

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ У РЕБЕНКА

В ЧЕМ ПРОБЛЕМА?

В статье приведены особенности микоплазменной пневмонии и современные возможности ее лабораторной диагностики. На примере двух клинических наблюдений рассмотрены проблемы и ошибки клинической диагностики микоплазменной пневмонии, трудности дифференциальной диагностики между микоплазменной и типичной пневмонией при нетяжелом ее течении, а также подходы к терапии с учетом роста резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: микоплазменная пневмония, методы серологической и ПЦР-диагностики, резистентность пневмококка к макролидам, дети.

T.V. SPICHAK, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

MYCOPLASMAL PNEUMONIA IN THE CHILD: WHAT IS THE PROBLEM?

The article provides the peculiarities of mycoplasmal pneumonia and state-of-the-art capability of its laboratory diagnostics. Problems and mistakes in the clinical diagnosis of mycoplasmal pneumonia, difficulties in differential diagnosis between mycoplasmal and mild typical pneumonia and approaches to therapy, taking into account the growth of antimicrobial drugs resistance in pathogens are illustrated by two clinical follow-ups.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, methods of serological and PCR diagnostics, macrolide resistance in pneumococcus, children.

Микоплазменная инфекция относится к числу наиболее обсуждаемых респираторных педиатрических проблем. Причиной тому служат широкая распространенность микоплазменной инфекции у детей и подростков и ошибки диагностики. Высокая вероятность диагностических ошибок при использовании клинических признаков и отсутствие идеального метода лабораторной диагностики зачастую приводят к избыточному назначению макролидов и, как следствие этого, к росту устойчивости возбудителей респираторных инфекций к антимикробным препаратам.

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae* – 27–36%) отводится следующее после пневмококка место среди бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии у детей старше 5 лет. Однако микоплазменную пневмонию диагностируют и почти у каждого четвертого (23%) ребенка более раннего возраста (1–3 лет), госпитализированного с пневмонией [1, 2].

Наиболее типичной проблемой, с которой сталкиваются педиатры, является сложность дифференциальной диагностики между микоплазменной и нетяжелой пневмококковой пневмонией в амбулаторных условиях. Многие педиатры стараются обойти ее путем назначения детям антибиотиков макролидного ряда, которые эффективны при атипичных инфекциях и до недавнего времени успешно действовали на пневмококки. К сожалению, на сегодняшний день такой путь решения проблемы нельзя признать идеальным из-за роста устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам [3, 4].

Цель публикации – обсудить возможности достоверной диагностики микоплазменной пневмонии с позиций доказательной медицины и влияние роста резистентности возбудителей респираторных инфекций к антибиотикам на выбор препарата для лечения.

При диагностике микоплазменной инфекции в амбулаторной практике врач часто ориентируется на возраст ребенка, эпидемическую ситуацию и клинические проявления у больного. Изолированные острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей микоплазменной этиологии (назофарингит, острый стенозирующий ларинготрахеит) наблюдаются почти вдвое реже, чем одновременное вовлечение в воспалительный процесс верхних и нижних дыхательных путей с развитием острого бронхита, включая обструктивный, и пневмонии (35,2% vs 64,8%) [5].

Однако наибольшую роль микоплазменная инфекция играет при пневмонии [5, 6]. Микоплазменная пневмония часто имеет острое начало с фебрильной температурой. Для нее нехарактерны выраженная интоксикация и дыхательная недостаточность. Это является причиной позднего обращения к врачу (в среднем на 7–8 день от начала болезни) [5, 7]. Больные обычно жалуются на першение в горле и сухой навязчивый коклюшеподобный кашель. При аускультации отмечают обилие мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов с преобладанием в зоне пневмонической инфильтрации. Рентгенологические изменения в легких неспецифичны и могут быть представлены очаговой, сегментарной (полисегментарной) инфильтрацией. В общем анализе крови выявляют редкий и невысокий лейкоцитоз.

Среди педиатров укоренилось мнение, что наиболее убедительными признаками микоплазменной пневмонии является бронхиальная обструкция и разлитая крепитация. Однако по данным Кокрейновского обзора, основанного на метаанализе 7 исследований с общим числом около полутора тысяч (1491) детей, госпитализированных с микоплазменной инфекцией, диагностическая ценность синдрома бронхиальной обструкции как клинического признака микоплазменной пневмонии невелика (LR+ 0,76, 95% CI 0,60–0,97; LR- 1,12, 95% CI 1,02–1,23), как и для пневмонии

другой этиологии. Наиболее значимым признаком признаются жалобы на боль в грудной клетке, при которой вероятность микоплазменной пневмонии удваивалась [8].

Испытывая сложности достоверной диагностики микоплазменной пневмонии по клиническим признакам, практикующий врач вправе ожидать более объективной информации от результатов лабораторных методов исследования. Однако, несмотря на разнообразие методов лабораторной диагностики атипичных инфекций, нет идеального, полностью исключающего ложноположительные или ложноотрицательные результаты.

