



УДК 616.24-002-022.7-039.57-053.2-085:615.33

DOI:

Абатуров А.Е., Никулина А.А., Кривуша Е.Л., Ивашина В.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,
г. Днепр, Украина

Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний у детей

Резюме. В обзоре литературы дана характеристика бактериостатического, антибиопленочного, противовоспалительного действия азитромицина. Показана клиническая эффективность применения азитромицина при острых респираторных инфекциях, вызванных бактериальными патогенами. Учитывая антибактериальный спектр действия азитромицина, можно считать его препаратом выбора при лечении детей, больных неосложненными внебольничными пневмониями, особенно вызванными внутриклеточными бактериальными агентами.

Ключевые слова: дети; воспалительные заболевания респираторного тракта; азитромицин

Введение

Острые респираторные инфекции на протяжении нескольких десятилетий устойчиво занимают первое место в структуре инфекционной патологии у детей [20]. Ежегодно в амбулаторных условиях регистрируется от 16,9 до 22,4 случая внебольничных пневмоний на 1000 детей, причем самый высокий уровень встречаемости внебольничных пневмоний отмечается среди детей в возрасте 1–5 лет (32,3–49,6 случая на 1000 человек) [28]. Внебольничные бактериальные пневмонии, несмотря на достижения педиатрии, в некоторых случаях являются причиной развития жизнеугрожающих состояний и смерти у детей. В мире на протяжении нескольких десятилетий пневмония является ведущей причиной смерти детей раннего возраста [30]. С учетом высокого риска летального исхода пневмонии в странах с низким и средним уровнем доходов, распространенности факторов риска, способствующих развитию тяжелых форм болезни, пересмотренные рекомендации по лечению пневмоний Всемирной организации здравоохранения регламентируют назначение антибиотиков у всех детей, заболевание которых соответствует диагностическим критериям пневмонии [32, 50]. Течение и исход внебольничных пневмоний у детей зависят от правильного выбора

антибактериального средства в начале заболевания, в связи с чем первичный выбор антибиотиков является ключевым моментом этиологической терапии внебольничных пневмоний [3, 4].

В большинстве рекомендаций по лечению у детей внебольничных пневмоний с нетяжелым и неосложненным течением, принятых специалистами различных стран мира, в качестве антибактериального препарата первичного выбора предлагается амоксициллин. При наличии признаков того, что острая инфекция нижних дыхательных путей вызвана патогенами, продуцирующими β -лактамазы, рекомендуют назначать амоксициллин/клавуланат или препараты цефалоспоринового ряда для перорального применения. При микоплазменной или хламидиозной этиологии заболевания или в случаях наличия у больного аллергии на β -лактамы антибиотика предпочтение отдают назначению макролидных антибиотиков, в частности азитромицина [1, 15, 22, 33, 34].

Азитромицин — представитель макролидных антибиотиков

Класс макролидных антибиотиков представлен липофильными соединениями, основу структуры молекулы которых составляет центральное макро-

циклическое лактоновое кольцо. В зависимости от числа атомов углерода, содержащихся в лактоновом кольце, различают: 14-, 15- и 16-членные макролиды. Азитромицин представляет собой соединение с 15-членным лактоновым кольцом и является представителем макролидных антибиотиков, которые относятся к группе азалидов [7, 8, 11, 12].

Фармакокинетическая характеристика азитромицина

После приема внутрь азитромицин быстро всасывается в пищеварительном тракте. Биодоступность азитромицина составляет 38 %. В кровеносном русле азитромицин связывается с белками плазмы и транслоцируется в ткани, где накапливается в концентрациях, которые значительно превышают уровень его содержания в плазме. Внутритканевые концентрации азитромицина практически в 100 раз выше, чем в плазме и сыворотке крови. Особенно высокая концентрация азитромицина наблюдается в тканях респираторного тракта. Концентрация азитромицина в жидкости, омывающей альвеолы, и в альвеолярных макрофагах достигает максимума ($3,12 \pm 0,93$ мкг/мл и 464 ± 65 мкг/мл соответственно) к пятым суткам лечения. Внутриклеточная локализация азитромицина в нейтрофилах обеспечивает его целевую доставку в очаг поражения. Дегрануляция рекрутированных нейтрофилов в локусе поражения бактериями сопровождается высвобождением азитромицина во внеклеточное пространство, где он проявляет свою антибактериальную активность. В очаге воспаления азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях на протяжении 5–7 суток после приема последней дозы. Попадая в печень, азитромицин деметилируется. Примерно 50 % азитромицина выводится в неизмененном виде с желчью и около 6 % экскретируется с мочой. Период полувыведения азитромицина составляет 40–68 часов. Продолжительный период полувыведения дает возможность назначать азитромицин один раз в сутки [27, 38]. Аккумуляция азитромицина в тканях и клетках респираторного тракта позволяет считать его пульмотропным препаратом, который особо эффективен при внутриклеточных бактериальных инфекциях.

