Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, **Т.В. Гищак**, к.м.н., кафедра педіатрії № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Роль сучасних макролідів у терапії респіраторних захворювань, спричинених внутрішньоклітинними збудниками, у дітей

Ю.В. Марушко

Найбільш частою патологією дитячого віку є респіраторні захворювання. Згідно з даними Державної служби статистики України захворюваність населення країни на хвороби органів дихання у 2011 р. становила 14 млн 148 тис. випадків. Питома вага дитячої захворюваності на гострі респіраторні інфекції на сьогодні залишається достатньо високою і потребує уваги клініцистів.

Останнім часом з'являється все більше даних, що змушують ретельніше зважати на етіологію, від якої залежать заходи впливу на збудник, і патогенез інфекцій дихальних шляхів у дітей. З одного боку, це стосується виявлення до цього часу невідомих властивостей у вивчених патогенів, що допомагають останнім набувати стійкості до антимікробних препаратів; з іншого – обговорюється роль атипових патогенів (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae) в етіології інфекцій не тільки нижніх дихальних шляхів, а й верхніх дихальних шляхів, а також гострого бронхіту (Т.В. Спивак, Л.К. Катосова, 2009; N. Reinton et al., 2013).

За класичними уявленнями, більшість випадків гострих респіраторних захворювань викликані вірусами і не потребують призначення антибіотиків. Однак останнім часом з'являється все більше інформації про приєднання бактеріальних збудників, у тому числі атипових патогенів, таких як M. pneumoniae, C. pneumoniae, та їхню роль в етіології подібних інфекцій (Т.А. Капустіна і співавт., 2007; T.J. Marrie et al., 2012). Так, частота інфекції, викликаної C. pneumoniae та M. pneumoniae, у разі гострих респіраторних інфекцій в середньому становить до 10% у період поза епідемією і може досягати 25-50% під час епідемічних спалахів. Як виявлено в проведених нещодавно дослідженнях L.Q. Ke і співавт. (2013), IgM до M. pneumoniae виявлено у 3,6% дітей віком до 1 року, у 12,5% – 1-3 років, у 19,2% – 3-6 років і у 24,4% – 6-14 років. Частіше ця інфекція виявлялась улітку та восени (19,18% випадків) порівняно з іншими сезонами року (9,61%).

Частка мікоплазмової пневмонії в структурі позалікарняних пневмоній варіює в межах 5-50% (N. Reinton et al., 2013).

M. pneumoniae і C. pneumoniae є внутрішньоклітинними збудниками і, на думку низки дослідників, можуть тривало персистувати в клітинах епітелію, лімфоглотковому кільці, сприяти алергії, обумовлювати більш важкий перебіг неспецифічних захворювань легенів і бути причиною загострення хронічної бронхолегеневої патології (J.T. Good et al., 2012). Виділення цих збудників за допомогою традиційного бактеріологічного дослідження мокротиння неможливе.

Більшість учених стверджують: в осіб, які перехворіли на мікоплазмову або хламідійну пневмонію, відзначалися повторні інфекції дихальних шляхів, що протікали з обструкцією, тенденцією до затяжного перебігу і рецидиву (N. Wantia et al., 2011; H. Akaike et al., 2012). Це пов'язано з тим, що розвиток цих інфекцій, як правило, відбувається на тлі зниження протиінфекційної резистентності організму, обумовленого пригніченням імунітету. Мікоплазми і хламідії на різних стадіях розвитку існують як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно, що вимагає участі гуморальних і клітинних механізмів імунітету для елімінації зазначених патогенів. Більшість антимікробних засобів діє переважно на позаклітинну форму збудників. У цій ситуації створюються умови для персистенції збудника, дисемінації його в організмі, хронізації процесу, формування ускладнень.

Останніми роками доведено можливість внутрішньолікарняних пневмоній, викликаних мікоплазмою, зокрема в осіб, які перебувають на штучній вентиляції легенів.