Наиболее широко в практическом здравоохранении используются методы серологической диагностики с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), направленные на обнаружение специфических антител (АТ) к возбудителю. Намного реже прибегают к выявлению антигена *M. pneumoniae* в мазках из рото- и носоглотки с помощью реакции иммунофлуоресценции (РИФ), для которой необходимы тест-системы на основе моноклональных антител. Данный метод имеет узкий временной диапазон, поскольку после 10-го дня от начала болезни микоплазменный антиген может находиться в составе циркулирующих иммунных комплексов [9].

Однако особо привлекательными в современных условиях являются методы молекулярно-генетической диагностики (ПЦР), обладающие высокой чувствительностью (>90%) и специфичностью (85–95%) и позволяющие обнаружить возбудителя с первого дня болезни [9].

В современных руководствах по внебольничной пневмонии отмечена недостаточная диагностическая ценность метода серологической диагностики *M. pneumoniae* в остром периоде инфекции [1, 2, 10]. Антитела (АТ) класса IgM, являющиеся признаком острого инфицирования, появляются не ранее 7-го дня от начала болезни, а иногда и в более поздние сроки [9, 11]. С другой стороны, АТ класса IgM длительно циркулируют (до 6–7 недель, а в отдельных случаях – несколько месяцев) даже после проведенного лечения [9]. Их часто (в 24–60% случаев) находят у детей без респираторной симптоматики [5]. Эти данные привели к определенному недоверию к обнаружению IgM АТ у больных. Тем не менее серологическая диагностика остается надежным методом диагностики при использовании парных сывороток, одна из которых берется после 7-го дня от начала болезни, а вторая – не ранее чем через 10–14 дней. Парные сыворотки почти вдвое увеличивают чувствительность (60–80%) и специфичность (90–100%) серологического метода по сравнению с одиночной сывороткой острой фазы [12, 13]. Однако время, затрачиваемое на диагностику с помощью парных сывороток, не удовлетворяет потребностям ранней диагностики микоплазменной пневмонии.

Диагностика микоплазменной инфекции с первых дней болезни возможна с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦР). Максимальная диагностическая чувствительность ПЦР-диагностики с обнаружением ДНК *M. pneumoniae* сохраняется в течение 3 недель, хотя в мазках из носо- и ротоглотки ДНК-возбудителя может сохраняться до 4–7 недель и в единичных случаях – до 2–3 месяцев от начала болезни [11, 14].

Современные модификации ПЦР-диагностики и использование гибридационно-флуоресцентной детекции в режиме реального времени обеспечивают не только максимальную чувствительность и специфичность метода, но и контаминационную безопасность, позволяющую избежать ложноотрицательного результата.

ДНК *M. pneumoniae* редко находят в мазках из верхних дыхательных путей у детей без признаков респираторной инфекции за исключением периодов эпидемической активности микоплазм и случаев инapparантного инфицирования [11, 14, 15].

При сопоставлении результатов серологического метода (с помощью ИФА) и ПЦР-диагностики совпадения регистрируют примерно в половине случаев [13, 15]. Большая частота положительных результатов серологической диагностики отнюдь не означает ее большие диагностические возможности, а, наоборот, как показал проведенный нами анализ, связана с ложноположительными результатами почти в трети случаев [15].

Принимая во внимание высокую вероятность ошибок диагностики острой микоплазменной инфекции при использовании одиночной сыворотки острой фазы, редкое носительство ДНК *M. pneumoniae* среди бессимптомных детей и относительно короткий (± 7 нед.) период персистенции возбудителя, ПЦР-диагностика рассматривается как метод, превосходящий серологическую диагностику в ранней фазе микоплазменной инфекции [10]. Наибольшую надежность диагностики микоплазменной пневмонии с позиций современных руководств обеспечивает одновременное использование двух методов исследования: ПЦР и серологического с использованием сыворотки острой фазы [10].

Согласно российским и европейским руководствам, диагноз пневмонии у ребенка является основанием для обязательного назначения антибактериальной терапии независимо от ее этиологии [2, 16, 17]. Однако свойства микоплазм и фармакологические особенности антибиотиков влияют на выбор препарата при микоплазменной пневмонии.

Для лечения микоплазменной пневмонии нецелесообразно использовать препараты пенициллиновой группы и другие антибиотики, действие которых направлено на подавление синтеза клеточной стенки возбудителя, отсутствующей у микоплазм.

Макролиды имеют бесспорное преимущество у детей по сравнению с другими антибиотиками, обладающими способностью проникать внутрь клетки и используемыми для лечения атипичных инфекций. К сожалению, рост резистентности стрептококков к макролидам, регистрируемый в последние годы, особенно в детской популяции, произошел не без участия педиатров, использующих макролиды при острых респираторных инфекциях, независимо от их этиологии. Более быстрые темпы роста резистентности стрептококков зарегистрированы в отношении 14–15-членных препаратов (азитромицин, кларитромицин), наиболее часто назначаемых педиатрами, и медленнее растет резистентность к 16-членным макролидам (джозамицин) [3, 4].

