

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Одобрены Минздравом России (письмо № 10-8/1447 от 07.08.2003).— М.; 2003.
2. Akpunonu B., Michaelis J., Uy C.N. et al. Multicenter, Postmarketing Assessment of Levofloxacin in the Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2004; 38 (suppl.1): S5-S15.
3. Levofloxacin. J.A.M.A. 2000; 283: 1679.
4. Gehanno P., Pessey J.J., Serrano E., Goldstein F. Efficacy and safety of levofloxacin in the treatment of acute sinusitis with high risk of complications. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9 (6): abstr. P1139.
5. Kahn J., Tennenberg A., Wiesinger B. Levofloxacin in the treatment of community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9 (6): abstr. P1124.

Поступила 28.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.27.035

И.К.Волков, Л.К.Катосова, И.В.Давыдова, Л.П.Клюкина

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЗИ-ФАКТОР (АЗИТРОМИЦИН) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Отделение пульмонологии, лаборатория микробиологии
Научного центра здоровья детей РАМН, Москва

AN EXPERIENCE OF APPLICATION OF ZI-FACTOR (AZYTHROMYCIN) IN CHILDREN WITH CHRONIC LUNG DISEASES

I.K.Volkov, L.K.Katosova, I.V.Davydova, L.P.Klyukina

Summary

Efficacy of Zi-factor (azythromycin) ("Veropharm", Russia) was examined in 20 children with chronic bronchitis against the background of congenital lung malformations (13 patients), focal pneumosclerosis (6 patients), hypogammaglobulinemia (1 patient). The patients' age was 6 to 17 years. The drug was administered for exacerbations of the respiratory diseases. Sputum cultures yielded *Haemophilus influenzae* (66.7%), *Streptococcus pneumoniae* (25.6%) and *Moraxella catarrhalis* (7.7%). Zi-factor was given orally 500 mg once a day for the 1st day, then 250 mg once a day for the following 4 to 14 days depending on the character and severity of the disease. A positive clinical changes was obtained in all the patients and elimination of the microbial agents was found in 5 patients (from 5 ones examined over time). Adverse effects were not found.

Резюме

Исследована эффективность препарата "зи-фактор" (азитромицин) "Верофарм" (Россия) в лечении 20 детей с хроническим бронхитом, развившимся на фоне врожденных пороков развития легких (13 больных), ограниченных пневмосклерозов (6), гипогаммаглобулинемии (1). Возраст больных составлял 6–17 лет. Препарат назначался по поводу обострения бронхолегочного процесса. В посевах мокроты выделены *Haemophilus influenzae* (66,7%), *Streptococcus pneumoniae* (25,6%) и *Moraxella catarrhalis* (7,7%). Зи-фактор назначали перорально в дозе 500 мг в 1-е сутки однократно, затем по 250 мг 1 раз в день в течение 4–14 дней в зависимости от характера и тяжести обострения заболевания. На фоне лечения получена положительная клиническая динамика у всех пациентов и элиминация микробов у 5 больных (из 5 обследованных в динамике). Побочных эффектов не отмечено.

Антибактериальная терапия является важным методом лечения хронических заболеваний легких (ХЗЛ) в детском возрасте и основой комплексной терапии, применяемой для купирования обострения и достижения ремиссии [1–3]. Основание для назначения антибиотика — наличие симптомов активности бронхолегочного процесса, таких как влажный кашель со слизисто-гнойной мокротой, хрипы в легких, признаки дыхательной недостаточности и выявление в мокроте, аспирате или бронхиальном смыве пато-

генной микрофлоры в диагностически значимом количестве, т.е. более 10^6 микробных тел в 1 мл субстрата [2]. Выбор препарата обусловлен рядом причин, главной из которых является вид условно-патогенной флоры и ее чувствительность к антибиотикам. Наиболее частыми патогенами, выявляемыми при ХЗЛ у детей, являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [1–3]. Для лечения инфекционного процесса, обусловленного этими микроорганизмами, используют

препараты различных групп, в том числе и макролиды. Наибольший интерес в последние годы представляет азитромицин, который широко используется для лечения бактериальных инфекций у взрослых и детей. Есть сообщения о его высокой эффективности в педиатрической практике при фарингитах, ангинах, синуситах, отитах, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* [5,6], а также при острой пневмонии у детей разного возраста обусловленной *Chlamydia trachomatis* [2,7,8]. Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *Haemophilus influenzae*. Привлекательной является высокая эффективность препарата против вышеуказанных патогенов, выявляемая *in vitro*, возможность его перорального приема 1 раз в день, что повышает комплаентность проводимой терапии.

