

О.В. Зайцева, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

Дифференцированные подходы к терапии бронхообструктивного синдрома у детей

Бронхообструктивный синдром (БОС), или синдром бронхиальной обструкции, – это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название wheezing – «синдром свистящего дыхания», так как свистящие звуки (дистантные или выслушиваемые при аускультации) являются основным клиническим проявлением БОС. Синдром бронхиальной обструкции достаточно часто встречается у детей, особенно в первые 3 года жизни. Причины развития бронхиальной обструкции у детей весьма разнообразны и многочисленны, причем самой частой среди них являются острые респираторные инфекции (ОРИ).

По данным зарубежной и отечественной литературы последних лет, наиболее актуальным у больных с БОС рецидивирующего течения (в том числе с бронхиальной астмой – БА) является изучение роли микробно-вирусных ассоциаций, в состав которых входят внутриклеточные возбудители (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. и др.). Установлено, что внутриклеточные возбудители могут как обусловить дебют бронхообструктивного заболевания, так и быть причиной его обострения и тяжелых вариантов течения. Исследования, проведенные в Великобритании и США, выявили статистически достоверное увеличение частоты стероидзависимых форм БА у больных, инфицированных *S. pneumoniae*, по сравнению с неинфицированными. После проведения специфической антибактериальной терапии отмечено улучшение течения заболевания и снижение стероидзависимости. В исследовании, проведенном А. Cunningham и соавт. среди школьников, страдающих БА, установлено, что у детей с частыми обострениями БА (> 4 в год) уровень секреторного IgA к *S. pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями.

В последние годы проведены многочисленные исследования по изучению роли атипичных возбудителей ОРИ в формировании БОС. В качестве модели рассмотрим влияние хламидийной инфекции на функции иммунной системы пациентов с атопическими заболеваниями (в том числе с БА). Хламидии являются облигатными внутриклеточными патогенами, то есть они способны размножаться только внутриклеточно. Нормальный жизненный цикл хламидий двухфазный (микробный организм существует в виде элементарных и ретикулярных телец) и обычно составляет 48-72 ч. Однако при определенных условиях возможна L-подобная трансформация и персистенция хламидий. Персистенция подразумевает долговременную ассоциацию хламидий с клеткой-хозяином, они находятся в жизнеспособном состоянии, но культурально не выявляются. Термин «персистирующая инфекция» означает отсутствие явного роста хламидий, предполагая их существование в измененном состоянии, отличном от их типичных внутриклеточных морфологических форм. При персистентном состоянии происходит задержка роста хламидий, которая коррелирует с уменьшением метаболической активности, что может также влиять на биохимические и антигенные характеристики персистирующего микроорганизма, который становится невозможно выявить с помощью обычных диагностических тестов. Однако покоящийся возбудитель сохраняет способность к возобновлению активного роста и реорганизации в инфекционные формы. Следует также отметить крайнюю сложность эрадикации персистирующего микроорганизма.

Ключевую роль во взаимодействии хламидийной инфекции с иммунной системой организма-хозяина, определяющую течение заболевания и влияющую на персистенцию хламидий, играет интерферон γ (ИФН- γ). Хламидии – одни из немногих невирусных патогенов, индуцирующих синтез ИФН. В настоящее время установлено, что высокие уровни ИФН- γ могут полностью блокировать рост хламидий, кроме того – способствовать лизису инфицированных клеток с элиминацией нежизнеспособных форм, что и лежит в основе освобождения от инфекции. Низкие уровни ИФН- γ индуцируют развитие морфологически аномальных внутриклеточных форм хламидий, что приводит к их персистенции.

Фагоцитоз при хламидийной инфекции является незавершенным и сопровождается крайне неблагоприятной разновидностью внутриклеточного паразитирования, что приводит к гибели фагоцитов или накоплению лейкоцитов с незавершенным фагоцитозом, которые в свою очередь выделяют в пораженный орган большое количество медиаторов воспаления и способствуют дальнейшему размножению хламидий. Кроме того, установлено, что при хламидийной инфекции происходит угнетение активности системы комплемента, снижение синтеза С3а и С5а его фракций, что ведет к слабому хемотаксису полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления и тем самым предрасполагает к затяжному, латентному течению воспалительного процесса.

Таким образом, ОРИ, обусловленные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека,

увеличивая продукцию IgE, интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, фактора некроза опухоли α , но в то же время уменьшая способность к продукции ИФН- γ . Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование и формирование БОС.

Дети первых лет жизни и больные с атопией предрасположены к рецидивированию ОРИ, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты. Рецидивирующие ОРИ у этих групп пациентов достаточно часто протекают с бронхообструкцией, иногда довольно тяжелой. Очевидно, что лечение данного контингента больных должно быть комплексным, строго дифференцированным и обязательно включать этиотропную антибактериальную терапию, которую в большинстве случаев следует сочетать с иммунотерапией.

Показаниями к назначению этиотропной терапии являются острый инфекционный процесс, реинфекция или реактивация персистирующей инфекции. С диагностической целью наиболее часто используют метод микрофлюоресценции или иммуноферментный анализ. Для острой фазы первичной инфекции характерно повышение уровня специфических IgM (со 2-й по 4-ю неделю от начала заболевания), в последующие 2-6 месяцев титр IgM постепенно снижается. Появление специфических IgG при первичной инфекции наблюдают с 3-4-й недели заболевания, IgA – с 4-8-й. При элиминации возбудителя титр IgA резко падает до полного исчезновения, тогда как IgG могут определяться на протяжении длительного времени («серологические шрамы»). Таким образом, критерием острой инфекции служит однократное повышение уровня IgM ≥ 16 (при первичной инфекции) или четырехкратное повышение титра IgG (при реинфекции) в парных сыворотках. Важно помнить, что серологические маркеры появляются не ранее 10-14-го дня от начала острой инфекции. Серологическим маркером персистирующей инфекции является наличие IgA, часто в сочетании с высоким титром IgG, реже – с IgM.

