

ЛИТЕРАТУРА

1. *Диагностика* и лечение геморрагической болезни новорожденных. Клинические рекомендации. – М., 2015.
2. *Петрова, И. В.* Актуальные вопросы поздней геморрагической болезни новорожденных / И. В. Петрова, Т. А. Бублик // *Современные технологии в науке и образовании: проблемы, достижения, перспективы.* – 2016. – № 11–15. – С. 76–79.
3. *Федеральные* клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных. – М., 2014.

**РОЛЬ МАКРОЛИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова, К. В. Кожевникова,
И. В. Сивоконева, Н. Ю. Долгачева*

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ

В детском возрасте инфекционные заболевания респираторной системы составляют более половины от всех острых заболеваний, а период подъема заболеваемости – до 90 % [1]. Развитие острой респираторной инфекции бактериальной природы у детей может быть связано с различными возбудителями: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma spp.*

У детей в возрасте старше 5 лет в этиологии острого бронхита возрастает роль атипичных бактерий, до 15 % случаев (а по данным ряда авторов до 50 %) в осенний период может быть вызвано *Mycoplasma pneumoniae* [2, 6, 8].

Согласно современной номенклатуре микроорганизм *M. pneumoniae* определен к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmataceae*, порядку *Mycoplasmatales*, классу *Mollicutes*.

Среди семейства *Mycoplasmataceae* в патогенезе инфекций человека общепризнанной является роль 4 основных видов микоплазм. К ним относятся *M. pneumoniae*, которая является частым возбудителем респираторных инфекций, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. urealyticum* вызывают инфекции мочеполового тракта. Последние два возбудителя также могут быть причиной инфекций у новорожденных.

Согласно результатам ряда исследований, развитие и распространение микоплазменной инфекции носят эпидемический характер. Вспышки возникают с интервалами от 3 до 7 лет и продолжаются в течение 1–3 лет с пиками заболеваемости в осенний и зимний период. Предположительно этот факт обусловлен наличием как минимум 2 основных подтипов *M. pneumoniae*, которые часто выделяют при клинических исследованиях.

Вместе с этим в последние годы все больше внимания уделяется внешним факторам, влияющим на сезонность циркуляции *M. pneumoniae* в естественных условиях в различных географических зонах [2].

Многочисленными исследованиями установлено, что микоплазмы по своим структурным свойствам находятся как бы между вирусами и бактериями. С одной стороны, возможность расти на бесклеточной среде и чувствительность к некоторым антибиотикам приближают их к бактериям. С другой стороны, по размерам генома и склонности к внутриклеточному паразитизму они похожи на вирусы. Малые размеры данного микроорганизма позволяют ему широко распространяться воздушно-капельным путем. Хорошо известна способность этих патогенов преодолевать слизистые барьеры дыхательных путей, сливаться с клетками

хозяина и выживать внутриклеточно. Нередко даже после лечения антибактериальными препаратами *M. pneumoniae* способны синтезировать собственную ДНК и размножаться, что приводит к латентному, хроническому течению микоплазменной инфекции [2, 8].

Точный механизм внутриклеточной жизнедеятельности данного патогена до настоящего времени неизвестен, однако потенциал для цитоплазматической секвестрации объясняет трудность полного устранения *M. Pneumoniae*, поэтому некоторые пациенты могут оставаться заразными в течение длительного времени, несмотря на исчезновение многих симптомов.

Характерной особенностью *M. pneumoniae* является отсутствие клеточной стенки, т. к. они не способны синтезировать жесткие пептидогликаны. Клетки микоплазмы окружены мембраной, покрытой снаружи капсулоподобным слоем. Мембрана содержит видоспецифический антиген. Отсутствием ригидной клеточной стенки обусловлена природная устойчивость *M. pneumoniae* к антибиотикам, действующим на мембрану бактериальной клетки [2].

Эти микроорганизмы устойчивы ко всем бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) и гликопептидам (ванкомицину), полимиксину, рифампицину, сульфаниламидам, триметоприму и налидиксовой кислоте. Отсутствием клеточной стенки обусловлены невысокая выживаемость *Mycoplasma pneumoniae* вне организма-хозяина и повышенная чувствительность к факторам внешней среды. В силу нестойкости в окружающей среде инфицирование происходит лишь при тесном контакте между людьми. Поэтому часто очаги респираторного микоплазмоза бывают в семьях и организованных коллективах. Таким образом, *M. pneumoniae* в силу своих структурных особенностей является мембранным паразитом. Промежуточное положение между вирусами и бактериями, способность паразитировать на мембране респираторного тракта, возможность саморепликации и длитель-

ной персистенции определяют патогенность *M. pneumoniae* для респираторного тракта человека и клиническую картину инфекции.