Мікоплазма займає проміжне положення між вірусами, бактеріями й найпростішими і є мембраноасоційованим мікроорганізмом, унікальним мембранним паразитом, здатним до самореплікації та тривалої персистенції. Це дрібні поліморфні прокаріотичні мікроорганізми, що містять РНК і ДНК. Замість клітинної стінки мікоплазми мають тришарову цитоплазматичну мембрану, що обумовлює резистентність до різних агентів, насамперед до пеніциліну та інших β-лактамів (F. Cardinale et al., 2013). Мікоплазми мають високий ступінь адгезії до клітинної мембрани, а також механізм мімікрії під антигенний склад клітини-хазяїна, що сприяє тривалій персистенції та зниженню ефективності імунного захисту і, відповідно, суперінфекції іншими мікроорганізмами.

У випадку пневмоній мікоплазмової етіології під час рентгенологічного дослідження виявляють типові пневмонічні інфільтрації легеневої паренхіми, частіше вогнищевого і багатовогнищевого характеру, однак у 20-25% хворих визначаються лише інтерстиціальні зміни; зрідка на стандартних рентгенограмах (особливо виконаних в жорсткому режимі) патології не відмічається. Лейкоцитарна формула периферичної крові зазвичай не змінена, можливий незначний лейкоцитоз або лейкопенія. Зрідка відзначають невмотивовану анемію. Посіви крові стерильні, мокротиння – неінформативні. Мікроскопія мазка мокроти, пофарбованого за Грамом, діагностичного значення не має.

Для мікоплазмових пневмоній характерна дисоціація деяких клінічних ознак: висока лихоманка в поєднанні з нормальною лейкоцитарною формулою та слизистим мокротинням; низький субфебрилітет з профузним потом і важкою астенізацією. Таким чином, мікоплазмова пневмонія має певні клінічні особливості, що дозволяють лікарю припустити етіологічний агент.

C. pneumoniae – це патогенні облігатні внутрішньоклітинні грамнегативні бактерії, що паразитують на слизових оболонках людини і тварин. У своєму складі вони містять ДНК і РНК, а також мають клітинну стінку, рибосоми. C. pneumoniae, як і інші хламідії, характеризуються двофазним циклом розвитку, що складається з чергування функціонально і морфологічно різних форм – елементарних і ретикулярних тілець (J.T. Korhonen et al., 2012).

Елементарні тільця – метаболічно малоактивні, адаптовані до позаклітинного існування форми, що мають вигляд круглої клітини діаметром 0,2-0,6 мкм; виявляють інфекційні властивості, антигеноактивні, здатні проникати в чутливу клітину, де й реалізується цикл розвитку хламідій. Ретикулярні тільця – метаболічно активні, забезпечують репродукцію мікроорганізму. Це форма внутрішньоклітинного існування патогена, яка не має інфекційних властивостей.

Потрапивши в респіраторний тракт, C. pneumoniae проникає в клітину-хазяїна шляхом ендоцитозу елементарних тілець. В одних випадках тканинні макрофаги фагоцитують хламідії за допомогою псевдоподій, в інших – чутливі клітини інвагінують ділянку плазмалеми з адсорбованим елементарним тільцем в цитоплазму з утворенням фагоцитарної вакуолі (J.T. Korhonen et al., 2012). Характерною особливістю елементарних тілець є здатність стимулювати їх ендоцитоз чутливою клітиною і інгібувати злиття лізосом з фагосомою, що містить хламідофіли. Фагоцитовані елементарні тільця, що проникли в клітину, перетворюються через перехідні форми в ретикулярні тільця. Розмножуючись шляхом бінарного поділу, ретикулярні тільця перетворюються через перехідні форми в елементарні тільця нового покоління; останні шляхом руйнування інфікованої клітини виходять з неї, потрапляють в позаклітинне середовище і через 48-72 год інфікують нові клітини. У цитоплазматичних включеннях усередині клітини-хазяїна хламідії не здатні самостійно окисляти глутамінат і піруват, а також здійснювати фосфорилювання й активне окислення глюкози. Вони використовують ферментні системи і АТФ клітини-хазяїна, що обумовлює їх метаболічну і енергетичну залежність; у зв'язку з цим хламідії називають енергетичними паразитами.

