дневных курса сумамеда, а также один 10-дневный курс сумамеда или рулида в сочетании с иммунокорректором.

Макролиды в настоящее время относятся к числу интенсивно развивающихся классов антибиотиков. Основой их химической структуры является лактонное кольцо, включающее от 12 до 17 атомов углерода, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В клинической практике применяются 14-, 15- и 16-членные макролиды. В силу низкой токсичности для организма человека препараты этого класса являются одними из наиболее безопасных антибиотиков. Препараты макролидного ряда редко вызывают аллергические реакции, что можно также отнести к числу их достоинств [2, 3].

Макролиды активны в отношении кокковой флоры, ряда грамположительных бактерий, бруцелл, микробов рода хламидий, уреоплазм, микоплазм [9, 10, 18]. Особенностью действия многих препаратов этого ряда является постантибиотический эффект, под которым понимается персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом [7]. В основе данного эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего является стойкий блок транслокации. Это лежит в основе усиления и пролонгирования действия антибактериального препарата [5]. В педиатрической практике в настоящее время наиболее широко используются макролидные препараты для внутреннего применения. Это 14-членные эритромицин и рокситромицин (рулид), 15-членный – азитромицин (сумамед) и 16-членный – медирамицин (макропен).

Эритромицин – первый природный макролидный антибиотик, эффективность и безопасность которого подтверждена многими контролируемыми исследованиями и многолетней клинической практикой. По отношению к *Mycoplasma pneumoniae* эритромицин в 50 раз активнее тетрациклина, но вместе с этим имеются и эритромицинустойчивые штаммы микроорганизмов [15]. К достоинствам эритромицина относятся возможность его применения у детей вне зависимости от возраста, отсутствие необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности, низкая стоимость. Однако эритромицин из желудочно-кишечного тракта всасывается не стабильно, на его биодоступность сильное влияние оказывает пища, он может взаимодействовать с теофиллином, циклоспорином и рядом других препаратов, что требует коррекции дозировок, мониторинга сыvorоточных концентраций и строгого наблюдений за пациентом [3].

Рокситромицин является производным эритромицина. По выраженности клинического и бактериологического эффекта рокситромицин не уступает эритромицину. Препарат эффективен в отношении микоплазм, хламидий [17] и *Toxoplasma gondii* [16]. Он способен усиливать фагоцитоз и ингибировать окислительный «взрыв» [12 – 14]. По-

пытка заменить рокситромицин другим препаратом макролидного ряда – тролеандомицином – оказалась неудачной [6].

Азитромицин – первый представитель подкласса азалидов. По сравнению с эритромицином он имеет улучшенные фармакологические свойства и более широкий спектр антимикробной активности. Этот препарат способен проникать через оболочку микроорганизмов. Благодаря способности создавать очень высокие внутриклеточные концентрации на многие внутриклеточные патогены может действовать бактерицидно [19]. Гибель *Mycoplasma pneumoniae* происходит в течение 5 суток, что связано с медленным ростом данного возбудителя [11]. По активности действия против хламидий, микоплазм и уреоплазм между азитромицином и эритромицином различий почти не отмечается [4, 17]. Однако по степени накопления в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилах, моноцитах, фибробластах азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами [8]. Азитромицин находит широкое применение в клинической практике, в том числе и при лечении детей, больных бронхиальной астмой [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности разных препаратов макролидного ряда в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae*.

#### Материал и методы

В период 1997 – 2000 гг. под нашим наблюдением находилось 94 ребенка (54 мальчика, 40 девочек) 3 – 14 лет, больных бронхиальной астмой (БА), ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae*. Данная группа была сформирована после проведения обследования на инфицированность указанным возбудителем 117 детей с БА, приступ которой возник на фоне острого респираторного заболевания (ОРЗ). В группу наблюдения были включены только указанные 94 пациента, у которых инфицированность *Mycoplasma pneumoniae* была доказана. Продолжительность заболевания у этих детей была в пределах 1 – 12 лет, в том числе у 70 она была менее 5 лет. У всех пациентов заболевание проявлялась типичными приступами удушья. Ежегодное количество приступов на фоне проводимой базисной терапии, включающей мембраностабилизирующие препараты нестероидного ряда, достигало 5 – 6 и более. Астматического статуса за весь период болезни не было ни у одного ребенка. При рентгенологическом исследовании грудной клетки у всех пациентов наблюдалось повышение прозрачности легочной ткани без очаговых и инфильтративных теней, умеренное расширение корней легких, обогащение сосудистого рисунка прикорневых зон. В периферической крови – увеличение количества эозинофилов, умеренное ускорение СОЭ.