Механизм действия азитромицина

Азитромицин подавляет рост патогенных бактерий и ингибирует активность воспалительного процесса пораженной ткани макроорганизма.

Действие азитромицина на патогенные бактерии

Антибактериальное действие азитромицина

Азитромицин нарушает жизнедеятельность бактериальных патогенов, ингибируя синтез протеинов за счет связывания с 50S большой рибосомной субъединицей микроорганизма [38].

Нарушая протеиновый синтез, азитромицин оказывает бактериостатическое действие на ши-

рокий круг как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* [2, 25, 46]. Необходимо подчеркнуть, что азитромицин обладает выраженным антибактериальным действием как против классических респираторнотропных возбудителей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, так и против внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) [9], в связи с чем азитромицин можно считать препаратом выбора при острых бактериально-ассоциированных заболеваниях.

Нарушение формирования биопленки

Азитромицин, препятствуя синтезу протеинов бактерий, нарушает формирование биопленки. В частности, установлено, что азитромицин ингибирует продукцию имидазол-глицерофосфатной дегидратазы, участвующей в биосинтезе гистидина [16] и гуанозин-D-маннозодегидрогеназы, участвующей в синтезе альгината, которые необходимы для формирования бактериальной биопленки [24]. Антибиопленочная активность азитромицина позволяет считать его одним из препаратов выбора при лечении рецидивирующих и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта.

Иммуномодулирующее действие азитромицина

Азитромицин вызывает иммуномодулирующие эффекты, которые способствуют выздоровлению при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях. Азитромицин оказывает прямое влияние на эпителиальные клетки респираторного тракта, поддерживая их защитные функции и уменьшая активность секреции слизи. Применение азитромицина сопровождается ингибированием продукции провоспалительных цитокинов в острой фазе воспалительного процесса и способствует разрешению воспаления в периоде реконвалесценции (табл. 1) [14].

Безопасность применения азитромицина

Азитромицин характеризуется высоким профилем безопасности и разрешен к применению у новорожденных детей и у беременных женщин (категория безопасности В по классификации FDA). Частота побочных эффектов при применении азитромицина у детей не превышает 9 % [2].

Клиническая эффективность азитромицина при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта

При лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей на протяжении многих лет одним из препаратов выбора является азитромицин. На фармацевтическом рынке Украины азитромицин, наряду с другими, представлен препаратом Азимед ПАО «Киевмедпрепарат» (Украина), который выпускается в таблетках по 500 мг, покрытых пленочной оболочкой и рекомендуемых для применения детям с массой тела выше 45 кг, и в виде порошка для пероральной суспензии (100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл), рекомендуемой для применения у детей с массой тела меньше 45 кг.

Способность азитромицина создавать и длительно поддерживать высокие концентрации в бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, легочной ткани, а также возможность приема один раз в сутки позволяют рассматривать данный макролидный антибиотик в качестве препарата выбора при лечении респираторных заболеваний, вызванных бактериальными патогенами [6, 8, 9, 31, 37].

Учитывая, что в этиологической структуре внебольничных пневмоний, вызванных бактериальными агентами, ведущее место занимают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, которые обладают высокой чувствительностью к действию азитромицина, именно этот макролид считается препаратом выбора при данных заболеваниях у детей [9, 29, 39, 40, 44].

