

ISSN 2312-413X (print)  
ISSN 2312-4148 (online)

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

# Актуальна<sup>®</sup> Інфектологія

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)



Том 8, № 1, 2020



УДК 616.24-002-053.2+615.33

КРАМАРЕВ С.А.

Кафедра детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

## МЕСТО АЗИТРОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье рассматриваются этиология и патогенез внебольничной пневмонии у детей, а также вопросы рациональной антибиотикотерапии при этом заболевании.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антибиотикорезистентность, дети, азитромицин.

Пневмония — инфекционное заболевание нижних отделов респираторного тракта, характеризующееся вовлечением в патологический процесс прежде всего альвеол, а также бронхов мелкого калибра и бронхиол (Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2011).

В настоящее время наиболее полно отражает особенности течения пневмонии и позволяет обосновать антибактериальную терапию при данном заболевании Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Важно рассматривать пневмонию с учетом условий и времени инфицирования легочной ткани. Согласно указанным факторам, выделяют внебольничную и нозокомиальную пневмонию. Такое разделение позволяет предположить возможного возбудителя заболевания, определить на основании этого тактику этиотропной терапии и оценить прогноз.

Этиология внебольничной пневмонии непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Вид микроорганизма, вызвавшего заболевание, зависит от условий, в которых произошло инфицирование, возраста ребенка, предшествующей антибактериальной терапии, наличия сопутствующих заболеваний, таких как иммунодефицитное состояние или аспирационный синдром. У детей, проживающих в детских учреждениях закрытого типа (интернаты, дома ребенка), может присутствовать особый микробный пейзаж респираторной системы с высокой частотой антибиотикорезистентности. Это приводит к тому, что у детей в разные возрастные периоды может преобладать та или иная группа возбудителей заболевания, что облегчает эмпирический выбор антибактериальной терапии и делает возраст маркером, по которому можно предположить предпочтительную группу антибиотиков.

У детей в возрасте до 6 мес. можно выделить две группы внебольничной пневмонии, различающиеся по клиническим проявлениям и этиологии: типичная пневмония — фокальная (очаговая, сливная), развивающаяся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичная — с преимущественно диффузными изменениями в легких, протекающая при незначительно повышенной или нормальной температуре тела.

Типичная пневмония чаще развивается у детей с привычной аспирацией пищи (наличием рефлюкса и/или дисфагии), а также как первая манифестация мукосцидоза, иммунных дефектов. Основными возбудителями при этом являются *Escherichia coli* и другая грамотрицательная кишечная флора, *Staphylococcus*, редко — *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*). Реже возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* (*Str.pneumoniae*) и *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) — обычно у детей, имеющих контакт с больным острой респираторной инфекцией.

Внебольничная пневмония у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет чаще всего (70–88 %) вызвана *Str.pneumoniae*. *H.influenzae* типа В выявляют реже (до 10 %), наряду со *Str.pneumoniae* она обуславливает большинство случаев заболевания, осложненных легочной деструкцией и плевритом. *Str.pneumoniae* выделяют редко. Атипичную пневмонию, вызванную *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*), диагностируют у 15 % больных, *Chlamydophila pneumoniae* (*Ch.pneumoniae*) — у 3–7 %. Из вирусов в этом возрасте чаще всего выявляют респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, рино- и аденовирусы типа 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 и 35, часто вместе

© Крамарев С.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

**Таблица 1. Чувствительность *Str.pneumoniae* в РФ к некоторым антибактериальным препаратам (данные исследования ПеГАС)**

Антибиотик	Количество чувствительных штаммов (%)		
	1999–2003 гг.	2004–2005 гг.	2006–2009 гг.
Пенициллин	90,3	91,9	88,8
Амоксициллин	99,9	99,7	99,6
Эритромицин	91,8	93,4	95,4
Кларитромицин	91,9	93,6	92,7
Азитромицин	92,0	93,6	92,7
Левифлоксацин	100,0	99,9	100,0
Моксифлоксацин	99,7	99,9	100,0

с бактериальными возбудителями. При смешанной вирусно-бактериальной инфекции вирус, очевидно, выступает как фактор, способствующий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой.