За несприятливих умов (під впливом дії антибіотиків, хіміопрепаратів та ін.) хламідії можуть трансформуватися в так звані L-форми, здатні до тривалого внутрішньоклітинного існування, і самовільно повертатися у вихідні форми. У такому стані мікроорганізм стає менш чутливим до антибіотиків. Оскільки L-подібні форми утворюються з неінфекційних форм (ретикулярних тілець), вони не можуть бути діагностовані за допомогою класичних біологічних тестів. Однак у разі активації персистентної інфекції чутливість до антибіотиків цих форм відновлюється.

В епідеміологічних дослідженнях показано, що ця інфекція широко поширена, проте пневмонії розвиваються тільки у 1 з 10 інфікованих, натомість у інших хворих ознаки інфекції виражені слабко або залишаються непоміченими (L.Q. Ke et al., 2012).

У новонароджених хламідійна інфекція проявляється у вигляді кон'юнктивіту, назофарингіту, бронхіту, пневмонії, гастроентериту, проктиту, вульвіту, уретриту, менінгіту, міокардиту, реактивного артриту. Перебіг хламідіозу у новонароджених може мати гостру і хронічну форму, можлива персистенція збудника. У дітей старшого віку хламідійна інфекція з високою частотою виявляється у випадку хронічних захворювань носоглотки та придаткових пазух носа. У дітей з ЛОР-патологією, які відвідують організовані колективи, хламідійна інфекція виявлялася у 21% випадків (Т.А. Капустіна і співавт., 2007). Останнім часом відзначають високу частоту респіраторного хламідіозу у хворих на бронхіальну астму (25,9%), особливо в разі її тяжкого перебігу (J.T. Good et al., 2012). У дітей з рецидивуючими та хронічними бронхітами респіраторна хламідійна інфекція виявляється в 35% випадків (Т.В. Співак, Л.К. Катосова, 2009).

Клінічно важливо, що β-лактамні антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми) та аміноглікозиди не ефективні для знешкодження внутрішньоклітинних збудників. У зв'язку з цим актуальною є проблема раціонального вибору антибактеріального засобу для лікування таких інфекцій. Для терапії інфекцій дихальних шляхів, спричинених внутрішньоклітинними збудниками, використовуються антибіотики групи макролідів. Останні відносяться до так званих тканинних антибіотиків, оскільки їх концентрація в тканинах значно вища за сироваткову.

Макроліди класифікують за будовою лактонного кільця (14-членні – еритроміцин, рокситроміцин, 15-членні – азитроміцин, 16-членні – спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин) і за походженням (природні – еритроміцин; напівсинтетичні – азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин; проліки – ефіри і солі еритроміцину, олеандоміцин) (рис.).

У лікуванні хламідійних і мікоплазмових інфекцій широко застосовують азитроміцин. Він не тільки проявляє

Продовження на стор. 8.

SANDOZ
Здорові рішення

ZU_2013_04.qxd 07.03.2013 10:43 Page 8

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, **Т.В. Гищак**, к.м.н., кафедра педіатрії № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Роль сучасних макролідів у терапії респіраторних захворювань, спричинених внутрішньоклітинними збудниками, у дітей

Продовження. Початок на стор. 7.