Выбор азитромицина является бесспорным врачебным действием при лечении внебольничных пневмоний, вызванных внутриклеточными бактериальными инфектами *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, или в случаях отсутствия эффекта от предшествующей терапии β-лактамами антибактериальными средствами [17]. Результаты исследований показывают, что расчетная вероятность причиннозначимости микоплазменных или хламидийных инфектов в развитии заболевания составляет около 40 %, особенно у детей первого года жизни и после десятилетнего возраста [49]. Это придает особую значимость азитромицину при первичном выборе антибактериального средства для лечения детей с внебольничными пневмониями. Согласно результатам Кокрановского исследования, проведенного Samantha J. Gardiner и соавт. [19], внебольничные пневмонии у детей, вызванные микоплазмами или хламидиями, при лечении азитромицином в 100 % случаев характеризовались клиническим разрешением в течение одного месяца, в то время как при лечении другими антибактериальными средствами — только в 77 % случаев. Результаты многоцентрового исследования среди детей, госпитализированных с микоплазменной пневмонией, свидетельствуют, что эмпирическая терапия азитромицином сопровождается более коротким лихорадочным периодом и сроком пребывания больных в стационаре, чем у больных, которые не получали азитромицин [42].

Malinee Laoraiboon и соавт. [31] продемонстрировали, что лечение бактериальных инфекций нижних путей респираторного тракта азитромицином превосходит терапию амоксициллином или амоксицил-

Таблица 1. Влияние азитромицина на клетки респираторного тракта

Клетки	Эффекты	Источник
Продукция цитокинов		
Эпителиоциты респираторного тракта	Снижение продукции IL-6, IL-8, GM-CSF, MMP-1, 2, 9, 10 и 13	[21, 43, 52]
Гладкомышечные клетки	Снижение продукции IL-8, IL-17	[48]
Нейтрофилы	Снижение продукции IL-8, CXCL1, миелопероксидазы	[47, 49]
Макрофаги	Снижение продукции IL-13, IL-12p40, TNF-α, CXCL1	[43]
NK-клетки	Снижение продукции IL-15, IFN-γ, TNF-α	[36]
Th ₁ -клетки	Снижение продукции IL-2, IFN-γ	[52]
Th ₂ -клетки	Снижение продукции IL-4, IL-5, IL-6	[35, 52]
Th ₁₇ -клетки	Снижение продукции IL-17	[52]
Аутофагия		
Гладкомышечные клетки	Усиление активности аутофагии	[45]
Макрофаги	Блокирование аутофагии	[26]
Апоптоз		
Нейтрофилы	Индукция апоптоза	[51]
NK-клетки	Индукция апоптоза	[36]
Фагоцитоз		
Макрофаги	Усиление фагоцитоза (особенно апоптотических нейтрофилов)	[23]

лином/клавуланатом по уровню клинической эффективности. Также показано, что эффективность комбинированного антибактериального лечения внебольничной пневмонии у детей β -лактамами препаратами с макролидами (азитромицином, эритромицином или кларитромицином) превосходит наблюдаемую при монотерапии β -лактамами антибактериальными средствами [10].

Представляет интерес использование азитромицина при тяжелых острых респираторных вирусных инфекциях с целью подавления активности «циткиновой бури», определяющей интенсивность обострения воспалительного синдрома.

Также данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что использование макролидов, особенно азитромицина, достоверно снижает не только продолжительность заболеваний нижних дыхательных путей, но и уровень риска возникновения последующих респираторных эпизодов [29].

Преимуществом азитромицина перед другими представителями макролидных антибиотиков при лечении внебольничной неосложненной пневмонии у детей являются не только антибактериальная эффективность, но и профиль безопасности и режим дозирования [18].

Christopher C. Blyth и Jeffrey S. Gerber [13] полагают, что определение точных показаний для назначения макролидов при лечении острых респираторных инфекций, вызванных бактериальными агентами, в педиатрической практике должно иметь приоритетное значение.

Биоэквивалентность препаратов азитромицина

Согласно результатам исследований «Изучение биоэквивалентности препаратов Азимед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, производства фирмы «Pliva» (Хорватия) с участием здоровых добровольцев», «Изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов Азимед, порошок для пероральной суспензии 200 мг/5 мл во флаконе, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед Форте, порошок для приготовления суспензии для перорального применения 200 мг/5 мл во флаконе, производства фирмы «Pliva Croatia» (Хорватия) с участием здоровых добровольцев» и «Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Азимед, порошок для пероральной суспензии 100 мг/5 мл во флаконе, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Сумамед, порошок для приготовления суспензии для перорального применения 100 мг/5 мл во флаконе, производства фирмы «Pliva Croatia» (Хорватия) с участием здоровых добровольцев», проведенных профессором И.А. Зупанцом и соавт. [5], границы 90% доверительных интервалов значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (от нуля до последнего момен-

та отбора крови — 48 ч) и величины максимальной концентрации находятся в пределах 80–125 %, что соответствует критериям биоэквивалентности. Авторы подчеркивают, что биоэквивалентность препаратов Азимед и Сумамед с точки зрения доказательной медицины позволяет считать данные препараты взаимозаменяемыми в практической врачебной деятельности.