Растет резистентность и микоплазм к макролидам, особенно в Азиатском регионе. В недавнем китайском

исследовании по изучению влияния субминимальных ингибирующих концентраций макролидов на резистентность *M. pneumoniae* отмечено, что джозамицин проявил более высокую активность в отношении данного возбудителя по сравнению с кларитромицином и азитромицином: МПК90 джозамицина (6 мг/л) в 4 раз ниже, чем азитромицина (32 мг/л) и в 16 раз ниже, чем кларитромицина (128 мг/л) [20], что подчеркивает его преимущества по сравнению с другими макролидами.

Два наших клинических наблюдения наглядно демонстрируют те наиболее типичные проблемы, с которыми сталкиваются педиатры в амбулаторной практике при диагностике нетяжелой пневмонии у детей и выборе терапии.

Клиническое наблюдение 1: микоплазменная пневмония.

Эмир Д., 4 года, направлен к пульмонологу с жалобами на влажный кашель в течение 2 недель. Заболел остро две недели назад. В течение 3 дней отмечалась фебрильная температура (до 39 °С), сухой редкий кашель без насморка. Участковым врачом заболевание было расценено как ОРВИ, был назначен противовирусный препарат (кагоцел по 1 табл. х 2, затем 1 раз по схеме на 4 дня) и симптоматические средства. Через 5 дней в связи с появившимися признаками бронхиальной обструкции дополнительно назначен инпратропия бромид + фенотерол по 10 кап. с 2 мл физ. раствора х 3 раза и будесонид по 250 мкг х 2 раза в день через небулайзер и цефиксим по 5 мл (100 мг) 1 раз в день на 5 дней.

В анамнезе у ребенка наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, однократно зарегистрирован отек Квинке половых органов и губ, причину которого уточнить не удалось (на лекарства, пищевые факторы?). Привит по возрасту, без реакций. В 10 мес. впервые диагностирована пневмония (локализация не известна), лечился в стационаре. В дальнейшем острые респираторные заболевания до 4–5 раз в год.

При осмотре состояние средней тяжести. Кашель редкий, влажный, малопродуктивный. Визуально дыхание затруднено. Одышки нет (ЧД – 22 в мин.). Кожные покровы бледные. Акроцианоз и признаки интоксикации отсутствовали. Заднешейные лимфоузлы увеличены до 0,6–0,8 см, мягкоэластичные. Зев чист, не гиперемирован. Миндалины – II степени. Перкуторный звук легочный. Выдох не удлинен. По всем легочным полям выслушивались «трескучие» мелкопузырчатые влажные хрипы, больше в левой аксиллярной области. Сердечная деятельность удовлетворительна, негрубый систолический шум в V точке и на верхушке (фальшхорда в полости левого желудочка по результатам ультразвукового исследования сердца). В остальном по органам – без особенностей. В общем анализе крови (за день до консультации у пульмонолога): Л – $8,2 \times 10^9/л$, с – 60,4%, л – 25,5%, м – 12,9%, СОЭ – 22 мм/ч. При рентгенографии органов грудной клетки в день консультации выявлена пневмоническая инфильтрация в зоне лингулярных сегментов (рис. 1а).

По совокупности клинических и рентгенологических данных была диагностирована пневмония с локализацией в лингулярных сегментах левого легкого, предположительно микоплазменной этиологии. Для подтверждения

*микоплазменной этиологии болезни рекомендована ПЦР-диагностика мазка из зева на *M. pneumoniae* и серологическое определение специфических IgM- и IgG-антител методом ИФА, а также определение общего IgE.*

Ребенку был назначен джозамицин (Вильпрафен Солютаб®) в дозе 250 мг х 3 раза в день на 10–14 дней, амброксол в сиропе по 5 мл х 3 раза в день на 7–10 дней.

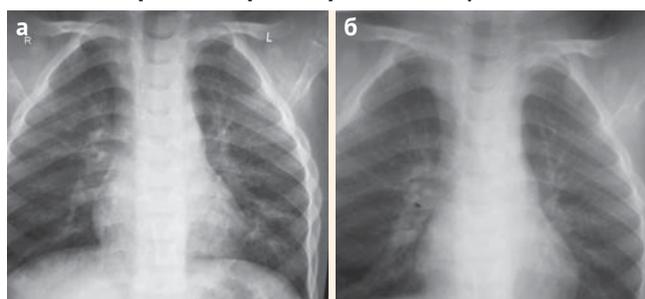
*При повторном осмотре спустя 2 недели респираторные жалобы отсутствовали, хрипы в легких не выслушивались. При контрольной рентгенографии – полная ликвидация инфильтративных изменений в левом легком (рис. 1б). Микоплазменная инфекция подтверждена с помощью лабораторных методов исследования: в мазке из ротоглотки выявлена ДНК *M. pneumoniae*, в сыворотке крови обнаружены антитела классов IgM и IgG к *M. pneumoniae* в диагностическом титре, что по срокам болезни ребенка соответствует текущей микоплазменной инфекции. В сыворотке крови также выявлен повышенный уровень общего IgE (110 МЕ/мл при N до 60 МЕ/мл).*

Ребенок был взят под дальнейшее наблюдение как реконвалесцент после микоплазменной пневмонии и в связи с повышенным уровнем общего IgE, свидетельствовавшим об атопической настроенности организма и также требовавшим наблюдения.