Заболевание начинается с попадания *M. pneumoniae* на слизистую респираторного тракта. Наиболее часто это происходит воздушно-капельным путем, через дыхательные пути. Уже через 24 ч после заражения начинается прилипание *M. pneumoniae* к эпителию респираторного тракта при помощи белка P1, который играет также большую роль в формировании иммунного ответа на патоген. Существование множественных вариаций белка P1 *M. pneumoniae* объясняет кратковременность постинфекционного иммунитета при данной инфекции [2].

После прикрепления к рецепторам и мембране эпителиоцитов дыхательных путей липидные компоненты мембраны микоплазмы диффундируют в клеточную мембрану хозяина, а стеролы клетки хозяина поступают в мембрану микоплазмы. В момент прикрепления клетка вытягивается и располагается между ресничками эпителиальных клеток, что позволяет микоплазмам колебаться вместе с ресничками и не выноситься с отходящей ресничками слизью. Расположение микоплазмы в инвагинатах клеточной мембраны и окружение ресничками эпителия защищают микоплазму от действия антител хозяина. После проникновения в клетки реснитчатого эпителия микоплазма размножается в их цитоплазме, образуя микроколонии. В фагоцитирующих клетках микоплазма может длительное время персистировать и заноситься в разные органы.

Перекись водорода и супероксид, вырабатываемые *M. pneumoniae*, повреждают эпителий и приводят к воспалению. В последнее десятилетие исследования по изучению патогенности *M. pneumoniae* позволили выделить уникальный для микроорганизмов, специфический CARDS-токсин (*community acquired respiratory distress syndrome toxin*), который вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек.

CARDS-токсин обладает прямым цитотоксическим действием на эпителий слизистой оболочки респираторного тракта и вызывает обширные зоны перибронхиального и периваскулярного воспаления. Была выявлена прямая зависимость между количеством CARDS-токсина, выделяемого *M. pneumoniae*, и тяжестью поражения легочной ткани. Анализ структуры указывает на то, что CARDS-токсин обладает сходством аминокислотной последовательности с экзотоксином *Bordetella pertussis* (коклюшный токсин). Цитотоксическое действие *M. pneumoniae* проявляется клинически сухостью в носу, першением в горле и сухим, отрывистым кашлем, которые обычно ассоциируются с ранней микоплазменной инфекцией.

В ходе многих исследований было установлено, что воспалительный ответ при микоплазменной инфекции характеризуется низкой степенью инфильтрации нейтрофилов, что, вероятно, определяет хронический, а не острый характер заболевания, как при инфицировании легкого патогенами других видов. Клинические симптомы: першение в горле, хрипы в легких, затрудненное дыхание развиваются постепенно и являются следствием медленного отмирания эпителия. Микоплазменную инфекцию нижних дыхательных путей – пневмонию называют «walking pneumonia», что можно условно перевести с английского языка как «никуда не торопящаяся».

Однако тяжесть поражения легких, вызванного *M. pneumoniae*, зависит не только от биологических свойств возбудителя, но и от индивидуальных особенностей иммунного ответа макроорганизма на воздействие инфекционного агента.

Так, в поздние сроки микоплазменной инфекции цитолиз эпителиальных клеток в нижних дыхательных путях может быть причиной развития гиалиновых мембран у детей раннего возраста. Отмечено, что в результате тяжелого респираторного микоплазмоза может развиваться хронический интерстициальный легочный фиброз [6, 8].

Описаны случаи молниеносного течения микоплазменной инфекции с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома у маленьких детей и пожилых людей, которые ассоциируются с действием CARDS-токсина, продуцируемого *M. pneumoniae*. Все чаще обсуждается роль *M. pneumoniae* в патогенезе хронической бронхолегочной патологии, а особенно *M. pneumoniae*.

Так, в экспериментах было показано, что рекомбинантный CARDS-токсин способствует развитию мощного аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа и выраженной гиперреактивности дыхательных путей.

Также установлено, что взаимодействие между клетками респираторного эпителия и поверхностных липопропротеидов *M. pneumoniae* может индуцировать через Toll-подобный рецептор макроорганизма TLR-2 или TLR-4 синтез внутриклеточной молекулы адгезии рецепторов, увеличивается высвобождение цитокинов 2-го типа, включая интерлейкин-4 и интерлейкин-5, способствующих гиперпродукции иммуноглобулина E, играющего основную роль в патогенезе БА у детей.