Предметом настоящего исследования стал современный отечественный антибиотик азитромицин, зарегистрированный под торговым названием "Зи-фактор" закрытым акционерным обществом "Верофарм" Россия. Препарат активен в отношении грамположительных (в том числе продуцирующих β -лактамазы стафилококков, *MRSA*, стрептококков, пневмококков) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, энтерококков, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл) бактерий, а также микоплазм, легионелл, бактероидов, гонококков, трихомонад, хламидий, спирохет. Препарат выпускается в виде капсул, содержащих 0,25 г активного вещества (азитромицина) по 6 капсул в упаковке, и рекомендован при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. При изучении иммуномодулирующих свойств зи-фактора в лаборатории иммунокоррекции НИИ трансплантологии и искусственных органов выявлено наличие у препарата наряду с антибактериальным действием противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта, что расширяет возможности его клинического применения при острых и хронических инфекционных заболеваниях, в том числе обусловленных внутриклеточными возбудителями.

Материалы и методы

Препарат зи-фактор был включен в комплексную терапию обострений хронического бронхолегочного процесса у 20 детей и подростков в возрасте 6–17 лет, наблюдавшихся в специализированном пульмонологическом стационаре. Группу составляли 12 мальчиков и 8 девочек. Комплекс лечебных мероприятий включал в себя кинезитерапию, муколитические препараты и другие симптоматические средства. Основную группу больных составили 13 детей с врожденными пороками развития легких (2 ребенка с синдромом Картагенера, 3 ребенка с гипоплазией доли или долей легкого, 8 детей с распространенными пороками развития бронхов). Кроме того, в группу вошло 6 больных с хронической пневмонией (локальный пневмосклероз) и 1 с хроническим брон-

хитом, развившимся на фоне врожденного иммунодефицитного состояния.

Основной жалобой, предъявляемой больными, являлся постоянный влажный кашель со слизистогнойной или гнойной мокротой, количество которой зависело от тяжести заболевания и степени активности воспалительного процесса в бронхах. Отмечались слабость, повышенная утомляемость, дефицит массы тела, бледность кожных покровов. Физикальные изменения в виде разнокалиберных влажных хрипов, в ряде случаев сопровождавшихся ослаблением дыхания, отмечались у всех больных этой группы и варьировали по локализации, распространенности и количеству в зависимости от характера бронхолегочного процесса.

В наиболее тяжелых случаях (у 3 детей с врожденными пороками развития бронхолегочной системы с признаками высокой степени активности воспалительного процесса) зи-фактор назначался вторым курсом, после 7–10-дневного парентерального введения другого антибактериального препарата, что было связано с необходимостью продолжения антибиотикотерапии с целью достижения полной элиминации возбудителя. У остальных детей (17 пациентов) зи-фактор являлся первым и единственным антибиотиком в комплексной терапии обострения бронхолегочного процесса.

Препарат назначали перорально в дозе 500 мг в 1-е сутки однократно, затем по 250 мг 1 раз в день в течение 4–14 дней в зависимости от характера и тяжести обострения заболевания. Превышение рекомендуемой фирмой-производителем длительности лечения было связано с необходимостью более продолжительного воздействия на гнойно-воспалительный процесс и не вызывало каких-либо побочных реакций у больных.

Этиологическая диагностика бронхолегочного воспаления основывалась на выделении возбудителя из мокроты, трахеального аспирата в этиологически значимом количестве (количественный метод посева *Dixon-Miller*). Биоматериал высевали на сыроваточно-кровяной агар, шоколадный агар и среду Сабуро.

Определение чувствительности пневмотропной флоры к азитромицину проводили методом диффузии из диска на среде Мюллера-Хинтона. Результаты тестирования чувствительности микрофлоры к антибиотикам оценивали согласно критериям NCCLS.

Результаты и обсуждение

У всех больных, получавших Зи-фактор по поводу обострения хронического бронхолегочного процесса, получена положительная клиническая динамика, заключавшаяся в уменьшении и изменении характера кашля, уменьшении количества выделяемой мокроты и преобладания в ней слизистого компонента, уменьшении количества влажных хрипов в легких и улучшении вентиляции легких.