В данном клиническом примере аускультативная картина (двусторонние «трескучие» мелкопузырчатые влажные хрипы) и отсутствие выраженных воспалительных изменений в гемограмме позволяли клинически предполагать микоплазменную инфекцию, подтвержденную в дальнейшем двумя лабораторными методами исследования. Однако, несмотря на быструю нормализацию температуры, отсутствие признаков интоксикации и одышки, асимметричность аускультативной картины и преобладание мелкопузырчатых влажных хрипов в левой аксиллярной области служили основанием для рентгенографии легких, подтвердившей пневмоническую инфильтрацию в зоне лингулярных сегментов.

В тактике участкового педиатра просматриваются достаточно типичные ошибки: при клинической картине

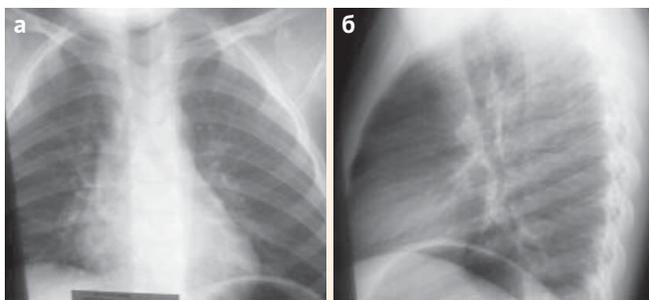
Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки Эмира Д., 4 года (прямая проекция) (а – при поступлении в стационар, б – контроль через 2 недели)



Инфильтративные изменения в лингулярных сегментах верхней доли левого легкого, четкость левого контура сердца нарушена

Полное рассасывание пневмонической инфильтрации в лингулярных сегментах левого легкого.

Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки Миланы М., 4 года (а – прямая, б – боковая проекция)



Усиление легочного рисунка за тенью сердца в левом легком

В зоне базальных сегментов $S_{8,9,10}$ определяются инфильтративные изменения

обструктивного бронхита, помимо бронхоспазмолитических и противовоспалительных средств, был необоснованно назначен цефиксим, неэффективный при атипичных инфекциях, т.к. основной мишенью цефиксима является *H. influenzae*. По всей вероятности, недооценка асимметричности аускультативной картины в легких и отсутствие выраженных воспалительных изменений в общем анализе крови, нередко наблюдающееся при нетяжелой пневмонии, не позволили врачу своевременно заподозрить пневмонию и направить ребенка на рентгенографию легких, которая в российских рекомендациях остается обязательной при подозрении на пневмонию любой тяжести [16, 17].

Следующий клинический случай имеет определенное сходство с приведенным выше, но иную этиологию пневмонии.

Клиническое наблюдение 2: среднетяжелая внебольничная пневмония, предположительно, пневмококковой этиологии.

Милана М., 4 года, привели к пульмонологу с жалобами на нечастый влажный малопродуктивный кашель и периодические подъемы температуры до $37,8$ °С. Болея в течение 10 дней: субфебрильная температура, сухой кашель, сильный насморк. По поводу диагностированной ОРВИ получала анаферон детский по схеме в 1-й день, затем по 1 табл. х 3 раза в день со 2-го дня – 5 дней, фенспирид по 1 дес. ложке 3 раза в день. На 7-й день болезни имела однократно подъем температуры до 39 °С. Дополнительное обследование не проводили.

В анамнезе: ребенок от IV беременности, протекавшей с угрозой прерывания, II самостоятельных срочных родов. Родилась в асфиксии. До года наблюдалась неврологом, затем в связи с отсутствием отклонений в развитии была снята с наблюдения. Аллергоанамнез (семейный и ребенка) не отягощен. С 3 лет стала посещать детский сад, участились ОРЗ. За последний год дважды с интервалом в 4 мес. перенесла острый бронхит. По поводу бронхитов оба раза лечилась амоксициллином.

При осмотре: состояние средней тяжести, температура нормальная. Кожные покровы бледные. Признаков акроцианоза нет. Заднешейные лимфоузлы плотные, увеличены до $0,5$ см. Зев чист, не гиперемирован. Миндалины I–II степени. Носовое дыхание свободно. Одышки нет

(ЧД – 20 в мин.). Перкуторный звук укорочен в левой подлопаточной области. В легких с 2 сторон выслушивались сухие хрипы в умеренном количестве и влажные мелкопузырчатые, преимущественно в левой подлопаточной области. Сердечная деятельность удовлетворительна. В остальном по органам – без особенностей.