Как было указано, все пациенты поступили под наше наблюдение во время приступа бронхиальной астмы на фоне ОРЗ. В послеприступном периоде у всех детей было зарегистрировано нарушение бронхиальной проходимости, документированной у 29 детей (4 – 6 лет) пневмотахометрией, у 65 (7 – 14 лет) спирометрией (“Пневмоскрин”, Германия). У всех обследованных, по сравнению со здоровыми детьми, выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение форсированной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), максимальной скорости потока в точках, соответствующих 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких. При проведении нагрузки с бронходилататором у всех пациентов отмечалась положительная динамика. В сыворотке крови определялась концентрация общего IgE у 45 пациентов, аллеогенспецифических IgE-антител у 44. У всех обследованных выявлена высокая концентрация общего IgE и аллергенспецифических IgE-антител, при этом из 44 больных у 19 имела место поливалентная сенсibilизация к эпидермальным, пищевым, пылевым и микробным аллергенам, у 13 – к пищевым и пылевым, у 5 – к бытовым, у 7 – к условно-патогенным микроорганизмам.

Маркеры *Mycoplasma pneumoniae* у наблюдавшихся больных были разные: у 16 – проведено определение в слизи из ротоглотки генома возбудителя – методом полиме-

разной цепной реакции (ПЦР), у 60 – проведено определение в сыворотке крови диагностически значимых титров специфических антимикоплазменных Ig M- и IgG-антител – методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), у 18 – определение фрагмента генома возбудителя и специфических антимикоплазменных антител. Исследование фрагмента генома *Mycoplasma pneumoniae* проводилось на 1-й – 2-й день после поступления ребенка в больницу, исследование антител – не ранее, чем через 1 неделю от начала ОРЗ. Помимо этого в остром периоде заболевания у этих больных проводилось бактериологическое исследование слизи из ротоглотки с определением спектра микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам.

В момент приступа удушья и в послеприступном периоде больные получали бронхоспазмолитические препараты метилксангинового ряда (эуфиллин 10 мг / кг / сут), регидрационную терапию из расчета 80 – 100 мл / кг / сут (по показаниям), муколитические препараты, ингаляции  $\beta_2$  - агонистов (через небулайзер), средства, направленные на устранение сопутствующих заболеваний (по показаниям). После снятия приступа удушья в комплекс терапии включали физиотерапию и лечебную физкультуру. При выписке из стационара больным на два месяца назначалась базисная противорецидивная терапия, возобновление которой в последующем зависело от течения БА.

Учитывая результаты, полученные нами ранее [1], при наличии у детей с БА проявлений ОРЗ в комплекс лечения включались антибактериальные препараты, в том числе препараты макролидного ряда (у 72 детей) или пенициллины (у 15 детей); у 7 пациентов, у которых возникало подозрение на возможность инфицирования их грамотрицательной микрофлорой (в результате многократных госпитализаций в блоки интенсивной терапии), в комплекс лечения включались аминогликозиды. Из препаратов макролидного ряда нами использовались эритромицин, азитромицин (сумамед), рокситромицин (рулид). Эритромицин назначался из расчета 20 мг / кг / сут. (суточная доза делилась на 3 приема), курс лечения – 10 дней. Азитромицин и рокситромицин назначались по разным схемам.

При лечении азитромицином использовались следующие схемы: схема №1 предусматривала проведение одного стандартного 5-дневного курса лечения с приемом препарата 10 мг / кг / сут в первый день и 5 мг / кг / сут. во все последующие дни; схема №2 предусматривала проведение такого же курса лечения в сочетании с введением иммуномодуляторов (тактивин или полиоксидоний); схема №3 предусматривала проведение двух пятидневных курсов с интервалом между ними в 10 дней; схема №4 предусматривала проведение двух десятидневных курсов (с введением препарата в первый день из расчета 10 мг / кг / сут, во все последующие дни – 5 мг / кг / сут) с интервалом между ними в 10 дней. Проведение пролонгированного курса лечения азитромицином было обусловлено часто выявляемым инфицированием детей с бронхиальной астмой *Mycoplasma pneumoniae* в ассоциации с микробами рода хламидий [1].

При лечении рокситромицином использовались две схемы: по схеме №1 препарат вводился из расчета 5 мг / кг / сут (с разделением суточной дозы в 2 приема) в течение 10 дней; по схеме №2 такой же курс сочетался с иммунокорректирующими препаратами (тактивин и ли полилиоксидоний).

Результаты оценивались как непосредственно во время приема препарата, так и в отдаленные сроки. Катамнестическое наблюдение в течение 1 года проведено у 80 детей. Оценка отдаленных результатов лечения проводилась по трехбалльной шкале по следующим критериям: *хороший результат* – отсутствие приступов бронхиальной астмы в течение всего срока наблюдения; *удовлетворительный результат* – уменьшение частоты и тяжести приступов БА; *неудовлетворительный результат* – сохранение прежней частоты и тяжести БА.

