

Внебольничная пневмония у взрослых и детей: в фокусе атипичные возбудители, акцент на макролиды

Продолжение. Начало на стр. 31.

и аминокликозиды не активны в отношении внутриклеточных патогенов. В то же время макролиды активны не только в отношении атипичных микроорганизмов, но и других клинически значимых респираторных патогенов — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.

В педиатрии для стартовой эмпирической терапии среднетяжелой пневмонии рекомендуют β-лактамы антибиотики и макролиды (приказ МЗ Украины №18), учитывая возможную роль атипичных бактериальных патогенов.

Помимо этого, макролиды обладают еще целым рядом преимуществ. Им присущи:

- длительный постантибиотический эффект (продолжающаяся ингибиция жизнедеятельности микроорганизмов после кратковременного контакта с антибиотиком);
- низкая токсичность и аллергенность;
- наличие плейотропных эффектов.

— Какие препараты из группы макролидов вы рекомендуете для лечения ВП?

— Для лечения ВП рекомендуется использовать азитромицин, спирамицин, кларитромицин и др. Каждый из этих препаратов имеет как достоинства, так и недостатки.

В нашей клинике мы достаточно широко используем спирамицин (Ровамицин[®]) — классический представитель 16-членных макролидов. Как и другие макролиды, он обладает высокой активностью в отношении типичных и атипичных возбудителей ВП, включая штаммы пневмококка и пиогенного стрептококка, устойчивые к эритромицину и другим 14- и 15-членным макролидам (М-фенотип резистентности, связанный с активным выведением препарата из микробной клетки (эффлюксом), наблюдается только в отношении 14- и 15-членных макролидов). В отличие от многих других антибиотиков Ровамицин[®] до сих пор сохраняет высокую активность в отношении пневмококка — количество устойчивых к нему штаммов, по данным эпидемиологических исследований, не превышает 2-4%.

Давно известен так называемый парадокс спирамицина — эффективность этого антибиотика *in vivo* значительно превосходит его активность *in vitro*, поэтому даже в случае инфекций, вызванных умеренно чувствительными штаммами микроорганизмов, он обеспечивает высокую клиническую эффективность.

Ровамицин[®] создает высокие и длительно сохраняющиеся тканевые и внутриклеточные концентрации. Очень высокие концентрации спирамицина зафиксированы в миндалинах (15-49 мг/кг) и легочной ткани (до 45 мг/кг), при этом они в 10-20 раз превышают сывороточные. Препарат накапливается внутри клеток, в том числе в нейтрофилах и макрофагах, что обеспечивает прицельный транспорт антибиотика в очаг инфекции.

Спирамицин обладает длительным постантибиотическим эффектом, выраженным в большей степени, чем у 14-членных макролидов. В отличие от них спирамицин способен связываться не с одним, а сразу с тремя доменами 50S субъединицы рибосомы, что обеспечивает более устойчивую связь.

Препарату Ровамицин[®] присущ иммуномодулирующий эффект, который

заключается в снижении адгезивных свойств стафилококков, супрессии Т-лимфоцитарного звена иммунитета, угнетении синтеза провоспалительных медиаторов (ИЛ-2), повышении продукции противовоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-10), усилении фагоцитирующей способности макрофагов и нейтрофилов.

Клиническая эффективность препарата Ровамицин[®], по данным ряда исследований, составляет 82,1-95,0%, что является очень хорошим показателем.

Необходимо отметить и высокий профиль безопасности препарата Ровамицин[®]. Врачам хорошо известно, что одним из основных побочных эффектов большинства антибиотиков является их способность вызывать антибиотик-ассоциированную диарею. При приеме ампициллина она возникает в 5-10% случаев, амоксициллина/клавуланата — в 10-25%. В то же время спирамицин редко вызывает желудочно-кишечные расстройства, так как в сравнении с другими макролидами не имеет выраженного сродства к рецепторам мотилина и не активен в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Таким образом, он не обладает прокинетическим действием на моторику кишечника, а нежелательные реакции со стороны ЖКТ возникают значительно реже и носят, как правило, слабовыраженный и временный характер.