При рентгенографии легких в день консультации выявлена инфильтрация в зоне $S_{8,9,10}$ нижней доли левого легкого (рис. 2а, 2б), а в общем анализе крови: Л – $11,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 31 мм/ч, лейкоцитарная формула без особенностей.

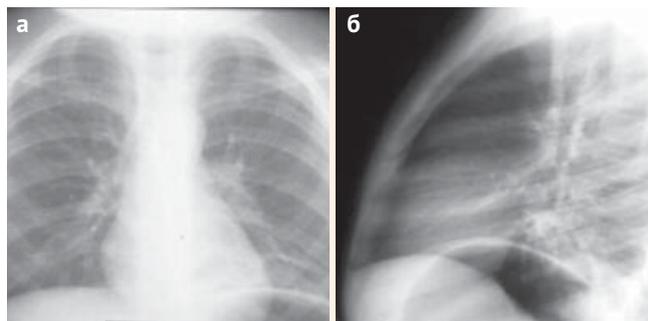
У ребенка была диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелая. Клинические проявления болезни не позволяли исключить микоплазменную этиологию пневмонии. В этой связи дополнительно была рекомендована ПЦР-диагностика мазка из зева на *M. pneumoniae* и серологическое определение специфических IgM- и IgG-антител методом ИФА. Был назначен джозамицин (Вильпрафен Солютаб®) в дозе 250 мг х 3 раза в день, курс 10–14 дней, амброксол в сиропе по 5 мл х 3 раза в день.

После назначения антибиотика температура не поднималась. При повторной консультации пульмонолога спустя неделю ребенок практически не кашлял, хрипы в легких перестали выслушиваться. По данным серологического исследования крови антитела к *M. pneumoniae* не обнаружены. ПЦР-диагностика не выполнена, при контрольной рентгенографии легких через неделю – инфильтрация в нижней доле левого легкого практически не определялась (рис. 3б). В общем анализе крови после 7-дневного курса антибактериальной терапии отмечена положительная динамика: Л – $6,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 19 мм/ч.

Особенностью данного наблюдения также является нетяжелое состояние ребенка, отсутствие стойкой или повторяющейся фебрильной температуры, одышки и признаков интоксикации, свойственных типичной пневмонии. Однако, несмотря на отмеченные особенности болезни и двусторонние сухие хрипы, присутствие локальных влажных хрипов в левой подлопаточной области было достаточным основанием для подозрения на пневмонию и проведения дополнительных исследований.

Согласно клиническим рекомендациям по применению antimicrobных средств в амбулаторной практике

Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки Миланы М., 4 года (а – прямая, б – боковая проекция), спустя неделю



Положительная динамика. Пневмоническая инфильтрация в зоне базальных сегментов левого легкого практически ликвидирована (б)

Вильпрафен®

джозамицин

Джозамицин – макролид с более высокой активностью в отношении основных возбудителей респираторных инфекций по сравнению с азитромицином и кларитромицином^{2,3***}

Пероральный прием.
Инъекционная эффективность^{1*}
при респираторных инфекциях



Доступна на территории РФ с 2018 года

- С 2 кг массы тела ребенка
- Специальный шприц для точного дозирования с делениями и метками, соответствующими весу ребенка

astellas
№1 в назначениях антибиотиков**

*Антибиотики в современных пероральных лекарственных формах обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой инъекционным лекарственным формам и, таким образом, демонстрируют инъекционную эффективность. **Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначению врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные представлены ООО «Инс Коком» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования Pritelx™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенное в апреле 2016 г. ***Под основными возбудителями респираторных инфекций понимаются S. pneumoniae, S. pyogenes, M. pneumoniae. 1. Яковлев С. В., Догань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-5; 2. Ou G. et al. In vitro minimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae. Hippokratia 2015;19 (1): 57-62. По данным модельного исследования по изучению активности макролидов при воздействии субминимальными ингибирующими концентрациями макролидов на штаммы M. pneumoniae джозамицин проявил более высокую активность в отношении данного возбудителя по сравнению с кларитромицином и азитромицином, продемонстрировав самые низкие показатели МПК50 и МПК90, равные 4 мкг и 8 мкг соответственно; 3. МАКМАХ, НИИХ. Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (версия 1.1 от 25.01.2018; <http://map.anticbiotic.ru/> дата обращения 21.02.2018). За период 2010-2015 гг. МПК90 джозамицина в отношении S. pneumoniae и S. pyogenes ниже, чем МПК90 азитромицина и кларитромицина в отношении указанных патогенов.