В этиологической структуре внебольничной пневмонии у детей в возрасте старше 5 лет, наряду со *Str.pneumoniae* (35–40 %), преобладают атипичные возбудители — *M.pneumoniae* и *Ch.pneumoniae*, которые выявляют в 23–44 % и 15–30 % случаев соответственно. *H.influenzae* типа В в этой возрастной группе практически не выявляют, в редких случаях пневмонию вызывает *Str.pyogenes*, распространяющийся лимфогенно из очага воспаления в миндалинах (Woodhead M., 2002; Чучалин А.Г. и соавт., 2010).

К редким (3–5 %) возбудителям внебольничной пневмонии относят: *H.influenzae*, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) и *Klebsiella pneumoniae*, в очень редких случаях — *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом). Существенная (8–40 %) часть случаев заболевания обусловлена смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. Вирусные респираторные инфекции, прежде всего грипп, безусловно, рассматривают как своеобразный проводник бактериальной инфекции и ведущий фактор риска воспаления легких.

Выбор антибиотика для этиотропной терапии при внебольничной пневмонии проводят с учетом активности препаратов, однако в каждой конкретной ситуации необходимо учитывать распространенность и характер резистентности возбудителей.

Учитывая то, что более половины всех случаев внебольничной пневмонии у детей вызваны *Str.pneumoniae*, клинически важным является учет природной резистентности микроорганизма к антибиотикам. В Российской Федерации (РФ) в течение более 10 лет проводят изучение чувствительности возбудителей инфекций дыхательных путей к антибиотикам в рамках многоцентрового исследования ПеГАС (табл. 1) (Чучалин А.Г. и соавт., 2010).

Резистентность *Str.pneumoniae* к антибиотикам связана с модификацией пенициллинсвязывающего белка, что приводит к потере сродства рецепторов микроба к антибиотику. Данные мониторинга резистентности клинических штаммов *Str.pneumoniae* в рамках исследования ПеГАС свидетельствуют о том, что уровень устойчивости *Str.pneumoniae* не превышает 10 %. Все пенициллинорезистентные

*Str.pneumoniae* сохраняют чувствительность к амоксициллину, а резистентность к цефтриаксону колеблется в пределах 0–2 % (Козлов Р.С. и соавт., 2006).

Отмечена невысокая резистентность *Str.pneumoniae* к макролидам (не более 6–8 %). Высокую активность по отношению к данному возбудителю сохраняют респираторные фторхинолоны.

Основной механизм резистентности *H.influenzae*, *M.catarrhalis* связан с продукцией ими ферментов, разрушающих β-лактамы антибиотиков, — β-лактамаз, гидролизующих пенициллины и цефалоспорины. Как показано в исследовании ПеГАС, уровень устойчивости *H.influenzae* к аминопенициллинам в РФ составил 4,7 %. Резистентные к азитромицину штаммы *H.influenzae* составили всего 1,5 %, при этом резистентности к цефтриаксону, амоксициллину/клавулановой кислоте и респираторным фторхинолонам не выявлено (Чучалин А.Г. и соавт., 2006).

Учитывая преобладание в этиологической структуре внебольничной пневмонии у детей старше 5 лет наряду с *Str.pneumoniae* атипичных возбудителей (*M.pneumoniae*, *Ch.pneumoniae*) и высокую вероятность наличия смешанной флоры, в этой возрастной группе актуальным является применение в стартовой антибиотикотерапии макролидных антибиотиков (Антипкин Ю.Г. и соавт., 2008; Середа Е.В., Катосова Л.К., 2010). В международном справочнике по антимикробной терапии представлены рекомендации по эмпирической антимикробной терапии при внебольничной пневмонии у детей (табл. 2).

Среди всех макролидных антибиотиков выделяется Сумамед® (Teva, Израиль) — оригинальный препарат азитромицина. За счет создания высоких концентраций в тканях последний проявляет бактерицидный эффект в отношении целого ряда возбудителей и демонстрирует значительно более высокую активность по сравнению с другими макролидами в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекции нижних дыхательных путей — *H.influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), *M.catarrhalis*, *M.pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, и несколько меньшую, но вполне достаточную для эрадикации *Ch.pneumoniae*, *Str.pneumoniae* и *Bordetella pertussis* (Bauernfeind A., 1993; Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1998).