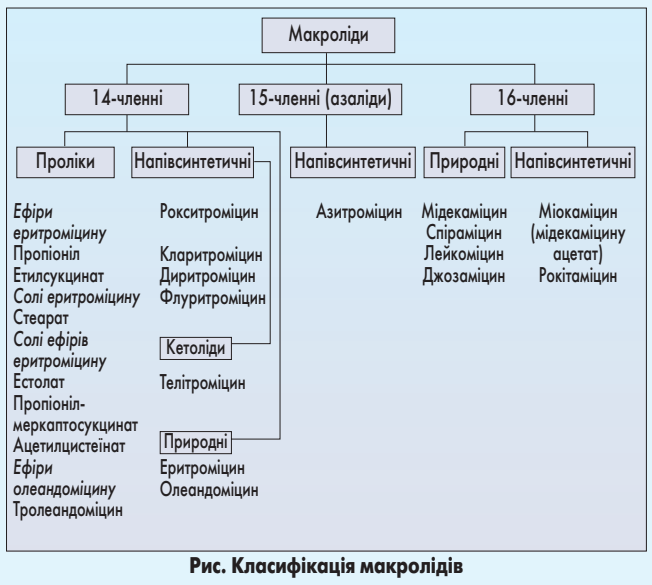

Рис. Класифікація макролідів

Таблиця 1. Антимікробна активність деяких макролідів стосовно внутрішньоклітинних збудників (С.В. Буданов, 2000)

Мікроорганізми	Азитроміцин	Рокситроміцин	Кларитроміцин	Еритроміцин	Джозаміцин	Спіраміцин
	МПК (мінімальна пригнічувальна концентрація), мкг/мл					
M. pneumoniae	0,001-0,01	0,03	0,004-0,125	0,004-0,06	Немає даних	0,05-1
M. hominis	2-16	64	0,12	>32	0,5	4-32
C. pneumoniae	0,06-0,25	0,25	0,004-0,03	0,06-0,25	Немає даних	4
C. trachomatis	0,125	0,03	0,007	0,06	0,03	0,5

високу активність проти хламідій і мікоплазм in vitro (табл. 1), а й здатний проникати всередину клітин та створювати в них високі концентрації. Препарат застосовується 1 раз на добу, короткими курсами.

Механізм дії азитроміцину пов'язаний із впливом на функцію бактеріальних рибосом. Препарат зв'язується з 50S-субодиницею рибосоми і таким чином пригнічує біосинтез білків патогенних штамів мікроорганізмів, при цьому сповільнюються реакції транслокації, транспептидації, в результаті чого порушується процес формування та нарощування пептидного ланцюга, обумовлюючи бактеріостатичний ефект (K. Togami et al., 2012). Однак у високих концентраціях, особливо відносно тих мікроорганізмів, що знаходяться у фазі росту, азитроміцин може мати бактерицидну дію. Такий ефект виявляється, як правило, проти β-гемолітичного стрептокока групи А і пневмокока.

Завдяки стійкості в кислому середовищі та ліпофільності азитроміцин швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Високі концентрації в тканинах і тривалий період його напіввиведення обумовлені низьким зв'язуванням з білками плазми крові, а також здатністю проникати в еукаріотичні клітини та концентруватися в середовищі з низьким pH, що оточує лізосоми. Здатність азитроміцину накопичуватися переважно в лізосомах особливо важлива в лікуванні пацієнтів із хламідіозом. Доведено, що фагоцити транспортують азитроміцин у місця локалізації інфекції, де він вивільняється в процесі фагоцитозу. Концентрація цього препарату в осередках інфекції вища, ніж у здорових тканинах, і корелює зі ступенем запального процесу. Незважаючи на високу концентрацію у фагоцитах, азитроміцин не пригнічує їх функцію.

Виведення азитроміцину з плазми крові відбувається у два етапи: період напіввиведення препарату становить 14-20 год в інтервалі від 8 до 24 год після прийому і 41 год в інтервалі від 24 до 72 год, що дозволяє застосовувати його 1 раз на добу. Крім того, він зберігається в бактерицидних концентраціях в осередку запалення протягом 5-7 днів після прийому останньої дози, що дозволило розробити короткі курси лікування.

Істотний вплив на біодоступність азитроміцину має їжа. Одночасний прийом його з їжею зменшує всмоктування на 50%, тому препарат приймають за 1 год до або через 2 год після їди. Всмоктування азитроміцину в шлунково-кишковому тракті може сповільнюватися у разі прийому антацидів.