Краткая информация по применению лекарственного препарата Вильпрафен® гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

Регистрационный номер: ЛП-004305. Торговое наименование препарата: Вильпрафен®. Международное непатентованное наименование (МНН): Джозамицин. Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к джозамицину микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), скарлатина (в качестве альтернативы бета-лактаминам антибиотикам, если их применение невозможно); инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, коклюш, пситтакоз; инфекции кожи и мягких тканей: фолликулит, фурункул, фурункулез, абсцесс, сибирская язва, рожа, акне, лимфангит, лимфаденит, флегмона, панариций, раневые (в том числе послеоперационные) и ожоговые инфекции; инфекции полости рта: гингивит, периодонтит, периодонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс; инфекции глаз: блефарит, дакриоцистит; инфекции мочеполовой системы: негонорейковые инфекции уретеритального тракта (в т.ч. уретрит, цервицит, эпидидимит, простатит, вызванные хламидиями и/или микоплазмами, сифилис (при гиперчувствительности к пенициллинам), венерическая лимфогранулема); заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др. Противопоказания: повышенная чувствительность к джозамицину, вспомогательным веществам, другим макролидам; применение препарата одновременно с приемом эрготамина, дигидроэрготамина, цизаприда, пимозиды, ивабрадина или колхицина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); применение препарата матерью в период кормления грудью ребенка, получающего терапию цизапридом (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); тяжелые нарушения функции печени; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: у больных с почечной недостаточностью терапию джозамицином следует проводить с учетом результатов соответствующих лабораторных тестов (определение клиренса эндогенного креатинина). Джозамицин не рекомендуется применять совместно со следующими лекарственными средствами: эбастин, агонисты дофаминовых рецепторов: бромкриптин, каберголин, лизурид, перголид, триазолам, галопантрин, дизопирамид, такролимус, терфенадин и астемизол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Требуется соблюдение осторожности при совместном применении джозамицина со следующими препаратами: карбамазепин, циклоспорин, антикоагулянты непрямого действия, силденафил, теофиллин, аминофиллин, дигоксин. Способ применения и дозы: режим дозирования: препарат Вильпрафен® выпускается в нескольких лекарственных формах и дозах. Лекарственная форма «гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь» создана специально для детей в 3 дозировках: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл и 500 мг/5 мл. Вместе с препаратом в комплекте содержится специальный шприц с делениями и метками, соответствующими весу ребенка. Данный шприц используется для точной дозировки и приема приготовленной суспензии внутрь. Рекомендуемая суточная доза джозамицина 50 мг/кг веса должна быть разделена на 2 приема: 25 мг/кг утром и 25 мг/кг вечером, не превышая в каждый прием дозу 1 г. Продолжительность лечения определяется врачом в зависимости от характера и тяжести инфекции и обычно составляет не менее 5-7 дней. В случае пропуска очередного приема не следует принимать двойную дозу препарата. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, длительность лечения стрептококкового тонзиллита должна составлять не менее 10 дней. Дозировка препарата зависит от массы тела ребенка: препарат Вильпрафен® в дозе 125 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 2-5 кг. К препарату прилагается шприц с нанесенными делениями от 2 до 5 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 0,5 кг и дозе препарата Вильпрафен® 12,5 мг на 1 кг веса. Препарат Вильпрафен® в дозе 250 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 5-10 кг. К препарату прилагается шприц с нанесенными делениями от 2 до 10 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 1 кг и дозе препарата Вильпрафен® 25 мг на 1 кг веса. Препарат Вильпрафен® в дозе