Ровамицин[®] — один из немногих антибиотиков, который рекомендуется для применения у беременных. В европейских странах спирамицин назначают беременным уже на протяжении 40 лет, он является препаратом первого выбора для лечения токсоплазмоза. При этом не были отмечены случаи тератогенного действия или негативного влияния на течение и исход беременности (А.Е. Czeizel et al., 2000).

Спирамицин по сравнению с другими макролидами подвергается значительно меньшему метаболизму в печени и не образует гепатотоксичных метаболитов. Только 10% препарата выводится почками. Таким образом, почечная недостаточность не является противопоказанием для назначения препарата Ровамицин[®] и нет необходимости в коррекции дозы. Препарат практически не угнетает систему цитохрома P450, поэтому характеризуется минимальным потенциалом межлекарственного взаимодействия и не влияет на метаболизм других лекарственных средств.

Ровамицин[®] выпускается в следующих лекарственных формах:

- таблетки — 1,5 и 3 млн МЕ. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 6-9 млн МЕ/сут внутрь в 2-3 приема, для детей с массой тела более 20 кг — 1,5 млн МЕ/10 кг веса в сутки в 2-3 приема;
- порошок лиофилизированный для инъекций. Внутривенное назначение препарата проводят только взрослым пациентам в виде медленной внутривенной инфузии: 4,5 млн МЕ в сутки (по 1,5 млн МЕ каждые 8 часов, длительность инфузии 1 час).

Наличие таблетированной и инъекционной форм препарата позволяет применять у взрослых ступенчатую терапию — заменить назначение парентеральной формы препарата таблетированной, как только клиническое состояние пациента даст возможность это сделать, что позволяет подобрать наиболее оптимальную схему лечения.

Подготовила **Наталья Мищенко**



С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

Латекс-индуцированная клиника, диагностика,

В зарубежной литературе последних 20 лет все чаще стали появляться сообщения о высокой распространенности латексной аллергии (ЛА), которая по темпам роста и распространенности уже приобрела характер эпидемии. ЛА — это аллергическое заболевание, развитие которого обусловлено сенсбилизацией к латексу, добываемого из молочного сока каучукового дерева (*Hevea Brasiliensis*, род *Euphorbiales*, семейство *Euphorbiaceae*) и широко применяемого в производстве резиновых изделий медицинского, бытового и технического назначения. Впервые заболевание было описано еще в 1979 г., хотя особенно остро встал вопрос о гиперчувствительности к изделиям из латекса после 1987 г., когда использование хирургических перчаток с целью предупреждения ВИЧ-инфекции и гепатита среди медицинского персонала стало обязательным. Естественно, что одной из наиболее важных причин высокой распространенности ЛА является частый контакт с изделиями из латекса на рабочем месте и в быту. Так, по данным различных авторов, в мире насчитывается более 4 тыс. медицинских изделий и более 40 тыс. наименований товаров широкого потребления, изготовленных из полимерных материалов, которые содержат латекс.

Распространенность ЛА

ЛА отмечается у 0,8-1,0% населения планеты, у 9,4-12,5% больных аллергическими заболеваниями (АЗ) и 25,0-58,9% пациентов со *Spina bifida*. Среди работников производств резиновых изделий ее частота колеблется от 9,0 до 76,5%, а у медицинских работников — 4,7-44,9%. Таким образом, наиболее часто ЛА встречается среди лиц, работающих с латексом-сырцом, сотрудников латексного производства, а также среди медицинского персонала лабораторной и патолого-анатомической службы, хирургических отделений и операционных блоков, стоматологов. Высокая частота ЛА также зарегистрирована среди медицинских сестер и врачей общей практики, особенно тех, которые работают в процедурных кабинетах, гинекологов и дерматовенерологов, регулярно пользующихся перчатками и другими материалами из латекса. Распространенность латекс-индуцированной бронхиальной астмы (ЛИБА), как клинического проявления ЛА, обычно ниже, чем распространенность ЛА вообще. Так, по данным разных авторов, среди работников резиновой промышленности распространенность ЛИБА составляет 5,7-18,1%, а среди медицинских работников — 3,3-24,6%.