Для лечения атипичных инфекций используют лишь антибиотики, способные проникать внутрь клетки: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны. Однако при выборе антибиотика для лечения ребенка необходимо учитывать не только эффективность, но и максимальную безопасность препарата. Поэтому у детей с атипичной инфекцией используют только антибиотики группы макролидов.

Макролиды высокоэффективны в отношении большинства внебольничных возбудителей респираторных инфекций, включая внутриклеточные патогены. Для них характерны: благоприятный профиль безопасности, отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами, наличие противовоспалительной, иммуномодулирующей и мукоурегирующей активности. Аллергические реакции на макролиды возникают крайне редко. Кроме того, концентрация лекарственного препарата в тканях, как правило, в несколько раз превышает его концентрацию в сыворотке крови, что существенно увеличивает терапевтическую эффективность антибиотика.

Уникальным представителем группы макролидов является азитромицин. Фармакокинетические особенности позволяют назначать азитромицин 1 раз в сутки, причем минимальная подавляющая концентрация антибиотика в тканях сохраняется 5-7 суток. Это позволяет использовать данный препарат как для коротких курсов (1-3 дня) антибактериальной терапии при ОРИ верхних и нижних дыхательных путей, так и для пролонгированного лечения персистирующей инфекции у пациентов с БОС. В настоящее время длительность такой терапии, по данным разных авторов, может варьировать от 2 недель до нескольких месяцев. Длительный ежедневный прием любого антибиотика, безусловно, негативно воспринимается пациентами или их родителями, поэтому прерывистая терапия азитромицином (1 раз в 3, 5 или 7 дней) имеет неоспоримые преимущества перед применением других макролидов.

Азитромицин создает наиболее высокие внутриклеточные концентрации. Благодаря этому он может проявлять бактерицидный эффект в отношении ряда возбудителей, тогда как большинство других макролидов обладает лишь бактериостатическим действием. Необходимо отметить,



Сумамед (азитромицин) Р.С. МЗ Украины № UA4612/01/01 от 03.11.2009, № UA2396/02/01, № UA2396/02/02, № UA 2396/03/01, № UA4170/01/01 от 07.12.2009, № UA2396/04/01 от 14.09.05

что из группы макролидов только азитромицин и кларитромицин эффективны в отношении гемофильной палочки, что важно в терапии смешанных РИ. Азитромицин не влияет на нормальную флору полости рта и кишечника.

Установлена способность азитромицина повышать фагоцитоз полиморфноядерных лейкоцитов и противоинфекционную защиту. Его противовоспалительная активность связана с подавлением синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α), а также с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10). Препарат улучшает мукоцилиарный клиренс, снижает секрецию слизи бокаловидными клетками, уменьшает выраженность бронхиальной обструкции. Эти уникальные фармакокинетические и фармакодинамические свойства азитромицина делают его одним из наиболее используемых макролидных антибиотиков на протяжении последних 10 лет. Однако необходимо учитывать, что все исследования, подтверждающие высокую эффективность и безопасность азитромицина, были проведены с использованием оригинального препарата Сумамед, поэтому их результаты не могут быть автоматически экстраполированы на его генерики.

Сумамед при острой инфекции у детей, как правило, назначают на 3-5 дней. При персистирующей атипичной инфекции, сопровождающейся рецидивирующим БОС, наиболее оправданны прерывистые курсы лечения Сумамедом, перекрывающие 6-8 циклов развития хламидий, то есть продолжительностью от 3 до 6 недель. Пульс-терапия азитромицином – очень перспективный метод лечения. Она успешно используется в лечении урогенитального хламидиоза у новорожденных детей, а также у детей с рецидивирующими и хроническими бронхолегочными заболеваниями, признаками инфекции, вызванной *S. pneumoniae*.

Лечение рецидивирующего БОС, ассоциированного с хламидийной и/или микоплазменной инфекцией, мы начинаем на фоне клинических проявлений ОРИ, назначая Сумамед в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем по 10 мг/кг 2 раза в неделю в течение 4-5 недель, что позволяет охватить несколько циклов развития хламидий. Наш опыт прерывистой терапии азитромицином (Сумамедом) у детей с БА и рецидивирующим течением обструктивного бронхита с установленной инфекцией *S. pneumoniae* продемонстрировал клинический эффект у всех больных и положительную динамику серологических показателей почти у 80% пациентов. Это проявлялось снижением уровня специфических антител класса IgG в 4 раза при одновременном исчезновении IgA или уменьшении их титра.

Таким образом, лечение БОС, ассоциированного с РИ, должно быть дифференцированным и комплексным. При диагностированной атипичной инфекции своевременно проведенная эрадикация атипичных патогенов антибиотиками из группы макролидов (в сочетании с базисной противовоспалительной и при необходимости бронхолитической терапией) способствует у больных обструктивным бронхитом рецидивирующего течения и БА улучшению течения и прогноза заболевания. Однако пролонгированные курсы терапии при персистирующей инфекции нуждаются в совершенствовании. В связи с этим особый интерес представляют исследования по оценке эффективности прерывистых курсов азитромицина, разработанных с учетом высокой безопасности, а также уникальных фармакодинамических и фармакокинетических свойств этого препарата.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении
«Фарматека», №1, 2010 г.