

Необычный побочный эффект азитромицина у ребенка 5 лет

С.С. Постников*, С.С. Галаева**, В.С. Галаев**

* Кафедра клинической фармакологии РГМУ

** Кафедра пропедевтики детских болезней РГМУ

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, близких по структуре к классическим макролидам (лактонам); в некоторых классификациях он сохранил свое место среди макролидов. Азитромицин был синтезирован в 1983 г. путем включения азаметильной группы в 14-членное лактонное кольцо эритромицина (в результате, став 15-членным, кольцо перестало быть лактонным).

Изменение молекулярной структуры расширило антимикробный спектр препарата, существенно улучшило его фармакокинетические свойства, повысив, например, его кислотоустойчивость в 300 раз по сравнению с эритромицином. Концентрации азитромицина в очаге воспаления достоверно выше (примерно на 24–36%), чем в здоровых тканях, при этом они коррелируют со степенью воспалительного отека. Это обусловлено способностью азитромицина накапливаться в клетках воспаления (нейтрофилах, альвеолярных макрофагах), где его содержание в 200 раз превышает концентрацию во внеклеточной жидкости (у эритромицина этот коэффициент равен 6,5). При этом накопление азитромицина в клетке не только не повреждает ее, но, наоборот, усиливает ее антимикробную активность.

Наиболее часто азитромицин используется при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, урогенитальных инфекциях. Особенности фармакокинетики азитромицина (длительный, до нескольких дней период полуэлиминации из тканей и лейкоцитов) позволяют применять его 1 раз в сутки при длительности лечения 1, 3 или 5 дней.

При использовании азитромицина у детей **нежелательные эффекты** регистрируются достоверно реже, чем при приеме многих других антибиотиков (в 7,9% случаев). Наиболее часто (>5% детей) отмечаются нежелательные эффекты со стороны системы пищеварения: легкие или умеренные боли в животе, рвота, диарея, желтуха, горьковатый вкус во рту после приема суспензии азитромицина, транзиторное повышение активности печеночных ферментов. В отдельных случаях встречаются головная боль, головокружение, усталость, кожные высыпания (крапивница, многоформная эритема и др.), а также эозинофилия. Лечение приходится прерывать в 0,4% случаев, главным образом, из-за диспепсических расстройств.

Мы наблюдали **гемолитический эффект азитромицина** (сумамед), не описанный ранее в литературе. Такие эффекты носят название непредвиденных, поскольку их характер и тяжесть не согласуются с имеющейся информацией.

Ребенок Г., 5 лет, родился от I беременности у 40-летней женщины. Беременность протекала с угрозой прерывания с 5-го месяца гестации, что потребовало лечения в стационаре. С 3-й недели жизни ребенок находился на искусственном вскармливании, отмечались явления пищевой аллергии в виде сыпи. В возрасте 2 мес был оперирован по поводу пилоростеноза. На 1-м году жизни часто болел острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ).

В возрасте 5 лет очередной эпизод ОРВИ осложнился двусторонним катаральным отитом, по поводу чего был назначен сумамед в таблетках (250 мг 1 раз в день в течение 3 дней). На 3-й день лечения сумамедом со-

стояние ребенка ухудшилось: повысилась температура тела до $38,6^{\circ}\text{C}$, появилась выраженная бледность кожных покровов и слизистых, субиктеричность склер, моча приобрела оранжево-коричневую окраску. В анализе крови: эритроциты — $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 61 г/л , гематокрит — 19%, ретикулоциты — 15,3%. С диагнозом “гемолитический криз” ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение Измайловской детской клинической больницы. После проведенного в течение недели лечения (переливание эритроцитарной массы, преднизолон $1,5 \text{ мг/кг}$, инфузионная терапия) и стабилизации состояния (эритроциты — $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 116 г/л , гематокрит — 38%, ретикулоциты — 3,2%, лейкоциты — $5,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $173 \times 10^9/\text{л}$) пациент был переведен в гематологическое отделение для дальнейшего обследования. Основное внимание врачей было сконцентрировано на красном ростке крови.

Результаты обследования. Прямая реакция Кумбса — отрицательная. Эритроцитометрия: средний диаметр — $7,6 \text{ мкм}$ (в норме 7–7,5); средний объем — $91,2 \text{ мкм}^3$ (в норме 70–113); средняя толщина — 2 мкм (в норме 1,8–2,1); индекс сферичности — 3,8 (в норме 3,4–3,9). Внутриэритроцитарные тельца отсутствуют. Гемоглобин F — 1,13% (в норме до 2), гемоглобин A_2 — 3,23% (в норме 1,19–3,5). В миелограмме красный росток без патологии.

Нарушения, которые объясняли причину гемолитического криза у ребенка, были найдены при исследовании осмотической резистентности и ферментов эритроцитов. **Осмотическая резистентность эритроцитов** оказалась значительно снижена: минимальная 0,42% (в норме 0,44–0,48); максимальная 0,2% (в норме 0,36–0,44). Качественные исследования флуоресцентных пятен эритроцитов: на дефицит пируваткиназы — реакция отрицательная, на дефицит **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы** (Г-6-ФДГ) — реакция резко положительная. Количествен-

ное определение активности Г-6-ФДГ при температуре 30°C — $0,5 \text{ мЕ/г}$ гемоглобина (в норме 3,7–6,8). Устойчивость эритроцитов к действию окислителей, а также к азитромицину резко снижена.

Таким образом, клинические данные и результаты проведенного обследования позволили поставить диагноз **наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ** (ребенок-пробанд — гомозигота по гену дефицита Г-6-ФДГ).

Данное наследственное заболевание характеризуется практически бессимптомным течением, но при определенных условиях может осложняться гемолитическим кризом (внутрисосудистый гемолиз) с резким падением концентрации гемоглобина и числа эритроцитов, ретикулоцитозом и повышением концентрации в крови непрямого билирубина. Массивный распад эритроцитов во время криза может вызвать острую почечную недостаточность вследствие тубулярного некроза. К факторам, провоцирующим гемолитические кризы, относятся инфекционные заболевания, стрессовые ситуации, физическое и умственное переутомление, прием лекарственных препаратов с окислительным действием. В описываемом случае гемолитический криз спровоцировал азитромицин (сумамед), который не числится в списке лекарств-окислителей, включающем около 140 препаратов.

Рекомендуемая литература

- Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М., 2001.
- Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей // Российские медицинские вести. 2004. Т. 9. № 2. С. 16–22.
- Соколов А.С. Сумамед (азитромицин) в терапии инфекций нижних дыхательных путей // Фарматека. 2004. № 6. С. 18–22.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, 1998.