Классификация ЛА

Аллергические реакции на латекс могут протекать по немедленному, замедленному или смешанному типам. В связи с этим клинические проявления ЛА могут развиваться от нескольких секунд до 24-48 часов после контакта с латексом и характеризуются разнообразными симптомами: от легких местных до фатальных анафилактических реакций. Из местных реакций чаще всего возникают локальная или генерализованная крапивница, ангионевротический отек, раздражительный дерматит, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, эритема. Системные реакции при ЛА могут протекать в виде аллергического ринита и/или конъюнктивита, бронхиальной астмы (ЛИБА), анафилактического шока (до 0,3% случаев ЛА).

Причинно-значимые аллергены при ЛА

В состав латекса входят до 250 различных высокомолекулярных белков, значительная часть которых (не менее 20) способна индуцировать IgE-зависимые реакции. Международный союз иммунологических обществ утвердил номенклатуру латексных аллергенов (ЛАГ) или гевинов от Hev b1 до Hev b13. В настоящее время уже известно 13 ЛАГ, которые имеют разные биологические функции, субклеточную локализацию и большие или меньшие аллергенные свойства. Часть из них (Hev b1, Hev b2, Hev b3, Hev b5, Hev b6.01 и Hev b6.02) относится к основным аллергенам, а другие рассматриваются как неосновные аллергены или их аллергенное значение окончательно не установлено. Главные белки являются высокоактивными аллергенами и вызывают реакции гиперчувствительности преимущественно первого IgE-зависимого типа. Кроме того, доказана их

способность индуцировать перекрестные аллергические реакции с аллергенами ряда пищевых продуктов (бананы, киви, авокадо, манго, папайя, дыня, инжир, томаты, картофель, яйца, яблоки, груши, крабы), пыльцы (например, одуванчика, фикуса Бенджамина, каштана и др.), что получило название «фруктово-латексный синдром».

Известно больше 2 тыс. видов каучуконосных деревьев и кустарников, но, несмотря на это, 99% всего латекса, используемого в производстве, относится именно к *Hevea Brasiliensis*. В процессе производства резины латекс подвергается технической обработке, а для придания резиновым изделиям необходимой прочности и эластичности к нему добавляют различные химические вещества: аммоний, антиоксиданты, оксид цинка, тиурам, каптакс, наполнители, пигменты, эмульсии, кислоты, соли металлов, серу и др. Все эти ингредиенты при попадании на кожные покровы и слизистые оболочки человека способны оказывать раздражающее, токсическое и аллергенное действие с формированием реакций гиперчувствительности III и IV типов. Готовые резиновые изделия с целью хранения их от повреждения также обрабатывают пудрой (кукурузный крахмал, тальк, нитрат кальция) или антикоагулянтами. Частицы пудры могут абсорбировать на себе ЛАГ, который при встряхивании перчаток до и после их использования приобретает свойства аэроаллергена.

Группы риска развития ЛА и ЛИБА

Установлено, что сенсбилизация к латексу возникает аэрогенным, контактным или парентеральным путями. Поэтому к группам повышенного риска развития ЛА относят прежде всего медицинский персонал больниц и поликлиник, а также лиц, контактирующих с латексным сырьем в процессе изготовления резиновых изделий. Так, в США уже в начале 90-х годов XX века было зарегистрировано более 250 тыс. медицинских работников, сенсбилизированных к латексу. Высокая распространенность ЛА выявлена и у работников производства каучуковых (резиновых) изделий. Данный контингент работающих имеет двойной контакт с ЛАГ: через кожные покровы и дыхательные пути с парами резины при ее изготовлении и с протекторной пудрой при обработке перчаток. Все эти факторы способны вызывать одновременное поражение кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, желудочно-кишечного тракта и пр. Кроме того, склонны к развитию сенсбилизации к латексу также работники пищевой промышленности, технических и лабораторных служб, служащие коммунального хозяйства, домохозяйки, мойщики посуды, горничные, садовники, поскольку все они часто пользуются резиновыми перчатками.