500 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 10-40 кг. К препарату прилагается шприц с нанесенными делениями от 2 до 20 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 1 кг и дозе препарата Вильпрафен® 50 мг на 1 кг веса. Необходимо всегда строго придерживаться дозировки, назначенной врачом. При наличии сомнений в правильности применения следует проконсультироваться с лечащим врачом. Препарат Вильпрафен® принимается внутрь в форме суспензии, которую готовят непосредственно перед применением. Набираемый шприцем объем суспензии, соответствующий весу ребенка, содержит дозу препарата на один прием. После вскрытия флакона и приготовления суспензии срок хранения суспензии при комнатной температуре составляет 7 дней. Будьте внимательны! Дозировочный шприц используется исключительно для перорального введения суспензии препарата Вильпрафен® и не должен применяться для дозирования другого лекарственного средства. Не используйте шприц для дозирования и введения суспензии препарата Вильпрафен® (шприц, ложечку, пипетку от другого препарата), помимо данного специального шприца, соответствующего конкретной дозировке (т.е. поставляемого в комплекте с препаратом). Побочное действие: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, псевдомембранозный колит, гастралгия, стоматит, запор. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: эритематозные макулопузные высыпания, мультиформная эритема, буллезный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Нарушения со стороны иммунной системы: Реакция гиперчувствительности в виде сильного зуда, крапивницы, отека лица, отека Квинке (ангионевротического отека), затруднения дыхания, анафилактических реакций и анафилактического шока; сывороточная болезнь. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, желтуха, холестатический или цитолитический гепатит. Нарушения со стороны сосудистой системы: пурпура, кожный васкулит. Расстройство обмена веществ и нарушения питания: снижение аппетита. При появлении перечисленных реакций, а также реакции, не указанной в инструкции, необходимо обратиться к врачу. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: применение следующих препаратов совместно с джозамицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: эрготамин, дигидроэрготамин. Результатом взаимодействия является риск выраженного сужения сосудов (эрготизм) с возможным развитием некроза конечностей (из-за ингибирования печеночного метаболизма и элиминации алкалоидов спорыньи). Цизаприд, пимозид: в результате взаимодействия повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт». Ивабрадин: в результате взаимодействия повышается концентрация ивабрадина в плазме крови и связанные с ним побочные эффекты (из-за ингибирования печеночного метаболизма ивабрадина). Колхицин: результатом взаимодействия является повышение риска возникновения побочных эффектов колхицина, включая потенциально смертельные. Применение следующих препаратов совместно с джозамицином не рекомендуется: Эбастин: повышение риска жизнеугрожающих аритмий у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин, лизурид, перголид): повышение концентрации агонистов дофаминовых рецепторов в плазме крови с потенциальным усилением их активности, появлением симптомов передозировки. Триазолам: несколько случаев усиления побочных эффектов триазолама (расстройство поведения). Галопантрин: повышение риска желудочковых аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»). По возможности, следует отменить прием джозамицина. Если отменить одномоментный прием лекарственных препаратов невозможно, необходим мониторинг интервала QT и ЭКГ. Дизопирамид: повышение риска развития побочных эффектов дизопирамида: тяжелой гипогликемии, увеличения продолжительности интервала QT и жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт». Необходим мониторинг клинических и лабораторных данных, а также регулярный контроль ЭКГ. Такролимус: повышение концентрации в плазме крови такролимуса и креатинина в результате ингибирования метаболизма такролимуса в печени. Терфенадин и астемизол: во время совместного применения джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол, может быть увеличен риск развития жизнеугрожающих аритмий. Применение следующих препаратов совместно с джозамицином требует соблюдения осторожности: Карбамазепин: возможно увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови и развитие симптомов передозировки в связи с ингибированием его печеночного метаболизма. Рекомендуется проводить мониторинг состояния пациента и концентрации карбамазепина в плазме крови. Может потребоваться снижение дозы карбамазепина. Циклоспорин: совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызвать повышение уровня циклоспорина и креатинина в плазме крови и повысить риск нефротоксичности. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и функцию почек. Доза циклоспорина должна быть скорректирована во время совместного применения с джозамицином, а также после прекращения применения джозамицина. Антикоагулянты непрямого действия: возможно усиление эффекта антикоагулянтов непрямого действия, повышение риска развития кровотечения. Необходим частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы антикоагулянтов непрямого действия во время совместного применения с джозамицином, а также в некоторых случаях - после прекращения применения джозамицина. Силденафил: возможно увеличение концентрации силденафила в плазме крови, повышение риска артериальной гипотензии. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу силденафила. Теофиллин и аминофиллин: следует соблюдать осторожность при совместном применении джозамицина с теофиллином или аминофиллином, т.к. существует риск увеличения концентрации теофилина в плазме крови, особенно у детей. Дигоксин: при совместном назначении джозамицина и дигоксина возможно уменьшение уровня последнего в плазме крови. Другие антибактериальные препараты: поскольку бактериостатические антибиотики in vitro могут уменьшать антимикробное действие бактерицидных антибиотиков, их одновременное применение следует избегать. Джозамицин не следует одновременно применять с линкозамидами в связи с возможным взаимным уменьшением эффективности. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению: <http://vpls.rsmindzdrav.ru/grls.aspx>

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

при пневмонии, данному ребенку, учитывая недавние назначения при бронхите амоксициллина, следовало бы назначить амоксициллин/клавуланат и лишь при отсутствии эффекта и/или при подтверждении с помощью лабораторных исследований микоплазменной этиологии болезни заменить его на макролидный препарат [17]. Однако, учитывая, что 16-членный макролид (джозамицин) лучше, чем другие макролиды, сохранил антипневмококковую активность, он оказался достаточно эффективным у данного ребенка. Это позволило при повторной консультации не менять проводимую антибактериальную терапию после снятия подозрений на микоплазменную инфекцию и ограничиться 7-дневным курсом лечения.

Как видно из приведенных примеров, при нетяжелой пневмонии есть риск не только поздней диагностики самой пневмонии, но проблема дифференциальной диагностики между типичной и атипичной пневмонией по клиническим признакам, без дополнительных лабораторных исследований. Тем не менее, учитывая рост резистентности пневмококка к макролидным антибиотикам, не надо торопиться с их назначением, как это было сделано во 2-м наблюдении. Лечение нетяжелой пневмонии при отсутствии достаточ-

ных оснований подозревать атипичную пневмонию следует начинать с амоксициллина (амоксициллин/клавуланат – как альтернативу амоксициллину, как препарат второй линии для детей, лечившихся антибиотиками ранее). Лишь в случае неэффективности или при доказанной микоплазменной этиологии болезни аминопенициллин целесообразно заменить на макролидный антибиотик.