Заключение

Азитромицин представляет собой макролидный антибиотик, который оказывает не только бактериостатическое действие на широкий спектр вне- и внутриклеточных патогенных бактерий, вызывающих развитие внебольничной пневмонии, но и ингибирует формирование бактериальной биопленки, предупреждая персистенцию микроорганизма. Способность азитромицина накапливаться в высоких концентрациях в ткани респираторного тракта обосновывает его применение при лечении инфекционных заболеваний органов дыхания. Азитромицин, оказывая иммуномодулирующее действие, в острый период заболевания способствует бактериальному клиренсу, предупреждает избыточную активность воспалительного процесса, а в периоде реконвалесценции индуцирует механизмы разрешения воспалительного процесса. Учитывая антибактериальный спектр действия, азитромицин может считаться препаратом выбора при лечении внебольничных пневмоний, особенно тогда, когда они вызваны внутриклеточными бактериальными патогенами, или в случаях неэффективной предшествующей терапии β -лактамами антибиотиками.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний. 1. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний // *Здоровье ребенка*. — 2017. — Т. 12, № 3. — С. 382-389. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104231.
2. Грацианская А.Н. Антибиотики в педиатрической практике: азитромицин // *Трудный пациент*. — 2014. — Т. 12, № 1–2. — С. 25-28.
3. Дука Е.Д. Актуальные вопросы проведения антибактериальной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.Д. Дука, С.И. Ильченко, Е.С. Коренюк и др. // *Здоровье ребенка*. — 2015. — № 8 (68). — С. 9-12.
4. Заплатников А.Л. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и этиотропное лечение / А.Л. Заплатников, А.А. Гирин, А.А. Чебуркин, Д.И. Зелинская // *Вопросы практической педиатрии*. — 2016. — Т. 11, № 6. — С. 52-58.
5. Зупанец И.А. Оценка взаимозаменяемости Азимеда — биоэквивалентность доказана! / И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая, В.В. Либица // *Ліки України*. — 2013. — № 1 (167). — С. 80-83.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей // *Справочник поликлинического врача*. — 2017. — № 3. — С. 49-53.
7. Кривопапов А.А., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Азитромицин в терапии бактериальных риносинуситов // *Медицинский совет*. — 2017. — № 11. — С. 54-57.
8. Кривоустов С.П. Азитромицин в педиатрии: 20 лет успешного клинического применения // *Современная педиатрия*. — 2008. — № 5. — С. 52.