При пероральном приеме азитромицин быстро проникает в ткани и достигает концентраций, в 10–

100 раз превышающих его уровень в плазме крови. В дальнейшем высвобождение азитромицина из тканей происходит медленно. Высокие концентрации антибиотика в тканях позволяют применять препарат при инфекциях дыхательных путей в течение 3–5 дней (Foulds G. et al., 1990).

К преимуществам фармакокинетики азитромицина относится низкий (7–51 %) уровень его связывания с белками плазмы крови, что обуславливает более быстрое перемещение из сосудистого русла в ткани. Высокая липофильность азитромицина также способствует его хорошему проникновению в ткани и накоплению в них, о чем свидетельствует большой объем распределения — 31,1 л/кг массы тела. Все это способствует тому, что концентрации азитромицина в тканях в десятки и сотни раз превышают таковые в плазме крови (например, в слизистой оболочке бронхов — в 240, в жидкости альвеолярного эпителия — в 80 раз), поддерживаясь на высоком уровне в течение 5–7 дней после отмены препарата.

Азитромицин хорошо проникает внутрь клеток (включая эпителиоциты, макрофаги, фибробласты и др.) и создает длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, до 1200 раз превышающие концентрацию в крови. Наибольшее накопление отмечается в фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагов). Фагоциты, насыщенные азитромицином, транспортируют препарат в очаг инфекционного воспаления за счет миграции под влиянием секретиремых бактериями хемотаксических факторов, создавая в нем концентрацию антибиотика выше, чем в здоровых тканях, причем она возрастает пропорционально выраженности воспаления (рис. 1).

Высвобождение из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов происходит в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов, что обеспечивает высокие концентрации именно в очаге инфекционного воспаления, которые способствуют эрадикации даже устойчивых *in vitro* штаммов *Str.pneumoniae* с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) к эритромицину  $\leq 8$  мг/л (Amsden G.W., 1999).

Важнейшим предиктором эффективности ряда антибиотиков, и азитромицина в частности, считается отношение площади под фармакокинетической кривой Area Under Curve (AUC) к МПК, которое должно быть не менее 50 для обеспечения эффективности в амбулаторных условиях на уровне  $> 90$  % (рис. 2).

В США рост устойчивости *Str.pneumoniae* к макролидам не вызвал снижения их клинической эффективности. Это обусловлено тем, что штаммы бактерий с М-фенотипом резистентности могут быть чувствительными к создаваемым *in vivo* концентрациям антибиотика, а также выраженными иммуномодулирующими свойствами последнего. Кроме того, накопление азитромицина в лизосомах фагоцитирующих клеток обеспечивает терапевтические концентрации препаратов в фаголизосомах и цитоплазме, что особенно важно с точки зрения воздействия на внутриклеточных возбудителей (*Chlamydoiphila* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. и некоторых других) (Hof H., 1991).

Таким образом, важной особенностью азитромицина является его достаточная эффективность в отношении *Str.pneumoniae* и других представителей типичной флоры.

Многие экспериментальные и клинические исследования показали, что макролиды, в частности азитромицин, способны оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действие, связанное с их модулирующим влиянием на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз нейтрофилов. Под влиянием макролидов уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь оксида азота, способных повреждать клетки и ткани. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6, -8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), усиливая выработку противовоспалительных (интерлейкин-2, -4, -10). В отличие от некоторых других макролидов азитромицин уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиаль-

**Таблица 2. Международные рекомендации по эмпирической антимикробной терапии при внебольничной пневмонии у детей**

Возраст	Этиология	Стартовый антибиотик	Альтернативный антибиотик
От 4 мес. до 5 лет	Респираторно-синцитиальный вирус Метапневмовирус человека <i>Str.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i>	Амоксициллин Ампициллин	Цефотаксим Азитромицин Ванкомицин
5–15 лет	<i>M.pneumoniae</i> <i>Ch.pneumoniae</i> <i>Str.pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. Респираторные вирусы Вирусно-бактериальные инфекции (в 23 % случаев)	Азитромицин или амоксициллин + кларитромицин (в тяжелых случаях)	Амоксициллин Доксициклин Эритромицин

ную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, имеет место дополнительное опосредованное действие азитромицина, проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счет подавления киназы, осуществляющей диапедез. Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени способствует фагоцитозу и антиинфекционной защите (Tamaoki J., 2004).

