

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Г.А. Самсыгина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Улучшение фармакологических характеристик нового поколения макролидных антибиотиков привело к значительному снижению частоты побочных явлений, сопровождалось расширением спектра их антимикробного действия, улучшением фармакодинамики [1-3]. Но не только это привлекает внимание педиатров к макролидам. Важным моментом становится возрастание потребности клинической педиатрической практики в препаратах. Это обусловлено следующим. В 70-80-е годы результаты многочисленных исследований убедительно доказали ведущую роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологии инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей, особенно в этиологии бронхитов и пневмоний. Благодаря этим исследованиям к середине 80-х годов заметно возросло применение пенициллина и его полусинтетических производных, в частности ампициллина, в лечении заболеваний верхних отделов респираторного тракта, внебольничных бронхитов бактериальной природы и внебольничных пневмоний.

Однако прошло более 15 лет, и активное использование антибиотиков пенициллинового ряда неизбежно отразилось на этиологической структуре респираторной патологии. По данным литературы, в 90-х годах наблюдалось отчетливое снижение этиологической значимости пневмококка, несмотря на его продолжающееся лидерство среди респираторных патогенов. На его долю приходится уже не 80% всей инфекционной респираторной патологии, как ранее, а от 15 до 45% [1, 3, 4]. Гемофильная палочка как причина острого бронхита и внебольничной пневмонии в детской популяции встречается в 5-10% случаев, преимущественно в возрасте от года до 7 лет. В то же время возрастает значение других микроорганизмов - микоплазм, которые регистрируются в 6-20% случаев, хламидий (5-16% случаев), моракселл и др. [3-6].

К сожалению, популяционные исследования структуры возбудителей респираторной патологии у детей в последние годы в нашей стране практически не проводились, а при исследованиях у взрослых в основном изучалась частота встречаемости наиболее распространенных и изученных возбудителей, таких как пневмококк, другие стрептококки, стафилококк. Но даже в этих работах отмечается возрастание частоты заболеваний, вызванных атипичными возбудителями (до 10,2%), и сравнительно невысокая частота выделения пневмококка (31%) [2, 5, 6].

В связи с этим нами первоначально была предпринята попытка изучить частоту встречаемости микоплазменной и хламидийной инфекции при острой инфекционной патологии нижних отделов респираторного тракта (бронхите и пневмонии) у ограниченного круга больных детского возраста. Исследования проведены с ноября 1996 по февраль 1997 г. у больных с заболеваниями нижних отделов респираторного тракта.

Обследовано 42 ребенка в возрасте от 12 мес до 12 лет. Для выявления микоплазменной и хламидийной инфекции использованы полимеразная цепная реакция и определение антител классов М и G методом прямой иммунофлюоресценции в динамике заболевания на 2-3-й и 5-6-й неделях заболевания.

Проведенные исследования показали, что при острой бактериальной инфекции нижних отделов респираторного тракта у 14,3% больных выявляются диагностические титры *IgM* к *Mycoplasma pneumoniae*, у 7,1% больных - к *Chlamidia pneumoniae*, нарастающие в динамике. Одновременно у 90,5% обследованных детей бактериологическое исследование мазков из зева выявило кокковую флору: *Streptococcus viridans* - в 55,6% случаев, другие виды

стрептококка - в 44,4%. В 9% случаев стрептококк обнаружен в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. Необходимо отметить, что микрофлора, выделенная из зева, в частности кокковая, не может рассматриваться как этиологически значимая для заболеваний нижних отделов респираторного тракта, микробный пейзаж которых нередко существенно отличается от такового носоротоглотки.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что частота встречаемости атипичных возбудителей (микоплазм и хламидий) в спектре респираторных патогенов у обследованных нами детей в Москве, болевших бронхитом и внебольничной пневмонией в зимний период 1996-1997 гг., составила 21,4%. Т.е. практически каждый 5-й ребенок с респираторной инфекцией имел атипичную природу заболевания, и, следовательно, это порождало необходимость избирательного назначения антибиотиков.

Как известно, внутриклеточные атипичные возбудители проявляют низкую чувствительность к пенициллинам и цефалоспорином. Активностью против них обладают макролиды, фторхинолоны и тетрациклины. Однако в педиатрии использование тетрациклинов возможно лишь у детей старшего возраста (в основном старше 10 лет), а фторхинолоны не назначаются до прекращения процесса роста организма, т.е. до 18 лет. Препаратами выбора, таким образом, при атипичной этиологии респираторной инфекции у детей являются только макролиды. В связи с этим нами было проведено сравнительное, контролируемое, параллельное исследование клинической эффективности двух макролидных антибиотиков: 14-членного рокситромицина и 16-членного спирамицина.