9. Сажнова С.И., Кароли Н.А., Ребров А.П. Азитромицин: современное место препарата в лечении инфекций нижних дыхательных путей // Медицинский совет. — 2017. — № 18. — С. 90-94.
10. Ambroggio L. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia / L. Ambroggio, M. Test, J.P. Metlay et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 2016 May; 51 (5): 541-8. doi: 10.1002/ppul.23312.
11. Bakheit A.H., Al-Hadiya B.M., Abd-Elgalil A.A. Azithromycin // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2014; 39: 1-40. doi: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5.
12. Ballou C.H., Amsden G.W. Azithromycin: the first azalide antibiotic // *Ann. Pharmacother.* 1992 Oct; 26 (10): 1253-61. doi: 10.1177/106002809202601014.
13. Blyth C.C., Gerber J.S. Macrolides in Children With Community-Acquired Pneumonia: Panacea or Placebo? // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2018 Feb 19; 7 (1): 71-77. doi: 10.1093/jpids/pix083.
14. Cramer C.L. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician / C.L. Cramer, A. Patterson, A. Alchakaki, A.O. Soubani // *Postgrad. Med.* 2017 Jun; 129 (5): 493-499. doi: 10.1080/00325481.2017.1285677.
15. Darby J.B., Singh A., Quinonez R. Management of Complicated Pneumonia in Childhood: A Review of Recent Literature // *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2017; 12 (4): 253-259. doi: 10.2174/1574887112666170816144110.
16. Ding W. Azithromycin Inhibits Biofilm Formation by *Staphylococcus xylosum* and Affects Histidine Biosynthesis Pathway / W. Ding, Y. Zhou, Q. Qu et al. // *Front. Pharmacol.* 2018 Jul 10; 9: 740. doi: 10.3389/fphar.2018.00740.
17. Donà D. Treatment of Community-Acquired Pneumonia: Are All Countries Treating Children in the Same Way? A Literature Review / D. Donà, D. Luise, L. Da Dalt, C. Giaquinto // *Int. J. Pediatr.* 2017; 4239268. doi: 10.1155/2017/4239268.
18. Donde S. Azithromycin in acute bacterial upper respiratory tract infections: an Indian non-interventional study / S. Donde, A. Mishra, P. Kochhar et al. // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014 Jan; 66 (Suppl. 1): 225-30. doi: 10.1007/s12070-011-0437-x.
19. Gardiner S.J., Gavranich J.B., Chang A.B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 Jan 8; 1: CD004875. doi: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.
20. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet.* 2016 Oct 8; 388 (10053): 1603-1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
21. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.* 2010 Sep; 36 (3): 646-54. doi: 10.1183/09031936.00095809.
22. Harris M. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 / M. Harris, J. Clark, N. Coote et al. // *Thorax.* 2011 Oct; 66 Suppl. 2: ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
23. Hodge S. Nonantibiotic macrolides restore airway macrophage phagocytic function with potential anti-inflammatory effects in chronic lung diseases / S. Hodge, H.B. Tran, R. Hamon et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017 May 1; 312 (5): L678-L687. doi: 10.1152/ajplung.00518.2016.
24. Hoffmann N. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in *Cftr(-/-)* mice / N. Hoffmann, B. Lee, M. Hentzer et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007 Oct; 51 (10): 3677-87.
25. Imperi F., Leoni L., Visca P. Antivirulence activity of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* // *Front. Microbiol.* 2014 Apr 22; 5: 178. doi: 10.3389/fmicb.2014.00178.
26. Kagebeck P. Lysosomotropic cationic amphiphilic drugs inhibit adipocyte differentiation in 3T3-L1K cells via accumulation in cells and phospholipid membranes, and inhibition of autophagy / P. Kagebeck, V. Nikiforova, L. Brunken et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2018 Jun 15; 829: 44-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.04.004.
27. Kagkellaris K.A. An eye for azithromycin: review of the literature / K.A. Kagkellaris, O.E. Makri, C.D. Georgakopoulos, G.D. Panayiotakopoulos // *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2018 Jul 30; 10: 2515841418783622. doi: 10.1177/2515841418783622.
28. Kronman M.P. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007 / M.P. Kronman, A.L. Hersh, R. Feng et al. // *Pediatrics.* 2011 Mar; 127 (3): 411-8. doi: 10.1542/peds.2010-2008.
29. Kwong C.G., Bacharier L.B. Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017 May; 17 (5): 34. doi: 10.1007/s11882-017-0701-6.
30. Kyu H.H. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study / H.H. Kyu, C. Pinho, J.A. Wagner et al. *Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration* // *JAMA Pediatr.* 2016 Mar; 170 (3): 267-87. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
31. Laopaiboon M., Panpanich R., Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 Mar 8; 3: CD001954. doi: 10.1002/14651858.CD001954.pub4.
32. Le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease // *Pediatr. Radiol.* 2017 Oct; 47 (11): 1392-1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
33. Leung A.K., Wong A.H.C., Hon K.L. Community-Acquired Pneumonia in Children // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2018 Jun 21. doi: 10.2174/1872213X12666180621163821.
34. Lim W.S. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together / W.S. Lim, D.L. Smith, M.P. Wise et al. // *Thorax.* 2015 Jul; 70 (7): 698-700. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206881.
35. Lin S.J. Azithromycin inhibits IL-5 production of T helper type 2 cells from asthmatic children / S.J. Lin, W.J. Lee, Y.W. Liang et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 156 (2): 179-86. doi: 10.1159/000322872.
36. Lin S.J. Effect of azithromycin on natural killer cell function / S.J. Lin, D.C. Yan, W.I. Lee et al. // *Int. Immunopharmacol.* 2012 May; 13 (1): 8-14. doi: 10.1016/j.intimp.2012.02.013.
37. Liu S. Early target attainment of azithromycin therapy in children with lower respiratory tract infections / S. Liu, Y. Zheng, X. Wu et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018 Jul 27. doi: 10.1093/jac/dky273.
38. Parnham M.J. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications / M.J. Parnham, V. Erakovic Haber, E.J. Giamarellos-Bourboulis et al. // *Pharmacol. Ther.* 2014 Aug; 143 (2): 225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
39. Rodrigues C.M.C. Challenges of Empirical Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2017 Jan 16; 84: e7-e11. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.01.002.
40. Rodrigues C.M.C., Groves H. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis // *J. Clin. Microbiol.* 2018 Feb 22; 56 (3). pii: e01318-17. doi: 10.1128/JCM.01318-17.
41. Segal L.N. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung / L.N. Segal, J.C. Clemente, B.G. Wu et al. // *Thorax.* 2017 Jan; 72 (1): 13-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208599.
42. Shah S.S. Macrolide therapy and outcomes in a multicenter cohort of children hospitalized with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia / S.S. Shah, M. Test, S. Sheffler-Collins et al. // *J. Hosp. Med.* 2012 Apr; 7 (4): 311-7. doi: 10.1002/jhm.1904.
43. Singh S. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis / S. Singh, A. Kubler, U.K. Singh et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014 Aug; 58 (8): 4657-65. doi: 10.1128/AAC.02141-13.
44. Sondergaard M.J. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection / M.J. Sondergaard,