Этиологическими агентами бронхолегочного воспаления, выделенными из мокроты, промывных вод

бронхов и трахеального аспирата, были *Haemophilus influenzae* (66,7%), *Streptococcus pneumoniae* (25,6%) и *Moraxella catarrhalis* (7,7%) (см. рис.).

В 80,5% случаев эти виды микроорганизмов выделялись в монокультуре и в 19,5% — в виде ассоциаций, состоящих из первых двух возбудителей. Частота полимикробных ассоциаций увеличивалась в зависимости от тяжести заболевания: при хронической пневмонии 16,7%, при врожденных пороках развития легких и бронхов — 27,8%, а при синдроме Картагенера достигали 41,7%.

Результаты определения *in vitro* чувствительности к азитромицину основных возбудителей хронического бронхолегочного воспаления (см. табл.) показали высокий уровень чувствительности к антибиотику у всех выделенных штаммов микроорганизмов. Так, штаммы *Streptococcus pneumoniae*, выделенные в разные периоды наблюдения, в 94,2–95,5% случаев обладали чувствительностью к азитромицину. Частота выделения чувствительных к антибиотику штаммов *Haemophilus influenzae* также была высока и находилась в пределах от 98 до 100%. Все изученные штаммы *Moraxella catarrhalis* были чувствительны к азитромицину.

Таким образом, мониторинг чувствительности основных возбудителей бронхолегочного воспаления показал сохранение высокого уровня их чувствительности к азитромицину на протяжении 7-летнего периода наблюдения.

Наряду с клинической эффективностью оценивали бактериологический эффект проводимой терапии. У 5 больных с выделением возбудителя проведены повторные бактериологические исследования бронхиального секрета. Бактериологическую эффективность зи-фактора оценивали по частоте эрадикации возбудителя из мокроты при повторном исследовании через 5–12 дней после лечения. Эрадикация возбудителя *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* наблюдалась во всех 5 случаях после лечения данным препаратом.

Азитромицин широко используется в России в лечении респираторных заболеваний, вызванных как пневмококком, гемофильной палочкой, так и атипичной флорой (хламидия, микоплазма). Это связано с его активностью против большинства патогенов, вы-

зывающих респираторные заболевания, и особенностью проникновения в ткани. В отличие от многих антибактериальных препаратов азитромицин хорошо проникает внутрь клеток организма человека, где создает высокие концентрации. Это имеет исключительное значение для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Campylobacter spp.*). Содержание азитромицина в моноцитах, макрофагах, фибробластах и полиморфно-ядерных лейкоцитах в сотни раз превышает сывороточную концентрацию [9,10]. Важной особенностью азитромицина является способность накапливаться в фагоцитах с последующим выделением в очаге инфекции под воздействием бактериальных стимулов и обратный активный захват "неутилизированного" микроорганизмами препарата. Максимальное накопление азитромицина, как и других макролидов, наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую бронхов и альвеол, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах и других органах [9–14].

Механизм действия азитромицина обусловлен влиянием на функцию бактериальных рибосом. Препарат обладает бактериостатическим действием, но в определенных условиях в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика может оказывать и бактерицидное действие (например, в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, возбудителей коклюша, дифтерии) [9,10,12]. Сообщается об эффективности препарата у взрослых при инфекции дыхательных путей. Показаниями для его назначения являются тонзиллит и фарингит, острый средний отит, острый бронхит (за исключением случаев, вызванных вирусной инфекцией), обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония [9,15]. Некоторые авторы полагают, что применение макролидов может быть показано не только при лечении доказанных эпизодов бронхолегочной инфекции, но и при таких заболеваниях, как бронхиальная астма и саркоидоз легких, в генезе которых, возможно, имеется хламидийная инфекция [10,14].

В педиатрической практике также основные показания для азитромицина связаны с респираторными заболеваниями [1,2,5,6]. Препарат введен в стандарты лечения инфекции вызванной *Helicobacter pylori* у детей [4].