Выбранные антибиотики характеризуются улучшенной по сравнению с эритромицином фармакокинетикой, имеют педиатрические лекарственные формы, принимаются внутрь и обладают, по данным литературы, невысокой частотой побочных эффектов.

Исследования проведены у 82 детей, 40 из которых получали спирамицин, а 42 - рокситромицин. Отбор больных в группы проводился методом рандомизации. Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. Обследование больных включало помимо физикальных методов рентгенографию грудной клетки (56 больных), анализ периферической крови (78 больных), бактериологическое исследование мазков из зева (64 ребенка), исследование на хламидиоз и микоплазмоз (42 больных).

Во всех случаях были диагностированы бронхит бактериальной этиологии или нетяжелая сегментарная или полисегментарная бронхопневмония. Пневмония диагностирована в 9,5% случаев в группе детей, леченных рокситромицином, и 7,2% в группе больных, принимавших спирамицин ($p > 0,05$). Среди больных, получавших лечение рокситромицином, 73,8% детей имели длительность заболевания от 2 до 5 дней. Какой-либо антибактериальной терапии до назначения рокситромицина они не получали. У 26,2% больных давность заболевания превышала неделю, у части из них - достигала 1,5-2 мес, но в среднем составила 19,8 дня.

Среди детей, леченных спирамицином, 80% составили больные с длительностью заболевания до 6 дней. Они также не получали антибактериальной терапии до начала лечения препаратом. 20% больных имели длительность заболевания свыше 6 дней, в среднем длительность болезни составила 16,4 дня; различия между группами не достоверны.

Большинство детей с длительностью заболевания свыше 6 дней в обеих группах получили амбулаторно от 1 до 3 курсов неэффективной антибактериальной терапии: в 2/3 случаев - пенициллинами (ампициллин, феноксиметилпенициллин, реже - оксациллин), в 1/3 - цефалоспорином I поколения (цефалексин) или ко-тримоксазолом. Это коррелирует с результатами проведенного на первом этапе бактериологического исследования: неэффективность терапии антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда, затяжной характер заболевания отмечен в 20 и 26,2% случаев в наблюдаемых группах больных, т.е. у пятой части больных острой инфекцией нижних отделов респираторного

тракта. Исследование на микоплазмоз и хламидиоз было проведено именно у этих больных. У большинства из этих больных с затяжным течением воспалительного процесса была выявлена микоплазменная или хламидийная этиология болезни.

Длительность курса антибиотикотерапии в обеих группах составила от 7 до 15 дней, в среднем 10,1 и 10,8 дня ($p > 0,05$). Суточная доза рокситромицина составила 5-8 мг/кг (в среднем 6,3 мг/кг), спирамицина 75-150 тыс. МЕ/кг.

Результаты лечения представлены в таблице. Клиническая эффективность препаратов была достаточно высока и не имела выраженных различий (92,8 и 92,5% соответственно). При этом у больных обеих групп уже на 2-3-й день лечения наблюдалось снижение температуры тела до нормальных или субфебрильных цифр и улучшение самочувствия. Исчезновение физикальных изменений в легких отмечалось на 4-7-й день лечения, купирование кашля на 5-7-й день. При проведении контрольного рентгенологического исследования (после 10-го дня терапии), выполненного у 1/5 больных, патологические изменения в легких отсутствовали.

Отсутствие клинического эффекта при применении этих макролидов также оказалось идентичным по частоте (4,8% для рокситромицина и 5,0% для спирамицина, $p > 0,05$). Под "отсутствием клинического эффекта" понималось отсутствие положительной динамики в течение 2 дней терапии: сохранение или нарастание лихорадки, интоксикации и появление или нарастание дыхательной недостаточности. В этом случае уже на 2-3-й день лечения была произведена смена антибактериальной терапии на пероральный цефалоспорин II поколения цефуроксим аксетил, обладающий хорошей активностью в отношении пневмококка и гемофильной палочки.