M.B. Friis, D.S. Hansen, I.M. Jørgensen // *PLoS One*. 2018 Apr 26; 13 (4): e0195288. doi: 10.1371/journal.pone.0195288.

45. Stamatou R. Azithromycin has an antiproliferative and autophagic effect on airway smooth muscle cells / R. Stamatou, E. Paraskeva, K. Boukas et al. // *Eur. Respir. J.* 2009 Sep; 34 (3): 721-30. doi: 10.1183/09031936.00089407.

46. Tan H. PA3297 Counteracts Antimicrobial Effects of Azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* / H. Tan, L. Zhang, Y. Weng et al. // *Front. Microbiol.* 2016 Mar 16; 7: 317. doi: 10.3389/fmicb.2016.00317.

47. Tsai W.C. Azithromycin increases survival and reduces lung inflammation in cystic fibrosis mice / W.C. Tsai, M.B. Hershenson, Y. Zhou, U. Sajjan // *Inflamm. Res.* 2009 Aug; 58 (8): 491-501. doi: 10.1007/s00011-009-0015-9.

48. Vanaudenaerde B.M. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells / Vanaudenaerde B.M., Wuyts W.A., Geudens N. et al. // *Am. J. Transplant.* 2007 Jan; 7 (1): 76-82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01586.x.

49. Webley W.C., Hahn D.L. Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides // *Respir. Res.* 2017 May 19; 18 (1): 98. doi: 10.1186/s12931-017-0584-z.

50. World Health Organization. Integrated management of childhood illness: chart booklet. — Geneva: World Health Organization, 2014.

51. Yamaro T. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages / T. Yamaro, K. Oishi, H. Yoshimine et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 Jan; 47 (1): 48-53. doi: 10.1128/AAC.47.1.48-53.2003.

52. Zimmermann G.S. Anti-inflammatory effects of antibacterials on human Bronchial epithelial cells / G.S. Zimmermann, C. Neurohr, H. Villena-Hernandez et al. // *Respir. Res.* 2009 Sep 29; 10: 89. doi: 10.1186/1465-9921-10-89.

Получено 12.06.2018

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Кривуша О.Л., Івашина В.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній у дітей

Резюме. В огляді літератури подана характеристика бактериостатичної, антибіоплівкової, протизапальної дії азитроміцину. Показана клінічна ефективність застосування азитроміцину при гострих респіраторних інфекціях, викликаних бактеріальними патогенами. Враховуючи антибактеріальний спектр дії азитромі-

цину, можна вважати його препаратом вибору при лікуванні дітей, хворих на неускладнені позалікарняні пневмонії, особливо викликані внутрішньоклітинними бактеріальними агентами.

Ключові слова: діти; запальні захворювання респіраторного тракту; азитроміцин

A.E. Abatur, A.A. Nikulina, E.L. Krivusha, V.I. Ivashina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children

Abstract. The review of the literature presents the characteristics of bacteriostatic, anti-biofilm, anti-inflammatory action of azithromycin. The clinical efficacy of azithromycin is demonstrated in acute respiratory infections caused by bacterial pathogens. Considering the antibacterial spectrum of action, azithro-

mycin can be considered the drug of choice in the treatment of children with uncomplicated community-acquired pneumonias, especially those caused by intracellular bacterial agents.

Keywords: children; inflammatory diseases of the respiratory tract; azithromycin