Таблиця 2. Порівняльна фармакокінетика азитроміцину з іншими макролідами (Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 1997; E. Bergogne-Berezin, 1996)

Препарат	Доза, мг	Tmax, г	Cmax, мг/л	AUC, мг/(гґл)	T1/2, г
Азитроміцин	500	2-3	0,4	6,7	35-54
Кларитроміцин	500	2-3	0,4	18,9	5
Еритроміцин	500	1-5	1,9-3,8	5,8-11,2	1,5-2,5
Джозаміцин	1000	1	3,8	7,9	1,5-2,5
Рокситроміцин	150	1-3	5,4-7,9	53,0-81	10,5
Спіраміцин	3000	5-10	1,6-2,8	13,6	8

Примітки: T_{max} – час досягнення пікової концентрації в крові; C_{max} – величина пікової концентрації; AUC – площа під фармакокінетичною кривою; $T_{1/2}$ – період напіввиведення.

Таблиця 3. Концентрація азитроміцину в деяких тканинах і рідинах організму (Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 2002)

Тканини і середовище	Режим дозування	Час визначення	Концентрація в тканині (середовищі), мг/кг (мкг/мл)	Відношення тканинної концентрації до сироваткової
Мигдалики, аденоїди	10 мг/кг 3 дні	1-й день	10,3	227
		2-й день	7,2	547
		4-й день	9,3	956
		5-й день	1,5	–
Слизова оболонка бронхів	500 мг однократно	12 год	–	10,8
		48 год	–	195
		96 год	–	240
Секреторна рідина дихальних шляхів	500 мг однократно	12 год	–	4,4
		48 год	–	82
		96 год	–	80
Слизова оболонка гайморової пазухи	500 мг 5 днів	1 год	0,169	8,5
		2 год	2,06	8
		4 год	0,9	3,5
		6 год	0,58	3,7
		12 год	0,345	9,6
		24 год	0,046	1,8
Ексудат середнього вуха	1-й день: 10 мг/кг	24 год	8,61	215
	2-5-й день: 5 мг/кг	48 год	9,43	314

Пікові концентрації азитроміцину та інших макролідів у сироватці крові у випадку прийому всередину залежать від виду препарату і дози (табл. 2). З підвищенням дози антибіотика його доступність, як правило, збільшується. Для азитроміцину характерні найнижчі концентрації в крові, що теоретично може створювати проблеми у разі інфекцій, що супроводжуються бактеріємією.

Важливим елементом фармакокінетики азитроміцину є наявність двох піків концентрації в крові. Феномен другого піку обумовлений тим, що значна частина препарату, первинно депонована в жовчному міхурі, згодом надходить у кишечник і всмоктується.

Азитроміцин накопичується в мигдаликах, середньому вусі, придаткових пазухах носа, легенях, бронхолегеневому секреті, альвеолярних макрофагах, плевральній і перитонеальній рідині, лімфатичних вузлах, органах малого таза, причому у випадку запалення проникність препарату у відповідний осередок збільшується (табл. 3).

Концентрація азитроміцину, створювана в цих органах і середовищах, перевищує мінімальну інгібуючу (MIK_{90}) для основних патогенів.

Азитроміцин метаболізується в печінці, головним чином шляхом N- і O-деметилювання, з утворенням метаболітів, що не виявляють антибактеріальні властивості. Метаболіти виділяються переважно із жовчю і далі з фекаліями. Ниркова екскреція становить 5-10%. На тлі порушення функції нирок період напіввиведення не змінюється, тому коригування режиму дозування не потрібне.

Препарат Азитро САНДОЗ® (азитроміцин) випускається у вигляді порошку для приготування оральної суспензії по 100 мг / 5 мл і 200 мг / 5 мл, а також у вигляді таблеток 250 мг і 500 мг. Призначається дітям до 12 років у дозі 10 мг/кг. У дітей з 12 років можливий курсовий прийом протягом 3 і 5 днів. У разі 3-денного прийому призначають по 500 мг 1 р/день. У випадку 5-денного курсу призначають у 1-й день 500 мг, з 2-го по 5-й день – по 250 мг/день.