При этом на сегодняшний день предпочтителен выбор 16-членного макролида (джозамицина), к которому не только *M. pneumoniae*, но и *S. pneumoniae* сохраняет достаточную чувствительность по данным лабораторных исследований и клинических наблюдений. Джозамицин (Вильпрафен) зарегистрирован в нашей стране в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь в удобных дозировках (125, 250 и 500 мг в 5 мл суспензии) для использования у детей разного возраста. Флаконы с гранулами дополнены дозировочным шприцем, который обеспечивает более высокую по сравнению с мерной ложкой точность дозирования детских суспензий антибиотиков [18, 19].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris M, Clarc J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011, 66(6): 548-569
- Esposito S, Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Papa SS and Principi N. CAP in children. European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia. Редакторы: J Chalmers, M Pletz, S Aliberti. 2014, 63: 130-139.
- Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2013, 5(3): 5-13. / Mayansky NA, Alyabiya NM, Ivanenko AM, Ponomarenko OA, Katusova LK, Lazareva AV, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS. Bacterial etiology of acute otitis media in children under 5 years: the role of *Streptococcus pneumoniae*. *Voprosy Diagnostiki v Peditrii*, 2013, 5 (3): 5-13.
- Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60(1-2): 9-18. / Kalinogorskaya OS, Belanov SS, Volkova MO, Gostev VV, Sidorenko SV. Antibiotic resistance and serotype strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010-2013. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2015, 60 (1-2): 9-18.
- Nir-Paz R. Clinical syndromes associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae*: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015 <https://www.escmid.org/ESGM1>.
- Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(6): 108-114. / Savenkova MS, Savenkov MP, Samitova ER. *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical forms, flow characteristics, diagnostic errors. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2013, 12 (6): 108-114.
- Катосова Л.К., Спичак Т.В., Ким С.С., Яцышина С.Б., Зубкова И.В., Прадед М.Н. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2009, 1(2): 27-31. / Katusova LK, Spichak TV, Kim SS, Yatsyshina SB, Zubkova IV, Prided MN. Etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Voprosy Diagnostiki v Peditrii*, 2009, 1 (2): 27-31.
- Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Hamden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2012. Issue 10. Art No CD009175. DOI: 10.1002/14651858.CD009175.pub2.
- Микоплазмы – возбудители микоплазменных инфекций человека. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. М.: БИНОМ, 2010: 964-993. / *Mycoplasmas: pathogens of mycoplasma infections in humans. Guide on Medical Microbiology. Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections.* Edited by Labinskaya AS, Kostiuikova NN, Ivanova SM. M.: BINOM, 2010: 964-993.
- Ieven M. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae*: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015 <https://www.escmid.org/ESGM1>.
- Nilsson AC, Björkman P and Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology*, 2008, 8: 93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.
- Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL, Deutscher M, Fulton JP, Tongren JE, Hicks LA, Winchell JM. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreaks. *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 1244-1249.
- Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013. pii: S1684-1182(13)00068-6. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.015.
- Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC J, van Adrichem LNA, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Rijsoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus ADME, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AMC. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study. *PLOS Medicine*, 2013, 10(5): e1001444, www.plosmedicine.org Published: May 14, 2013 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444.
- Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б., Ким С.С., Прадед М.Н., Пономаренко О.А., Зубкова И.В. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. *Педиатрия*, 2014, 87(3): 46-55. / Spichak TV, Katusova LK, Yatsyshina SB, Kim SS, Prided MN, Ponomarenko OA, Zubkova IV. A critical view on the laboratory findings of community-acquired pneumonia of mycoplasma etiology in children. *Pediatriya*, 2014, 87 (3): 46-55.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Москва: Оригинал-макет, 2015, 64 с. / Geppe NA, Rosinova NN, Volkov IK, Kozlova LV, Malakhov AB, Manerov FK, Mizernitsky YuL. Outpatient pneumonia in children. Clinical guidelines. Moscow: Original layout, 2015, 64 p.
- Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Пре100принт, М., 2016, 144 с. (<http://www.antimicrob.net>). / Yakovlev SV, Rafalsky VV, Sidorenko SV, Spichak TV. Strategy and tactics for rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian Clinical Guidelines. Pre100print, M., 2016, 144 pp. (<http://www.antimicrob.net>).
- Griesmann K et al. Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 2007, 8 (2): 61–70.
- Shonna H Yin et al. Liquid Medication Errors and Dosing Tools: A Randomized Controlled Experiment. *Pediatrics*, 2016 Oct, 138(4). pii: e20160357. Epub 2016 Sep 12.
- Ou G. et al. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Hippokratia* 2015, 19(1): 57–62.