Таким образом, морфологические и физиологические особенности *M. pneumoniae* определяют клиническую картину микоплазменной инфекции. Внутриклеточная локализация возбудителя защищает его от иммунного ответа хозяина и позволяет длительно персистировать в его организме.

Специфика патогенного действия микроорганизма на клетки реснитчатого эпителия определяет соответствующую клиническую картину заболевания, которая чаще не имеет манифестного начала и характеризуется длительным рецидивированием таких симптомов, как кашель.

В то же время *M. pneumoniae* усугубляет течение неспецифической хронической бронхолегочной патологии, нередко являясь триггером обострения заболевания [2].

Мониторинг основных респираторных патогенов *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*

influenzae, *Streptococcus pyogenes* в РФ на регулярной основе проводится с 1999 г. МАКМАХ, НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам и является составной частью проспективных многоцентровых микробиологических исследований ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III и ПеГАС-IV.

Согласно результатам исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышала в прошлом десятилетия 11 %. Также оставалась невысокой резистентность этих бактерий к макролидам [4].

Частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляла 7,3 %. Данные по другим респираторным патогенам также показывали относительно невысокий уровень антибиотикорезистентности. В настоящее время получены данные IV фазы исследования ПеГАС (2010–2015 гг.), где вместе с сохранением высокой активности аминопенициллинов и респираторных фторхинолонов зафиксирована тенденция к повышению устойчивости пневмококка к макролидам, причем до 25 % *S. pneumoniae* являются нечувствительными к препаратам этого класса. При этом около 61 % устойчивых пневмококков имеют механизм резистентности, связанный с метилированием аденина в 23S-рибосомальной РНК, что ведет к сопоставимой нечувствительности возбудителя к 14-, 15- и 16-членным макролидам. Некоторые микробиологические преимущества 16-членных макролидов критически не влияют на клиническую эффективность.

Одной из причин сложившейся тенденции в отношении макролидов является широкое использование некачественных генериков. Несколько исследований, проведенных в РФ, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что по-

тенциально может приводить к росту резистентности. Кроме того, возможно распространение одного или нескольких высокорезистентных клонов или формирование резистентности в отдельной возрастной группе.

Дальнейший мониторинг антибиотикорезистентности и проведение молекулярно-генетических исследований позволят в будущем заблаговременно выявлять и предупреждать распространение высокорезистентных штаммов.

Ожидается также изменение циркулирующей популяции пневмококков под влиянием внесенной в национальный календарь профилактических прививок конъюгированной пневмококковой вакцины [4, 6].

Одна из наиболее частых ошибок в амбулаторной практике – нерациональный выбор препарата, без учёта этиологической структуры инфекции и распространённости возбудителей, а также назначение парентеральных антибиотиков при нетяжёлых клинических проявлениях инфекции. Необходимо помнить, что сохранение отдельных клинических и лабораторных признаков заболевания обычно не является основанием для длительной антибактериальной терапии и тем более её смены. Препаратами выбора являются β -лактамы антибиотиков вследствие преобладающего значения пневмококковой и гемофильной инфекции в структуре респираторных инфекций. У пациентов с подтверждённой атипичной этиологией заболевания, с непереносимостью β -лактамов антибиотиков препаратами выбора являются макролидные антибактериальные препараты. Кроме того, в ряде исследований показана целесообразность комбинации β -лактамов и макролидов при тяжёлых инфекциях [3, 5, 6, 8, 9].

В июне 2015 г. состоялся Совет экспертов «Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации», в работе которого приняли участие ведущие специалисты по клинической микробиологии, клинической фармакологии, пульмоноло-

гии, педиатрии, отоларингологии. В резолюции совета экспертов говорится о том, что, несмотря на наблюдающийся рост резистентности пневмококков к макролидам, препараты этой группы сохраняют свое место для лечения различных респираторных инфекций у пациентов с аллергией на β -лактамы и у пациентов с инфекциями, вызванными атипичными бактериями и внутриклеточными формами бактерий [4].

Клинически значимой активностью в отношении *M. pneumoniae* (а также хламидий и других микоплазм) обладают макролиды, тетрациклины, фениколы и фторхинолоны. Учитывая возрастные ограничения (респираторные фторхинолоны противопоказаны до 18 лет, тетрациклины до 8–12 лет) и опасные нежелательные явления (в частности, гемотоксичность хлорамфеникола), препаратами выбора для лечения микоплазменной инфекции у детей являются макролидные антибиотики [1].