### Результаты исследования.

Оценка сравнительной эффективности действия разных антибиотиков у детей, больных бронхиальной астмой в послеприступном периоде заболевания, проводилась с учетом обратной динамики клинических симптомов. Нами учитывались такие проявления как улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, исчезновение одышки, кашля, хрипов в легких (табл.1)

Таблица 1.

### Результаты лечения детей в послеприступном периоде бронхиальной астмы антибиотиками разных групп

Динамика клинических симптомов	Срок обратной динамики клинических симптомов, дни		
	при лечении азитромицином или рокситромицином, n = 62	при лечении эритромицином, n = 10	при лечении препаратами пенициллинового ряда или аминогликозидами, n = 22
Улучшение самочувствия	2,86 ± 0,006	3,09 ± 0,22	3,2 ± 0,16
Нормализация температуры тела	2,026 ± 0,111**	2,76 ± 0,209	3,17 ± 0,18; (у части больных через 1-2 дня температура повышалась вновь)
Исчезновение одышки	2,058 ± 0,119*	3,61 ± 0,14	3,85 ± 0,21
Исчезновение кашля	4,8 ± 0,08*	6,4 ± 0,17	6,4 ± 0,2
Исчезновение хрипов в легких	5,3 ± 0,161**	6,79 ± 0,173	6,97 ± 0,21

Примечание: звездочками обозначена достоверность различных результатов:

\* -  $p < 0,001$

\*\* -  $p < 0,02$

Сведения, приведенные в табл.1, указывают на достоверно более быструю обратную динамику клинических симптомов заболевания у детей, в комплексном лечении которых использовались азитромицин и рокситромицин. Побочных явлений, при лечении этими препаратами в указанных выше дозах не отмечено. Эффект лечения эритромицином не имел отличий от эффекта лечения препаратами пенициллинового ряда или аминогликозидами. Наряду с более быстрой динамикой клинических симптомов у детей, получавших в комплексном лечении азитромицин и рокситромицин, наблюдалось не только исчезновение фрагмента генома *Mycoplasma pneumoniae*, но и исчезновение специфических антимикоплазменных IgM-антител и отсутствие синтеза IgG-антимикоплазменных антител. Подобный эффект был наиболее выражен у детей, получивших два 10-дневных курса лечения азитромицином.

Последующее наблюдение за 80 детьми позволило установить, что при отсутствии дальнейшего проведения какой бы ни было базисной терапии ни у одного пациента, получившего в комплексе лечения два 10-дневных курса лечения азитромицином или один 10-дневный курс лечения рокситромицином в сочетании с тактивином или полиоксидонием, более не возникло ни одного приступа БА. У всех этих детей отсутствовали не только клинические проявления БА, но и регистрировалась нормальная функция внешнего дыхания. Возникающие у них ОРЗ более не осложнялись приступами БА.

Такой же результат наблюдался у детей, получивших в комплексе лечения послеприступного периода БА один 5-дневный курс лечения азитромицином в сочетании с тактивином или полиоксидонием (табл. 2).

Побочных эффектов от препаратов макролидного ряда при использовании указанных схем лечения нами не отмечено ни у одного больного.

Т а б л и ц а 2

## Отдаленные результаты лечения детей с бронхиальной астмой

Схема лечения	Кол-во больных	Отдаленные результаты лечения (относительное количество больных, имеющих соответствующий результат)*		
		хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
Азитромицин, схема № 1	9	0	0,33	0,67
Азитромицин, схема № 2	8	0,5	0,25	0,25
Азитромицин, схема № 3	12	0	1,0	0
Азитромицин, схема № 4	5	1,0	0	0
Рокситромицин, схема № 1	6	0	1,0	0
Рокситромицин, схема № 2	3	1,0	0	0
Эритромицин	6	0	0,2	0,8
Пенициллин, Аминогликозиды	17	0	0,41	0,59

Примечание: \* Общее количество детей в группе принято за 1,0.

**Заключение.** Таким образом, препараты макролидного ряда азитромицин и рокситромицин оказывают положительное влияние на течение бронхиальной астмы, ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae*, способствуя значительному удлинению межприступного периода заболевания.

