Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей

Ю.Л. Мизерницкий, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Внебольничная пневмония остается одной из актуальнейших проблем педиатрии. В статье представлены данные о ее распространенности, смертности детей от этого заболевания, критерии диагностики и подходы к терапии. В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития. Подробно рассмотрены возрастные особенности этиологического спектра внебольничной пневмонии у детей и проблема лекарственной резистентности возбудителей. Резкий рост устойчивости наиболее распространенного в раннем и дошкольном возрасте возбудителя заболевания – пневмококка к макролидным антибиотикам, произошедший в последние годы, заставляет пересмотреть вопрос о месте этих препаратов в педиатрической практике. Одновременно макролиды сохраняют высокую активность в отношении атипичных возбудителей, этиологическая значимость которых возрастает с возрастом детей. В связи с этим в статье подробно рассмотрены и уточнены современные показания к назначению макролидов, уникальные отличия 16-членного макролида джозамицина от других препаратов данного ряда, механизмы его действия. Благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении значительной части пневмококков, все более устойчивых к 14- и 15-членным макролидам. Представлены преимущества детских лекарственных форм, в частности диспергируемой таблетки (солутаб). Подобная форма за счет контролируемого высвобождения обеспечивает удобство использования, максимальную биодоступность (независимо от приема пищи), минимальную частоту побочных эффектов, не действует на моторику желудочно-кишечного тракта. Лечение пневмоний и других инфекций дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится с учетом преобладающих в клинической картине синдромов.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, макролиды, джозамицин, солутаб

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):80–85. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-80-85.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Macrolides in the modern therapy of community-acquired pneumonia in children

Yury L. Mizernitskiy, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Community-acquired pneumonia remains one of the most pressing problems in pediatrics. The article presents data on its prevalence, child mortality from this disease, diagnostic criteria and approaches to therapy. In the Russian Federation, respiratory diseases in children aged 0–17 take third place in the structure of causes of death after external causes and malformations. The age characteristics of the etiological spectrum of community-acquired pneumonia in children and the problem of drug resistance of pathogens are discussed in detail. The sharp increase in resistance to macrolide antibiotics of the most common pathogen of the disease in early and pre-school age, pneumococcus, which occurred in recent years, makes it necessary to reconsider the question of the place of these drugs in pediatric practice. At the same time, macrolides remain highly active against atypical pathogens, whose etiological significance increases with age. In this regard, modern indications for prescription of macrolides, unique distinctions of 16-membered josamycin macrolide from other drugs of this series, and mechanisms of its action are reviewed and clarified in the article. Due to the peculiarities of its chemical structure, josamycin remains active against a significant part of pneumococci, which is increasingly resistant to 14- and 15-membered macrolides. The advantages of children's dosage forms are presented, in particular, the dispersible tablet (solutab). This form, due to controlled release, provides convenience of use, maximum bioavailability (regardless of food intake), minimal frequency of side effects, and does not affect the gastrointestinal motility. Treatment of pneumonia and other respiratory tract infections, especially in young children, is not limited by antibiotics, is always complex and is based on the prevailing syndromes in the clinical picture.

Keywords: children, community-acquired pneumonia, macrolides, josamycin, solutab

For citation: Mizernitskiy Yu.L. Macrolides in the modern therapy of community-acquired pneumonia in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(18):80–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-80-85.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания упорно лидируют в структуре общей заболеваемости у детей. Острые респираторные инфекции, действительно, наиболее частые заболевания в детском возрасте, особенно в первые годы жизни. Именно этим определяется их не только медицинская, но и социальная значимость. В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития [1].

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекций со сходными клиническими характеристиками в виде воспаления слизистых оболочек респираторного тракта. Наиболее серьезной проблемой являются инфекции нижних дыхательных путей, особенно пневмонии, что побудило ведущих экспертов страны разработать научно-практическую программу «Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика)» (2011), ставшую фактическим формуляром для практикующих педиатров. В настоящее время вышло второе издание этих клинических рекомендаций и готовится третье [2]. Согласно им и в соответствии с современной классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) под внебольничной пневмонией понимают острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные изменения), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [2, 3].

Следует отметить, что основная часть смертности от ОРЗ связана именно с пневмониями у детей первых лет жизни – ежегодно в мире от них умирает более 1,5 млн детей в возрасте до 5 лет. По данным Росстата, заболеваемость болезнями органов дыхания среди детей 0–14 лет составляет 117 377,4 на 100 тыс. населения (2017), смертность – 3,6 на 100 тыс. населения (2016) [1]. Причем при детальном рассмотрении почти в четверти случаев (24%) пневмония выступает не основной, а конкурирующей причиной смерти больных [4]. Тем не менее, по данным статистики, пневмония занимает 2-е место в структуре причин смертности детей и 3-е место в структуре причин младенческой смертности (2016). Согласно данным ООН и ЮНИСЕФ в мире от пневмонии ежедневно умирает 2200 детей, т. е. 1,4 млн в год. Пневмония является причиной смерти каждого пятого умершего ребенка до 5 лет.

Факторами риска летального исхода от пневмонии у детей являются:

- возраст до 5 лет и мужской пол;
- неблагоприятный преморбидный фон;
- низкий социально-экономический статус семьи;
- позднее обращение (или не обращение) за медицинской помощью;
- позднее поступление в стационар и начало терапии [4].

Чаще всего (у 95%) острые респираторные инфекционные заболевания имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) – бактериальную. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичными микроорганизмами (микоплазмами, хламидиями, легионеллами, пневмоцистами), редко – грибковой инфекцией.