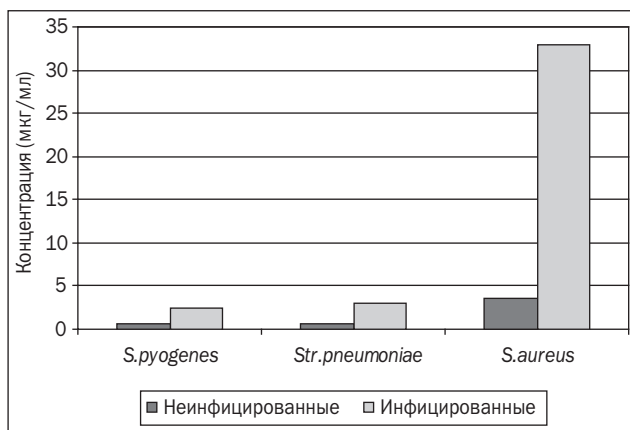
Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, легочной ткани и жидкости, покрывающей эпителий альвеол, во-вторых — на оптимальном спектре активности в отношении как типичных, так и атипичных респираторных патогенов.

Исследования показали, что по клинической эффективности при внебольничной пневмонии у детей азитромицин не уступает другим антибиотикам. В двух рандомизированных клинических исследова-

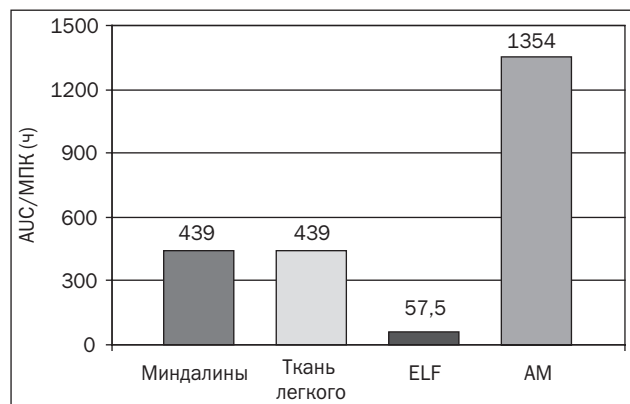
ниях показано, что эмпирическая терапия азитромицином в течение 5 дней у детей в возрасте от 6 мес. до 16 лет обладает таким же высоким клиническим эффектом, как терапия амоксициллином/клавулановой кислотой или эритромицином у детей в возрасте до 5 лет и старше соответственно в течение 10 дней. При этом нежелательные явления при применении азитромицина наблюдались существенно реже (Wubbel L. et al., 1999; Kogan R. et al., 2003).

Азитромицин имеет высокий профиль безопасности, обладая вторым по значимости среди макролидов (после спирамицина) минимальным уровнем метаболизма в печени, что означает минимальную возможность межлекарственных взаимодействий и лекарственного поражения печени. Более 50 % препарата выводится в неизменном виде с желчью, а почечная экскреция не превышает 6 %. Общая частота развития побочных эффектов при его применении у детей составляет около 9 % (при применении кларитромицина — 16 %, эритромицина — 30–40 %). Необходимость отмены препарата вследствие развития нежелательных явлений в среднем не превышала 0,8 % (Ruuskanen O., 2004).

Учитывая широкий спектр действия (грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки, внутриклеточные возбудители, некоторые виды микобактерий и анаэробов), низкий уровень микробной резистентности к препарату, наличие клинически значимых дополнительных свойств (иммуномодуляция, противовоспалительный эффект), высокий профиль безопасности, большую клиническую доказательную базу и присутствие в клинических рекомендациях, азитромицин (Сумамед®) отнесен к препаратам первого выбора при лечении внебольничной пневмонии у детей, не требующей госпитализации. Прежде всего это касается детей в возрасте старше 5 лет, в развитии заболевания у которых превалирует атипичная или смешанная флора. Это наглядно отражено в российско-украинских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у детей (табл. 3).