Протипоказаннями до призначення азитроміцину є підвищена чутливість до макролідів; наявність в анамнезі тяжких порушень функції печінки, електролітного балансу (гіпокаліємії, гіпомагніємії); виражена брадикардія, аритмія, серцева недостатність; вік до 12 міс.

За даними більшості досліджень, частота побічних реакцій на тлі прийому азитроміцину становить менше 9%. У більшості випадків відзначаються помірні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, нудота, блювання, діарея та ін.), що, як правило, не вимагають відміни препарату. Рідко або дуже рідко спостерігаються зміни з боку нервової системи (головний біль, запаморочення, сонливість та ін.), зміни лабораторних показників (рівня печінкових ферментів та ін.), алергічні реакції (шкірний висип, набряк Квінке та ін.), розвиток вагінального кандидозу та інтерстиціального нефриту.

Застосування азитроміцину у дітей показало високу ефективність у лікуванні гострих респіраторних захворювань. У дослідженнях S.I. Esposito і співавт. (2005) взяли участь 353 дитини віком від 1 до 14 років, контрольну групу становили 208 дітей. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: прийому азитроміцину в комбінації із симптоматичною терапією і тільки симптоматичної терапії. Гостра інфекція, спричинена M. pneumoniae і/або C. pneumoniae, діагностувалася в тому випадку, якщо в дитини визначалося наростання титру специфічних антитіл у парних сироватках і/або за умови виявлення ДНК цих мікроорганізмів у назофарингеальному аспіраті. Таким чином, інфекції, спричинені атиповими збудниками, було діагностовано в 54% пацієнтів. Виявлено як короткотривалий (частіше у разі внутрішньоклітинних інфекцій), так і довготривалий (незалежно від збудника) ефект азитроміцину.

В іншому дослідженні цих же авторів (2003; n=1706) було продемонстровано вищу ефективність азитроміцину у випадку рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів порівняно із симптоматичною терапією і застосуванням β-лактамних антибіотиків.

Хорошу ефективність азитроміцину в лікуванні гострих респіраторних захворювань із затяжним перебігом відмічено також в інших випробуваннях (K. Wang et al., 2011).

У випадку позалікарняних пневмоній у дітей клінічна ефективність азитроміцину, за даними різних авторів, становить 92-100% (G. Tredway et al., 1996; S. Mulholland et al., 2012). У контрольованих дослідженнях виявлено високу клінічну (97-99%) і бактеріологічну (91-98%) ефективність препарату за тонзилофарингіту в дітей (T. O'Doherty et al., 1996; H. Aronovitz et al., 1996).

У деяких повідомленнях обговорюються питання резистентності мікоплазм до макролідних антибіотиків у разі пневмонії у дорослих та дітей (B. Sztrymf et al., 2013; F. Cardinale et al., 2013). Існують дані, що істинна резистентність до азитроміцину у патогенних для людини хламідій практично не зустрічається (M.M. Shkarupeta et al., 2007). За даними низки досліджень, стійкість до макролідів, що виявляється у хламідій, зазвичай не має генетичної бази (P.F. Riska et al., 2004), оскільки поява генів резистентності виявляє негативний вплив на здатність мутантних мікроорганізмів до виживання (R. Binet et al., 2007).

Таким чином, як вказують дані літератури, азитроміцин є ефективним і безпечним лікарським засобом, що може з успіхом використовуватися у дітей у випадку гострих респіраторних захворювань і бути препаратом вибору, особливо у разі інфекцій, спричинених внутрішньоклітинними збудниками.

Досвід застосування азитроміцину в лікуванні хворих на респіраторні інфекції, зокрема обумовлені внутрішньоклітинними патогенами, свідчить про його високу терапевтичну ефективність та безпеку.

Великою перевагою азитроміцину є можливість його прийому 1 раз на добу, що забезпечує високий комплаєнс. Лікарська форма у вигляді суспензії має певні зручності для застосування в дітей. Усі вищезазначені переваги сприяють більш широкому застосуванню азитроміцину в педіатричній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

4-03-АЗД-РЕЦ-0213