Известно, что широкое применение макролидов приводит к росту устойчивости *S.pneumoniae* и *S.pyogenes* [9]. Резистентность микроорганизмов к макролидам в основном (более 90%) определяется 2 механизмами: модификацией мишени их действия (происходит вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы) и активным выведением препарата (эффлюксом) из микробной клетки [9,13]. Под действием метилазы макролиды теряют способность связывания с рибосомами (MLS_B-фенотип), а микроорганизм приобретает высокий уровень устой-

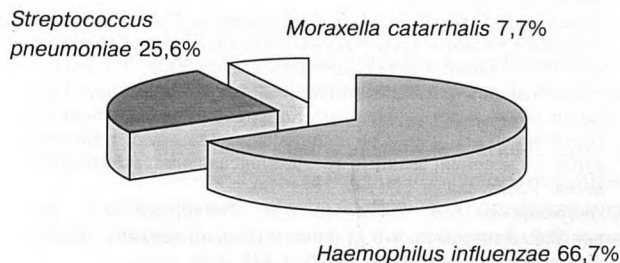


Рис. Патогенная микрофлора бронхиального секрета обследованных больных.

Чувствительность патогенной микрофлоры к азитромицину

Микроорганизм	1995–1996 гг.		2002 г.		2003 г.	
	число штаммов	чувствительность, %	число штаммов	чувствительность, %	число штаммов	чувствительность, %
<i>St. pneumoniae</i>	22	95,5	36	94,4	69	94,2
<i>Haem. influenzae</i>	44	97,7	99	100,0	142	100,0
<i>Mor. catarrhalis</i>	–	–	14	100,0	–	–

чивости (МПК менее 32–64 мг/л). Данный механизм характерен для *S.aureus*, *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides spp.* Другой распространенный механизм обусловлен активным выведением препарата (М-фенотип). В результате формируется устойчивость к макролидам, но менее выраженная (МПК 1–32 мг/л), чем в предыдущем случае. Эфлюкс характерен для *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus*, *Enterococcus spp.* [9–12]. Устойчивость пневмококков к макролидам в европейских странах согласно результатам международного многоцентрового исследования *Protekt* (2002 г.) составила 31,5%. Резистентность пневмококков к макролидам в Европе в 2000–2001 гг. варьировала в широких пределах — от 12,2% (Великобритания) до 36,6 и 58,1% (Испания и Франция соответственно) (цит по [9]). В России устойчивость к макролидам пока не представляет серьезных проблем в большинстве регионов России, о чем свидетельствуют результаты многоцентрового исследования ПеГАС-I [16]. По представленным данным, распространенность устойчивых клинических штаммов *S.pneumoniae* не превышает 6%. В большинстве случаев 61,5% устойчивость обусловлена механизмом эфлюкса (М-фенотип), что определяло чувствительность к 16-членным макролидам и линкосамидам. Менее благоприятные данные были получены при анализе резистентности пневмококков, выделенных при респираторных инфекциях у пациентов московских стационаров в 1998–1999 и 2000–2001 гг. В частности, устойчивость к эритромицину составляла 12,1 и 8,4%, к азитромицину — 14,3 и 7,9% соответственно.

В нашем исследовании, охватывающем 7-летний период наблюдения, 94,2–95,5% штаммов *Streptococcus pneumoniae* обладали чувствительностью к азитромицину. Частота выделения чувствительных к антибиотику штаммов *Haemophilus influenzae* также была высока и находилась в пределах от 98 до 100%. Все изученные штаммы *Moraxella* были чувствительны к азитромицину. Не отмечается роста резистентности штаммов за период наблюдения. Возможно, это связано с ограниченным использованием препаратов группы макролидов в клинике.

Продолжительность терапии макролидами при заболеваниях дыхательных путей обычно составляет от 5 до 10 дней [3,5,14,15,17]. Доказано, что лечение азитромицином неосложненных пневмоний может быть ограничено 5 и даже 3 днями (при условии, что используется суточная доза 500 мг). Короткие сроки применения азитромицина обусловлены весьма продолжительным постантибиотическим эффектом, характерным для этого антибиотика. Для лечения пневмоний, вызванных внутриклеточными агентами, рекомендуются более продолжительные сроки лечения. При микоплазменных и хламидийных пневмониях длительность антибактериальной терапии составляет 14 дней, а при легионеллезных — 31 день [15,17]. В нашем исследовании длительность терапии не превышала 14 дней, что было связано с особенностью течения заболеваний и позволило добиться элиминации возбудителей из бронхиального секрета.