**Рисунок 1. Высвобождение азитромицина из нейтрофилов в тканях в зависимости от наличия воспаления (Карпов О.И., 2006)**



**Рисунок 2. Показатели соотношения AUC/MPPK азитромицина (Сумамед®) для различных тканей (Карпов О.И., 2006)**

**Примечания: ELF (epithelial lining fluid) — жидкость, покрывающая эпителий альвеол; AM — альвеолярные макрофаги.**

## Список литературы

1. Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей // *Здоровье Украины*. — 2008. — 24, 1. — 11-13.
2. Карпов О.И. Короткие курсы антибиотиков в лечении осложненных респираторных инфекций у детей // *Детские инфекции*. — 2006. — 2. — 39-42.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотико-резистентность *S.pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2 // *Клин. микроб., антимикроб. химиотер.* — 2006. — 8. — 33-47.
4. Середа Е.В., Катосова Л.К. Место азитромицина в педиатрической практике // *Совр. педиатр*. — 2010. — 6(34). — 1-3.
5. Синопольников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. — К., 2011. — 288 с.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 304 с.
7. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., 2010. — 106 с.

**Таблиця 3. Російсько-українські рекомендації по емпіричеській антимікробній терапії при внебольничной пневмонії у дітей**

Возраст больного	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
От 3 мес. до 5 лет	Вирусы <i>Str.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	Внутрь: амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, макролиды	Внутрь: цефуроксим + макролид Парентерально: ампициллин, цефалоспорины II–III поколения, карбапенемы
Возраст старше 5 лет	<i>Str.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>Ch.pneumoniae</i>	Внутрь: амоксициллин, макролиды	Внутрь: амоксициллин/клавулановая кислота, цефуроксим Парентерально: цефалоспорины II–IV поколения, карбапенемы, линкозамиды
Пневмония, осложненная плевритом или деструкцией легкого	<i>Str.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>S.aureus</i>	Парентерально: амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам	Парентерально: цефалоспорины II–IV поколения, цефазолин + аминогликозиды, линкозамиды + аминогликозиды, карбапенемы

8. Amsden G.W. Pharmacological considerations in the emergence of resistance // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 1999. — *Suppl. 1.* — S7-S14.  
 9. Bauernfeind A. In-vitro activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1993. — *Suppl.* — С. 39-49.  
 10. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1990. — 25 *Suppl.* — А: 73-82.  
 11. Hof H. Intracellular microorganisms: a particular problem for chemotherapy // *Introduction. Infection.* — 1991. — 19 *Suppl.*, 4. — S193-S194.  
 12. Kogan R., Martinez M.A., Rubilar L. et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003. — 35(2). — 91-98.

13. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — 23(2 *Suppl.*). — S135-S139.  
 14. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // *Chest.* — 2004. — 125(2 *Suppl.*). — 41S-450S.  
 15. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns // *Eur. Respir. J.* — 2002. — 36. — 20s-27s.  
 16. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — 18(2). — 98-104.

Получено 01.03.13 □

Крамарев С.О.  
 Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Kramarev S.A.  
 Chair of Child Infectious Diseases of National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

**МІСЦЕ АЗИТРОМІЦИНУ В ЛІКУВАННІ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ДІТЕЙ**

**Резюме.** У статті розглянуто етіологію й патогенез позагоспітальної пневмонії в дітей, а також питання раціональної антибіотикотерапії при цьому захворюванні.

**Ключові слова:** позагоспітальна пневмонія, антибіотикорезистентність, діти, азитроміцин.

**AZITHROMYCIN PLACE IN THE THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN**

**Summary.** The paper deals with the etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia in children both the questions on rational antibiotic therapy of this disease.

**Key words:** community-acquired pneumonia, antibiotic resistance, children, azithromycin.