Механизм действия всех макролидов обусловлен подавлением синтеза белка на рибосомах бактерий. Препараты группы оказывают преимущественно бактериостатическое действие. Однако у разных макролидов отмечаются некоторые различия в фармакокинетике, спектре и выраженности антимикробной активности. Единственным представителем подгруппы 15-членных макролидов является полусинтетический антибиотик азитромицин. В отличие от других макролидов, он содержит в своей структуре атом азота, в связи с чем его иногда выделяют в отдельную группу – азалиды. Азитромицин активен в отношении атипичных бактерий (микоплазм, хламидий, легионелл), многих грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков, коринебактерий, листерий), *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, риккетсий, спирохет, некоторых микобактерий, анаэробных бактерий и простейших. В отличие от других макролидов, азитромицин обладает существенно большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе *Haemophilus spp.* и *Moraxella*

catarrhalis. Это единственный антибактериальный препарат с четко установленной курсовой дозой.

Важнейшей особенностью макролидов является наличие у них целого ряда неантибактериальных свойств, прежде всего противовоспалительного и иммуномодулирующего. Установлено, что азитромицин угнетает продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов, стабилизирует клеточные мембраны, позитивно влияет на функции нейтрофилов – хемотаксис, фагоцитоз и др. Макролиды способны снижать уровень синтеза и высвобождения бактериальных токсинов, включая экзоэнзимы и экзотоксин А, а также коагулазу, гемолизин, лецитиназу и ДНКазу различных патогенов. Азитромицин *in vitro* показал себя наиболее активным из группы макролидов в отношении подавления синтеза и высвобождения бактериальных токсинов.

Также, в отличие от других макролидов, азитромицин проявил себя эффективным ингибитором синтеза бактериального процианина. Данный эффект может существенно снижать вирулентность бактериального агента и угнетать его способность распространяться на здоровые ткани организма.

Азитромицин обладает уникальной фармакокинетикой. При приеме внутрь биодоступность препарата составляет 37–38 %. Максимальная концентрация азитромицина в крови после приема внутрь достигается через 2–3 часа. Связывание препарата с белками плазмы варьирует в широких пределах – от 7 до 51 %, находясь в обратной зависимости от концентрации в крови. Очень высокие концентрации азитромицина создаются внутриклеточно, в связи с чем концентрация препарата во многих тканях (в том числе в бронхиальном секрете и слизистой оболочке бронхов) в сотни раз превышает концентрацию в крови. Благодаря высокой концентрации в фагоцитах препарат эффективно транспортируется и накапливается в очаге воспаления. При вымывании из очага воспаления азитромицин вновь доставляется

фагоцитами в очаг воспаления, в связи с чем эффективная концентрация препарата в тканях сохраняется еще в течение 4–7 дней после последнего приема. Азитромицин имеет очень большой период полувыведения – от 2 до 4 суток (в среднем около 68 часов), поэтому его возможно не только использовать 1 раз в день, но и назначать коротким курсом [1, 8].

Азитромицин имеет высокий профиль безопасности у детей. В среднем частота нежелательных явлений при использовании препарата составляет менее 9 %. Чаще всего наблюдаются нетяжелые симптомы со стороны системы пищеварения (боли в животе, тошнота, рвота, диарея), которые в большинстве случаев не требуют отмены препарата. Аллергические реакции (кожная сыпь и др.), изменения со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, сонливость и др.), вагинальный кандидоз, интерстициальный нефрит, токсический гепатит развиваются очень редко. Важно отметить, что азитромицин не оказывает значимого ингибирующего влияния на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), участвующий в биотрансформации многих лекарственных средств. Поэтому применение антибиотика не приводит к возникновению лекарственных взаимодействий, ассоциированных с указанным ферментом. На сегодняшний день в научной литературе представлено большое количество доказательных клинических исследований, показавших высокую эффективность азитромицина в лечении бронхита у детей. В кокрановском метаанализе, включавшем 15 доказательных клинических исследований, было показано, что азитромицин более эффективен при остром бронхите с предположительно бактериальной этиологией, чем β -лактамы антибиотиков. Это, очевидно, связано с активностью препарата в отношении атипичных бактерий (играющих определенную этиологическую роль при остром бронхите). В исследовании *S. Esposito* и соавт., включавшем 352 ребенка в возрасте от 1 до 14 лет с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, было показано, что применение азитро-

мицина не только эффективно купирует острые эпизоды заболевания, но и снижает частоту рецидивов. Данный эффект объясняется большой ролью атипичных бактерий (хламидии, микоплазмы) в рецидивирующем характере респираторных инфекций. Для педиатрической практики азитромицин выпускается в виде порошков для приготовления суспензий, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и капсул. Рекомендуемая доза препарата для лечения инфекций дыхательных путей у детей составляет 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней. Оригинальным азитромицином на рынке РФ является препарат «Сумаamed» [1].