Лучшие результаты (полное отсутствие приступов бронхиальной астмы в течение всего периода наблюдения) выявлены у детей, получивших два 10-дневных курса лечения азитромицином, один 5-дневный курс лечения азитромицином в сочетании с иммунокорректорами тактивинном или полиоксидонием, а также один 10-дневный курс лечения рокситромицином в сочетании с иммунокорректорами. Эритромицин в дозе 20 мг / кг / сут, как и препараты пенициллинового ряда и аминогликозиды, на течение бронхиальной астмы, ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae*, существенного влияния не оказывают. В связи с высокой частотой ассоциации бронхиальной астмы, приступы которой провоцируются ОРЗ, с *Mycoplasma pneumoniae* с целью выбора рациональной терапевтической тактики показано проведение обследования детей с указанным заболеванием на носительство возбудителя респираторного микоплазмоза.

## Литература.

1. Кузьменко Л.Г., Захрави С., Брилькова Т.В., и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. 1999;2: 93 – 97.
2. Навашин С.М., Гончарова Е.И. Макролиды // БМЭ, изд-е 3-е. Т.13.с.364.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: изд-во Русич, 1998. 303 с.
4. Bauernfeind A // J. Antimicrob. Chemotex. 1993; 31 (suppl.c): 39 –49.
5. Bergogne-Berezin E. Clinical significance of studies on antibiotic concentration in the lower respiratory tract. In: Predicting Antibiotic Respiratory Tract Infections. Highligst from the 7-th International congress for Infections Diseases. Hong. Kong, 1966; 7-8.
6. Black P.N. The use macrolides in the treatment of asthma. Eur. Respir. Rev. 1996;6:240-243.
7. Craig W.A., Gudmundson S. Postantibiotic effect, in antibiotics in laboratory Medicine. Lorian (Ed). Baltimore ect 1996: 403-431.
8. Gialdroni grassi G., Grass C. // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New H.C., Young L.S., Zimmer S.H., Acar I.F., (EDS) New York ect., 1995: 95 – 119.
9. Girard A.E., Cimoehowski C.K., Faiella J.A. // J. Antimicrob. Chemoter., 1996;37 (suppl.):9– 19.

10. *Jao R.L., Finland M.* Susceptibility of *Mycoplasma pneumonia* to 21 antibiotics in vitro // *Am. J. Med. Sci.* 1967 ;253 :H. 639-650.
11. *Kenny G.E., Cartwright G.D.* // 36-the Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans 1996. Abstr. E 69.
12. *Labro M.T., Babin-Chevaye C.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 1989;24:240 – 243.
13. *Labro M.T., Abdelghaffer H., Bryskier A.* // 36-the Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans 1996. Abstr. G, 22.
14. *Nittu Y., Hasegawa S., Kuvata H.* In. Vitro development of resistance to erythromycin, other macrolide antibiotics, and lincosamin in *Mycoplasma pneumonia*. // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1974;5: 513 –519.
15. *Romands S., Derouin F.*, Synergism of roxithromicin and perimethamin or suffadiazine against *Toxoplasma Gondii*. // *New macrolides, Azalides, and Streptogramins in clinical Practice.* Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds) new Work. ect. 1995:P. 334-340.
16. *Ridgway G.L.* // *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins – Pharmacology and Clinical Applications.* Neu h.C., Young L.S., Zinner S.H. (eds). New York. Ect., 1993:25 – 30.
17. *Samra Z., Rosenberg S., Luson A.* In: the 3-rd International conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins Lisbon, 1996; abstr. 2.04.
18. *Scoreneaux B., Qnadrhiri Y., Anzalone G.* // *J. Antibiot.* 1987 ;40 :1006 –1015.
19. *Smilack I.D., Wilson W.k., Cockerill F.R.* // *Tetracyclins, chlramphenicol, erythromycin, clindamicin and metronidazol.* Mayo Clin. Proc. 1991;66:1270 – 1280.

#### EXPERIENCE OF MACROLIDES USING IN COMPLEX THERAPY OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, ASSOCIATIVE BY MYCOPLASMA PNEYMONIAE

**L.G. KUZMENKO, N.A. TYURIN, T.V. BRILKOVA, L.V. PUSHKO, N.M. KISE-LEVA, YU. N. ZAKHAROVA**

Department of Pediatrics of Russian People's Friendship University, *Moscow, 117198, M.-Maklaya st. 8.*

In 1997 – 2000 period has been observed 94 children (54 boys and 40 girls), were illing bronchial asthma, been intested *Mycoplasma pneumoniae*. In complex of the treatment of 74 children after period was used antibiotics, pre-scripted in differentschemes: (azitromycin – one five days course, one five days with immunocorrectors, two five days course and ten days courses with intervalof 10 days between them; erythromicin- in standart course and treatment; roxithromicin- one 10 day course with immunocorrector and 22 children received antibiotics others groups (penicil-lining rows or aminoglicozides).

Catamnesis surfeillance seemed to be a best results were received after using so two 10 day course azitromycin and courses azitromycin or roxitromycin with the immunocorrectors.