Риск развития ЛА связан не только с профессией. Так, к группе риска развития гиперчувствительности к ЛАГ относят младенцев, которые сосут латексные соски, детей, пользующихся игрушками из

А.П. Гришило, к.м.н., ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины», г. Киев

Бронхиальная астма: распространенность, лечение, профилактика



С.В. Зайков

латекса, мужчин и женщин, применяющих латексные противозачаточные средства, бытовые изделия, которые содержат латекс и другие. Также склонны к развитию ЛА ВИЧ-инфицированные лица, больные с atopическими заболеваниями, пациенты гинекологических, урологических, хирургических, стоматологических стационаров и поликлиник, которым проводились манипуляции с помощью резиновых перчаток, катетеров, клизм, жгутов и других предметов медицинского назначения. По литературным данным, высокий процент риска развития аллергии к латексу (от 18-34 до 50%) имеют дети со Spina bifida и больные муковисцидозом.

Аллергические реакции, обусловленные латексом, могут возникать не только при частом и длительном контакте с ним, но и при эпизодическом. Особенно это касается лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом. Так, по данным К. Tuurjanmaa, M.H. Guillet, G. Guillet, 33-67% пациентов с ЛА имеют гиперчувствительность к пыльцевым, пищевым, эпидермальным и прочим аллергенам. На высокий риск развития ЛА у atopиков также указывают некоторые авторы.

Факторами риска возникновения аллергии к латексу также являются, хотя и в меньшей степени, возраст и пол обследованных. Так, среди лиц с ЛА подавляющее большинство (70-80%) составляют женщины, поскольку они, во-первых, преобладают в популяции, а, во-вторых, чаще пользуются латексными изделиями на работе и в быту. В группе sensibilizированных к латексу лиц преобладает молодежь, что, вероятно, можно объяснить их основной занятостью в тех профессиональных сферах, где чаще имеет место контакт с латексом.

Клинические проявления ЛИБА

При использовании латексных перчаток чаще отмечаются местные проявления ЛА в виде различного характера поражений кожи (крапивница, ангионевротический отек, ирритативный, atopический дерматит, аллергический контактный дерматит, эритема), реже развиваются системные проявления ЛА (аллергический ринит и/или конъюнктивит, ЛИБА, анафилактический шок). Развитие системных аллергических реакций на латекс, к которым и относится ЛИБА, чаще связано с попаданием ЛАГ в организм аэрогенным путем. При этом основным источником ЛАГ в воздухе является пудра для обработки медицинских перчаток, поскольку ее частицы способны абсорбировать на себе антигены латекса. Бронхиальная астма, как единственное проявление ЛА, встречается относительно редко. Ее развитие возможно или в результате попадания в дыхательные пути ЛАГ, или на фоне системных проявлений ЛА. Чаще ЛИБА (в 57,3-66,4% случаев) сочетается с кожными и другими системными проявлениями ЛА. При этом у пациентов возникают как кожные симптомы (зуд, отек, сыпь, эритема и пр.), так и

сочетание их с насморком, чиханием, зудом в носу, слезотечением, кашлем, затруднением дыхания.

Обычно системные аллергические реакции возникают при ингаляции частиц латекса или при кожном контакте с ними. Диапазон клинических симптомов в таких ситуациях колеблется от зуда, покраснения глаз, ринита, ощущения першения в горле и приступов затрудненного дыхания до генерализованной крапивницы и отека Квинке. В наихудшем варианте развивается анафилактический шок. Так, по данным О.С. Васильевой, среди части sensibilizированных к латексу лиц после реэкспозиции ЛАГ регистрировалось сочетание немедленных и замедленных реакций в виде кожной сыпи, развивающейся через 20-60 минут после повторного контакта с ЛАГ, с последующим (через 6-12 часов) развитием затрудненного дыхания, насморка, приступов удушья.

Диагностика ЛА и ЛИБА

Диагностика основана на комплексе обязательных и вспомогательных методов исследований. К обязательным методам относят:

1. Сбор аллергологического анамнеза (установление связи начала заболевания и его манифестации с применением изделий из латекса, работа в области медицины или резиновой промышленности, частые диагностические и оперативные вмешательства, отягощенная по atopии наследственность, время возникновения реакций, сочетание их с другими аллергическими заболеваниями, развитие аллергических реакций при употреблении пищевых продуктов, способных вызывать перекрестные аллергические реакции с латексом и прочее). При сборе анамнеза используются также специальные анкеты-опросники для выявления ЛА.