Рассмотрим клинический случай ребенка с острым бронхитом. Родители мальчика 4 лет обратились к врачу на 5-й день болезни с жалобами на сильный сухой кашель, повышение температуры тела до 38,2 °С.

При осмотре – состояние средней тяжести, отмечается затруднение носового дыхания, умеренная гиперемия задней стенки глотки, при аускультации легких – дыхание жесткое, сухие рассеянные хрипы с двух сторон. Поставлен диагноз: «Острая респираторная инфекция».

Рекомендованы: обильное питье, амброксол, ингаляции с физиологическим раствором (через небулайзер), при подъеме температуры выше 38,5 °С – парацетамол в рассчитанной дозировке. Через 3 дня – повторное обращение в связи с сохраняющимися лихорадкой (до 38,6 °С) и кашлем. При аускультации легких отмечено присоединение влажных крупнопузырчатых хрипов с двух сторон на фоне сохраняющихся сухих хрипов. В общем анализе крови: лейкоциты – $9,0 \times 10^9$ /л, изменений в лейкоцитарной формуле нет, СОЭ ускорено до 26 мм/ч, в крови обнаружены Ig M к *Myc. pneum.* Поставлен диагноз: «Острый бронхит микоплазменной этиологии». К терапии добавлен азитромицин в виде суспензии в суточной дозе 160 мг (10 мг/кг) в течение 3 дней, после 7-мидневного перерыва – повторный курс. При осмотре через 3 дня состояние

с существенной положительной динамикой: нормализовалась температура, кашель стал продуктивным, при аускультации легких отмечалось уменьшение хрипов.

При контрольном осмотре через 10 дней: состояние удовлетворительное, со слов родителей, сохраняется редкий влажный кашель (до 5 эпизодов в день), при аускультации легких – дыхание пуэрильное, хрипов нет.

В последние годы отмечается существенный рост резистентности возбудителей бактериальных инфекций к антибактериальным препаратам.

Это диктует необходимость пересмотра подходов к применению антибиотиков: отказ от их необоснованного использования (прежде всего у детей с неос-ложненными ОРИ), оптимизация выбора препаратов и режимов их применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронхиальная астма у детей: Учебное пособие* / Н. В. Малюжинская [и др.] // Волгоград. – 2015. – С. 112–2015.
2. *Геппе, Н. А.* Антибактериальная терапия при остром бронхите у детей: показания, выбор препарата и режима применения / Н. А. Геппе, И. А. Дронов // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 5. – С. 3–6.
3. *Зайцева, С. В.* Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. А. Муртазаева // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 5. – С. 327–334.
4. *Иванова, Е. В.* Фармакоэпидемиологические аспекты терапии внебольничных пневмоний у детей в Волгограде / Е. В. Иванова, Н. В. Малюжинская, А. В. Разваляева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – №5. – С. 87–89.
5. *Кондратенко, Е. В.* Некоторые аспекты применения антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии у детей / Е. В. Кондратенко, Н. В. Малюжинская // Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области. – 2010. – С. 224–225.
6. *Малюжинская, Н. В.* Лечение внебольничной пневмонии у детей старше 5 лет на амбулаторном этапе / Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова // Лекарственный вестник. – 2014. –Т. 8, № 1 (53). – С. 38–41.
7. *Марушкина, Г. И.* Рациональная антибиотикотерапия при риносинуситах у детей / Г. И. Марушкина, Н. В. Малюжинская // Российская оториноларингология. – 2009. – № 1. – С. 89.
8. *Пневмония у детей: диагностика и лечение*/ Н. В. Малюжинская [и др.] // Лекарственный вестник. – 2015. – Т. 9, № 1 (57). – С. 16–20.
9. *Резолюция совета экспертов «Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации» от 01 июня 2015 года* / Р. С. Козлов [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. Respiratory organs diseases. – 2015. – № 1. – С. 3–6.