



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

DOI: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141564

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

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(5):484-489. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141564

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 антибиотики 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 неизменном 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*, *Chlamydia 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 врачом действием при лечении внебольничных пневмоний, вызванных внутриклеточными бактериальными инфектами *Chlamydia 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]
НК-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]
НК-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.

References

1. Abatur AE, Kryuchko TA. Current and future etiologic therapy of bacterial pneumonia. 1. Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Zdorov'e rebenka*. 2017;3(12):382-389. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104231. (in Russian).
2. Gratsianskaya AN. Antibiotics in pediatric practice: azithromycin. *Trudny patient*. 2014;12(1-2):25-28. (in Russian).
3. Duka ED, Ilchenko SI, Korenyuk ES, Degtiar SP, Fomenkova NV. Current Issues of Antibiotic Use for Acute Infections Treatment in Children. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(68):9-12. doi: 10.22141/2224-0551.8.68.2015.75133. (in Russian).
4. Zaplatnikov AL, Girina AA, Cheburkin AA, Zelinskaya DI. Community-acquired pneumonia in children: diagnosis and etiologic treatment. *Vopr prakt pediatr (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2016;11(6):52-58. (in Russian).
5. Zupanets IA, Bezuglaya NP, Libina VV. Assessment of the interchangeability of Azimed - bioequivalence is proved! *Liky Ukrainy*. 2013;1(167):80-83. (in Russian).
6. Karoli NA, Rebrov AP. Azithromycin in the treatment of respiratory infections. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2017;(3):49-53. (in Russian).
7. Krivopalov AA, Shervashidze SV, Shatalov VA. Azithromycin in therapy of bacterial rhinosinuitis. *Meditinskii Sovet*. 2017;(11):54-57. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-54-57. (in Russian).
8. Krivopustov SP. Azithromycin in pediatrics: 20 years of successful clinical application. *Sovremennaya pediatriya*. 2008;(22):52. (in Russian).

9. Sazhnova SI, Karoli NA, Rebrov AP. Azithromycin: modern place of the drug in therapy of lower respiratory tracts infections. *Medical Council*. 2017;(18):90-94. doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-90-94. (in Russian).
10. Ambroggio L, Test M, Metlay JP, et al. Beta-lactam versus beta-lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2016 May;51(5):541-8. doi: 10.1002/ppul.23312.
11. Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2014;39:1-40. doi: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5.
12. Ballou CH, Amsden GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother*. 1992 Oct;26(10):1253-61. doi: 10.1177/106002809202601014.
13. Blyth CC, Gerber JS. 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 CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017 Jun;129(5):493-499. doi: 10.1080/00325481.2017.1285677.
15. Darby JB, 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, Zhou Y, Qu Q, et al. Azithromycin Inhibits Biofilm Formation by *Staphylococcus xylosum* and Affects Histidine Biosynthesis Pathway. *Front Pharmacol*. 2018 Jul 10;9:740. doi: 10.3389/fphar.2018.00740.
17. Donà D, Luise D, Da Dalt L, Giaquinto C. Treatment of Community-Acquired Pneumonia: Are All Countries Treating Children in the Same Way? A Literature Review. *Int J Pediatr*. 2017;2017:4239268. doi: 10.1155/2017/4239268.
18. Donde S, Mishra A, Kochhar P, et al. Azithromycin in acute bacterial upper respiratory tract infections: an Indian non-interventional study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan;66(Suppl 1):225-30. doi: 10.1007/s12070-011-0437-x.
19. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. 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 SL, Edwards MR. 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, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
23. Hodge S, Tran HB, Hamon R, et al. Nonantibiotic macrolides restore airway macrophage phagocytic function with potential anti-inflammatory effects in chronic lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 May 1;312(5):L678-L687. doi: 10.1152/ajplung.00518.2016.
24. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, et al. 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 Cfr(-/-) mice. *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, Nikiforova V, Brunken L, et al. Lysosomotropic cationic amphiphilic drugs inhibit adipocyte differentiation in 3T3-L1K cells via accumulation in cells and phospholipid membranes, and inhibition of autophagy. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jun 15;829:44-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.04.004.
27. Kagkeliaris KA, Makri OE, Georgakopoulos CD, Panayiotakopoulos GD. An eye for azithromycin: review of the literature. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018 Jul 30;10:2515841418783622. doi: 10.1177/2515841418783622.
28. Kronman MP, Hersh AL, Feng R, Huang YS, Lee GE, Shah SS. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):411-8. doi: 10.1542/peds.2010-2008.
29. Kwong CG, Bacharier LB. 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 HH, Pinho C, Wagner JA, et al. 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. *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 DM, Zar HJ. 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 AK, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018 Jun 21. doi: 10.2174/1872213X12666180621163821.
34. Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA; British Thoracic Society. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax*. 2015 Jul;70(7):698-700. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206881.
35. Lin SJ, Lee WJ, Liang YW, Yan DC, Cheng PJ, Kuo ML. Azithromycin inhibits IL-5 production of T helper type 2 cells from asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):179-86. doi: 10.1159/000322872.
36. Lin SJ, Yan DC, Lee WI, Kuo ML, Hsiao HS, Lee PY. Effect of azithromycin on natural killer cell function. *Int Immunopharmacol*. 2012 May;13(1):8-14. doi: 10.1016/j.intimp.2012.02.013.
37. Liu S, Zheng Y, Wu X, et al. Early target attainment of azithromycin therapy in children with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jul 27. doi: 10.1093/jac/dky273.
38. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G4, Verleden GM5, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug;143(2):225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
39. Rodrigues CMC. 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 CMC, 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 LN, Clemente JC, Wu BG, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax*. 2017 Jan;72(1):13-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208599.
42. Shah SS, Test M, Sheffler-Collins S, Weiss AK, Hall M. Macrolide therapy and outcomes in a multicenter cohort of children hospitalized with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Hosp Med*. 2012 Apr;7(4):311-7. doi: 10.1002/jhm.1904.
43. Singh S, Kubler A, Singh UK, et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4657-65. doi: 10.1128/AAC.02141-13.
44. Sondergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jørgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *PLoS One*. 2018 Apr 26;13(4):e0195288. doi: 10.1371/journal.pone.0195288.

45. Stamatou R, Paraskeva E, Boukas K, et al. Azithromycin has an antiproliferative and autophagic effect on airway smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):721-30. doi: 10.1183/09031936.00089407.
46. Tan H, Zhang L, Weng Y, et al. PA3297 Counteracts Antimicrobial Effects of Azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2016 Mar 16;7:317. doi: 10.3389/fmicb.2016.00317.
47. Tsai WC, Hershenson MB, Zhou Y, Sajjan U. Azithromycin increases survival and reduces lung inflammation in cystic fibrosis mice. *Inflamm Res*. 2009 Aug;58(8):491-501. doi: 10.1007/s00011-009-0015-9.
48. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N, et al. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells. *Am J Transplant*. 2007 Jan;7(1):76-82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01586.x.
49. Webley WC, Hahn DL. 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. 80 p.
51. Yamaryo T, Oishi K, Yoshimine H, Tsuchihashi Y, Matsushima K, Nagatake T. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan;47(1):48-53. doi: 10.1128/AAC.47.1.48-53.2003.
52. Zimmermann GS, Neurohr C, Villena-Hermoza H, Hatz R, Behr J. Anti-inflammatory effects of antibacterials on human Bronchial epithelial cells. *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 бактеріостатичної, 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