Следует отметить, что практически с одинаковой частотой (2,4 и 2,5% соответственно) у больных отмечалось развитие осложнений в виде синусита и острого среднего отита. Этот вариант осложнений при терапии макролидами (в частности, рокситромицином) уже описан нами ранее. Осложнения основного заболевания развивались обычно на 5-6-й день лечения после 2-3-дневного периода отчетливого клинического улучшения. При этом отмечался повторный подъем температуры до фебрильных цифр, нарастание интоксикации, иногда - появление болевого синдрома. Оториноскопия и рентгенография носоглотки и придаточных полостей носа позволили выявить явления острого среднего отита, нередко за счет обострения секреторного среднего отита, развитие этмоидита, гайморита или аденоидита. Анализ этих случаев показал, что развитие таких осложнений при терапии макролидами отмечено у детей с предшествующей хронической ЛОР-патологией, имевших выраженные аденоидные вегетации и неоднократно и длительно леченных антибиотиками.

Повторное бактериологическое исследование отделяемого носоглотки с использованием селективных питательных сред и микроскопия мазков позволили в части случаев выделить грамотрицательные бактерии (*E.coli*, *P.aeruginosa*) или анаэробы, особенно при синуситах. Развитие синусита и отита потребовало смены антибактериальной терапии: выздоровление детей достигнуто после назначения цефуроксима аксетила (при синусите его сочетали с метронидазолом).

Оба макролида характеризовались хорошей переносимостью. Легкие или умеренно выраженные нежелательные явления наблюдались чаще в группе детей, леченных спирамицином ($p < 0,05$). Наиболее частыми побочными проявлениями явились снижение аппетита, срыгивания у детей первого года жизни, рвота у детей раннего и дошкольного возраста и жалобы на неприятные ощущения и боль в области эпигастрия у детей школьного и старшего школьного возрастов. Реже отмечалась диарея (0,36 и 0,45% от всех наблюдений). Специальной терапии нежелательные явления не требовали. Среди нежелательных явлений мы не наблюдали аллергических реакций, в том числе и у детей раннего возраста, страдающих детской экземой и пищевой аллергией. Также отсутствовали побочные

проявления у детей, имевших аллергическую реакцию на антибиотики пенициллинового ряда.

Заключение

Изучение частоты встречаемости атипичных возбудителей среди респираторных патогенов на ограниченном контингенте больных детей с инфекцией нижних отделов дыхательных путей, проведенное в зимний период времени (1996-1997 гг.), показало, что в 21,4% случаев заболевание было обусловлено микоплазменной (14,3%) или хламидийной (7,1%) инфекциями.

Полученные данные коррелируют с частотой затяжного течения острых бронхитов и пневмоний, при которых была неэффективна терапия пенициллинами или цефалоспоридами. Их частота составила 20-26% всех наблюдений. Таблица. Сроки исчезновения клинических проявлений заболевания у детей, получавших лечение рокситромицином или спирамицином (в днях)

Препарат	Температура	Изменение самочувствия	Кашель	Физикальные изменения в легких	Рентгенологические изменения в легких
Рокситромицин	2,1	1,9	5,7	5,2	10
Спирамицин	2,4	2,0	5,6	5,5	10

Достаточно весомая доля атипичных возбудителей среди респираторных патогенов, с одной стороны, ставит вопрос о необходимости разработки диагностического алгоритма для рационального эмпирического выбора антибиотика при лечении внебольничных бронхита и пневмонии у детей.

С другой стороны, достаточно высокая частота микоплазменной и хламидийной инфекции в респираторной патологии детей в настоящее время позволяет рассматривать макролидные антибиотики как одни из препаратов первого ряда в лечении внебольничных бронхитов и пневмоний (при соответствующем алгоритме этиологического диагноза).

Макролидные антибиотики, выпускаемые в педиатрических лекарственных формах, спирамицин и рокситромицин, показали высокую клиническую эффективность при инфекциях нижних отделов респираторного тракта у детей, составившую 92,5-92,8%.

Литература:

1. Стречунский Л.С. и соавт. // *Макролиды*. - М. 1998
2. Data on file. Rhone Poulenc Rorer. *Результаты применения спирамицина при внебольничных пневмониях. Многоцентровое исследование в России.*
3. Яковлев С.В. // *Антимикробная химиотерапия*. М. 1997; 66-8.
4. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. // *Клиническая фармакология болезней органов дыхания*. - Руководство для врачей. М. 1996; 146-61.
5. Ноников В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. // *Применение ровамицина при лечении бронхо-легочных инфекций*. - *Клин. фармакология и терапия* 1995; 4(1): 18-21.
6. *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice* // edited by Harold C. Neu [et al.] - 1995. New York. Basel. Hong Kong. *Second International Conference on the Macrolides, Azolides, and Streptogramins (ICMAS)*, 533.