2. Обследование у аллерголога.
3. Кожное тестирование: прик-тест с ЛАГ и/или патч-тест с фрагментом латексной перчатки.

4. Тест специфического высвобождения гистамина из базофилов крови.

Вспомогательными методами обследования являются:

1. Бронхиальный и/или назальный провокационный тест с пудрой из латексных перчаток (желательно в рабочее время и выходные дни).

2. Определение уровня общего IgE.

3. Определение уровня латекс-специфических IgE-антител (RAST, ELISA).

4. Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, динамическая пикфлоуметрия).

5. Бронхопровокационные тесты с ацетилхолином, гистамином.

При этом диагноз ЛА можно установить только при наличии не менее двух критериев (например, отягощенный анамнез и положительные результаты кожного или провокационного, или лабораторного тестирования с ЛАГ). Следует также установить возможность манифестации клинических проявлений ЛА при употреблении пищевых продуктов, имеющих общие антигенные детерминанты с латексом (бананы, авокадо, дыни, киви, манго, папайя, инжир, томаты, картофель, яблоки, груши, яйца и др.).

На основании клинико-анамнестических данных можно с высокой степенью достоверности заподозрить наличие ЛА, однако ее специфическая диагностика проводится при помощи тестов *in vivo* и *in vitro* с ЛАГ. К диагностическим тестам *in vivo* прежде всего относят кожное тестирование с ЛАГ. Этот метод диагностики особенно информативен при ЛА, которая обусловлена реакциями IgE-зависимого типа, хотя он также достаточно информативен и при аллергическом контактно-

дерматите, развитие которого происходит по замедленному (IV) типу. В первом случае кожное тестирование проводится с помощью прик-теста, а во втором – с помощью патч-теста или пробы с фрагментом резиновой перчатки.

Прик-тест с ЛАГ, по мнению многих авторов, является высокочувствительным (до 100%) и специфическим (до 90%) методом диагностики ЛА IgE-зависимого типа. В последние годы этот тест может выполняться и с отечественным аллергеном из латекса предприятия «Иммунолог». «Перчаточный» тест впервые был предложен К. Tuurjanmaa. Данный метод прост и доступен. Он заключается в контрольном ношении латексных перчаток в течение часа и больше до появления симптомов раздражения кожи, развития местных и системных аллергических реакций. Вместе с тестом с фрагментом перчатки рекомендуется также использование метода накожной аппликации (патч-тест) лоскута резины площадью 1 см², содержащего латекс, на предплечье. Последние два теста проводятся при ЛА, которая развивается преимущественно по замедленному типу.

Тесты *in vitro* при ЛА основаны на выявлении сывороточного IgE к ЛАГ, а также на определении высвобожденного гистамина из базофилов целостной крови под действием ЛАГ (LHRT). Латекс-специфический IgE определяется в основном методами RAST (радиоаллергосорбентный тест), иммуноферментного анализа (ELISA) и реже иммуноблоттинга. Данные тесты особенно важны для выявления бессимптомной sensibilizации к ЛАГ, что имеет важное клиническое значение. Однако, по мнению многих авторов, эти методы даже с учетом их высокой специфичности менее чувствительны, чем кожные пробы с ЛАГ.

Для выявления гиперреактивности бронхов и соответственно для диагностики ЛИБА проводятся бронхопровокационные тесты с метахолином, гистамином и ЛАГ. Тесты с ЛАГ проводят в провокационной камере с использованием методики, основанной на ультразвуковой ингаляции дозированного аллергена в виде аэрозоля. Динамическая пикфлоуметрия (PEF) как метод диагностики и мониторинга гиперреактивности бронхов и профессиональной бронхиальной астмы также нашла широкое приложение в диагностике респираторных проявлений ЛА. С целью выявления аллергического воспаления в дыхательных путях, которое вызвано ЛАГ, используют и метод измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}), что позволяет оценить участие ЛАГ в развитии ЛИБА.