Таким образом, при включении антибактериального препарата зи-фактор (азитромицин) в комплексную терапию больных ХЗЛ выявлена положительная клиническая и микробиологическая динамика. Аллергических реакции и побочных явлений на фоне применения зи-фактора не отмечено. Эффективность и доступность препарата позволяют надеяться, что он найдет свое место в детской пульмонологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков И.К., Рачинский С.В., Катосова Л.К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких у детей. Педиатр. фармакол. 2003; 1 (1): 75–77.
2. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К.Таточенко, М., 2001, 268 с.
3. Рачинский С.В., Волков И.К., Симонова О.И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей. Детский доктор 2001; 2: 63–66.
4. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Цит. по: Корниенко Е.А., Антонов П.В., Нажиганов О.Н. и др. О причинах вариабельности *Helicobacter pylori* — ассоциированных гастроудоденальных заболеваний у детей. РМЖ, 2003; 11 (13): 782–786.
5. Андрищенко Е.В., Сахарова А.Е., Гончарова М.Г., Каганов Б.С. Азитромицин в лечении инфекций верхних дыхательных путей у детей. РМЖ, 1999; 1 (2): 3–8.
6. Самсыгина Г.А., Охлопкова К.А. Кларитромицин в лечении бактериальных бронхитов у детей раннего возраста // Педиатрия, 2001; 1: 47–49.

7. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Современные возможности этиотропной терапии бактериальных и вирусно-бактериальных ОРЗ у детей. РМЖ, 2003; 11 (4): 172–177.
8. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Антибиотики и химиотерапия, 2001; 5: 33–40.
9. Синопальников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения РМЖ, 2003; 11 (2): 88–94.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск; 1998, 303с.
11. Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. Int. J. Antimicrob. Agents 2001; 18 (suppl.1): 3–10.
12. Van Bambeke F., Tulkens P.M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int. J. Antimicrob. Agents 2001; 18 (suppl.): S17–S23.
13. Von Rosensteil N.A., Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf. 1995; 13 (2): 105–122.
14. Козлов С.Н., Рачина С.А. Роль макролидов в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Consilium medicum, 2003; 5 (4): 197–204.
15. Ноников В.Е., Константинова Т.Д. Макролиды в лечении бронхолегочных инфекций. РМЖ, 2002; 10 (16): 713–716.
16. Козлов Р.С., Кричкова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГас-1). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2002; 4 (3): 267–277.
17. Коровина Н.А. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра: Рук-во для врачей/ Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников, И.Н.Захарова. – М.: Б.и., 2001, 52с.

Поступила 23.01.04

© АСТАФЬЕВА Н.Г., 2003

УДК 616–056.43–085.37

Н.Г.Астафьева

РОЛЬ МОТИВАЦИИ ПАЦИЕНТА В ПРОВЕДЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВАКЦИНАЦИИ АЛЛЕРГИИ

Саратовский государственный медицинский университет

A ROLE OF A PATIENT'S MOTIVATION IN SPECIFIC ALLERGY VACCINATION

N.G.Astafieva

Summary

A choice of therapy tactics and performing of specific allergy vaccination in atopic patients are greatly depended on a patient's motivation which is a conscious desire to keep preventing and therapeutic requirements. Thirty-year experience of the specific allergy vaccination in the Saratov allergological center demonstrates a significant activation of a patient's role in the treatment and a transfer of medical practice from the paternalistic model, when a doctor has an exclusive right to decide a patient's future, to social-and-ethic partnership based on a patient's awareness of potential benefit and risk of treatment. Such decision for 98.4% of the patients is based on a positive motivation to reach future benefit of he treatment. Orientation to health without drugs and good results of the first therapy course predominate over social, occupational, emotional factors of the patients while being treated with specific allergy vaccination.

Резюме

Выбор тактики лечения и проведение специфической вакцинации аллергии у больных с атопическими заболеваниями в значительной степени определяется мотивацией пациента — осознанное стремление больного выполнять необходимые лечебно-профилактические действия. 30-летний опыт применения специфической вакцинации аллергии в Саратовском аллергологическом центре показывает заметную активизацию роли пациента в лечебном процессе и переход от патерналистской модели медицинской практики с монопольным правом врача решать судьбу пациента к построению социально-этичного партнерства на основе информированности больного о потенциальной пользе и возможном риске предлагаемого лечения. В основе принятия решения для 98,4% пациентов лежит позитивная мотивация достижения успеха от лечения в будущем. Ориентация на здоровье без лекарств и положительные результаты первого курса лечения доминируют над социальными, трудовыми, эмоциональными мотивами пациентов при проведении специфической вакцинации аллергии.