Лечение ЛИБА

Тактика лечения больных с ЛИБА зависит от стадии заболевания, степени его тяжести, особенностей клинического течения, наличия сопутствующей патологии, особенно других аллергических заболеваний, возраста пациентов и характера их профессиональной деятельности. При потере контроля над течением заболевания и обострениях ЛИБА используют весь арсенал (глюкокортикостероиды, бронхолитики, преимущественно пролонгированного действия, модификаторы лейкотриенов, анти-IgE терапия и прочее) возможной терапии, которая направлена на ликвидацию клинических проявлений ЛИБА. Препараты и схемы их назначения отвечают требованиям международных и отечественных соглашений относительно лечения больных бронхиальной астмой.

Эффективным методом лечения и профилактики ЛА является прекращение контакта с причинно-значимым аллергеном (использование медицинских изделий, которые не содержат латекс, профессиональный отбор или изменение профессиональной

деятельности, применения разнообразных воздухоочистных устройств, использование элиминационной диеты и прочее). Используются и образовательные программы для медицинских работников и населения по вопросам аллергии к латексу.

В настоящее время накоплен также положительный опыт применения с целью лечения больных ЛА специфической иммунотерапии ЛАГ. Данный метод лечения отличается высокой эффективностью и достаточной безопасностью при IgE-зависимых формах ЛА. Специфическая иммунотерапия ЛАГ может проводиться парентеральными и сублингвальными методами.

Профилактика ЛА

Во многих странах мира все большее внимание уделяется разработке мероприятий по профилактике ЛА. Они заключаются прежде всего в прекращении контакта больных ЛА с различными изделиями, содержащими латекс. Эффективным методом профилактики данного аллергического заболевания является также замена латексных перчаток на виниловые, нитриловые, неопреновые или другие, не содержащие ЛАГ. Кроме того, неопреновые перчатки более стойкие к проколам и показаны для проведения манипуляций ВИЧ-инфицированным пациентам. Следует также отметить, что виниловые перчатки не вызывают развития аллергических реакций, но через них могут проникать вирусы, вызывающие ВИЧ-инфекцию и гепатиты В и С. Пациентам с ЛА следует также пользоваться перчатками без присыпок с тальком и маисом или перчатками, которые имеют внутреннее полиуретановое покрытие в качестве «барьера» между кожей и латексной пленкой.

В настоящее время при изготовлении латексных перчаток стали использоваться новые технологии, способные снизить содержание высокоаллергенных белков путем применения в производственном процессе солевых растворов, хлорирования и полимерных покрытий. Перспективным направлением является также изготовление перчаток из поливинилхлорида и термопластичных эластополимеров. Однако медицинские и другие безлатексные изделия часто недоступны из-за их дороговизны и недостаточного ассортимента и количества продукции, выпускаемой для потребностей медицины. Кроме того, стерильные перчатки из других нелатексных веществ не всегда могут конкурировать с латексными, которые отличаются большей эластичностью и удобством при выполнении тонких хирургических и технических манипуляций. В связи с этим процесс поиска и создания безаллергенной резиновой продукции продолжается.

С учетом особенностей ЛА вообще и ЛИБА в частности, которые заключаются в прогрессирующем увеличении частоты развития и тяжести симптомов в условиях продолжающегося действия ЛАГ, актуальным является вопрос о рациональном трудоустройстве соответствующих категорий больных. Оно может быть временным (на период обострения заболевания) или постоянным (в случаях нарастания и прогрессирования симптомов аллергии). В настоящее время рассматривается вопрос о внесении заболевания, которое развилось в результате профессионального контакта с латексными материалами, в перечень профессиональных болезней. Это должно касаться в первую очередь ЛИБА как системного проявления ЛА.

Таким образом, проблему аллергии к латексу следует признать актуальной и, к сожалению, абсолютно не изученной в Украине. Особенное внимание при ее последующем изучении, на наш взгляд, должно быть уделено разработке подходов к диагностике, профилактике и лечению местных и системных проявлений ЛА (в том числе и ЛИБА), в частности специфической диагностике и иммунотерапии отечественным аллергеном из латекса. Мы уже начали выполнение подобного исследования в Украине, о результатах которого сообщим в наших последующих публикациях.

Список литературы находится в редакции. 37