Среди вирусных возбудителей ОРЗ наиболее частыми являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, ЕСНО- и Коксаки-вирусы. Среди бактериальных возбудителей у детей в возрасте от 3–6 мес. и до 6 лет в настоящее время лидируют пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Hemophilus influenzae*) [2, 5]. С возрастом увеличивается удельный вес атипичных возбудителей.

Диагноз пневмонии следует всегда подозревать при лихорадке выше 38° С в течение 3 сут. и более, наличии одышки (более 50–60/мин – у детей до 1 года, более 40/мин – у детей старше 1 года), втяжении уступчивых мест грудной клетки при дыхании (в отсутствие крупа и бронхообструктивного синдрома) [6].

Часто пневмония сопровождается выраженными воспалительными реакциями со стороны крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускоренная СОЭ), а также повышением уровня прокальцитонина. В то же время следует помнить, что диагноз пневмонии является клинико-рентгенологическим и потому требует своего рентгенологического подтверждения.

Назначение антибактериальных средств патогенетически обосновано только при ОРВИ, осложненных бактериальной инфекцией дыхательных путей (т. е. при наличии клинически и инструментально определяемых бактериальных очагов, соответствующих гематологическим сдвигам) [5–7].

Применение антибактериальных средств для профилактики бактериальных осложнений ОРВИ, как правило, нецелесообразно и может касаться только проблемных категорий больных (ослабленных, с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных и т. п.).

Необходимо также иметь в виду, что по клинической картине и рентгенологическим данным определить этиологию пневмонии не представляется возможным. *Практически все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии руководствуются клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией.*

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

При наличии показаний к системным антибиотикам выбор врачами стартового препарата осуществляется эмпирически, с учетом вероятной этиологии и лекарственной чувствительности предполагаемого возбудителя.

Лечение пневмонии всегда желательно проводить в домашних условиях. Госпитализации подлежат пациенты первого полугодия жизни, больные с тяжелыми и осложненными формами пневмонии, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, дети из социально неблагополуч-

ных семей при невозможности организации их лечения в домашних условиях, а также при отсутствии улучшения в динамике назначенной стартовой терапии [2].

Всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом. Правильность выбора антибиотика подтверждает быстрая положительная динамика клинического состояния. При отсутствии таковой в течение 2 сут. решают вопрос о смене антибиотика или используют комбинацию препаратов для расширения антибактериального спектра.

Клинически типичную этиологию пневмонии, наиболее частыми возбудителями которой у детей дошкольного возраста являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, можно заподозрить при наличии лихорадки с токсикозом, укорочения перкуторного звука, влажных хрипов (необязательно), лейкоцитоза и СРБ выше 30–60 мг/л в крови.

При этом препаратами выбора в педиатрической практике являются пенициллины широкого спектра – β-лактамы (амоксциллин, амоксциллин/клавуланат), а в качестве альтернативы могут быть использованы цефалоспорины II–III поколения [2, 7, 8].

Все препараты из группы β-лактамов действуют бактерицидно. Механизм действия этих антибиотиков заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и связываться с так называемыми пенициллинсвязывающими белками. В результате нарушается синтез пептидогликана в микробной стенке, что приводит к нарушению строения клеточной стенки.

Пневмококки также долгое время обнаруживали достаточно высокую чувствительность к макролидам, это обусловило высокую их популярность, а широкое, практически бесконтрольное использование в качестве стартовой терапии неминуемо привело в последние годы к катастрофе – формированию резистентности к кларитромицину, азитромицину, некоторым другим макролидам у 30–50% больных [9, 10]. Таким образом, рост антибиотикорезистентности возбудителей, вызывавший озабоченность врачей во всем мире, не обошел и нашу страну!

Об атипичной пневмонии следует думать при лихорадке в отсутствие выраженного токсикоза, при наличии массы мелких хрипов, их асимметрии, сопутствующем конъюнктивите, нормальном числе лейкоцитов и уровне СРБ в крови [6]. Характерный для микоплазменной и хламидийной инфекции бронхообструктивный синдром при его наличии также указывает на атипичный характер заболевания [11].

Возбудителями атипичных внебольничных пневмоний чаще всего являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* Следует отметить, что этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) в последнее десятилетие существенно возросла – до 25–40% [2].

При атипичной пневмонии лечение амоксициллином неэффективно, и терапию осуществляют препаратами макролидного ряда.

Макролиды имеют целый ряд положительных свойств. Они не разрушаются β-лактамазами, которые вырабаты-

вают некоторые причинно-значимые микроорганизмы (моракселла, гемофильная палочка). Практически ценным является также то, что макролиды дают минимальное количество нежелательных реакций [12, 13]. Даже присущая очень высоким дозам макролидов гепатотоксичность в применяемых в практике дозировках себя не обнаруживает [14]. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп! Они высокоэффективны при пероральном применении (имеются формы для детей – суспензии и саше), что особенно важно в педиатрии. Могут приниматься 1–2 раза в день непродолжительными курсами [15].

Макролидные антибиотики являются липофильными соединениями, они хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы и ткани. По способности проникать через гистогематические барьеры макролиды превосходят β-лактамы. Несомненным достоинством макролидов является их способность создавать высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Тканевые концентрации джозамицина, кларитромицина, азитромицина в 10–100 раз выше плазменных, что обуславливает наибольшую эффективность этих препаратов против внутриклеточных возбудителей. Концентрации антибиотиков, создаваемые в легочной паренхиме, бронхах, бронхиальном секрете, во много раз превышают минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов. Высокая тропность макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолегочных заболеваний [16].

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают и создают высокие концентрации в различных клетках – гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах, что имеет существенное значение при лечении пневмоний, вызванных именно внутриклеточными патогенными микроорганизмами – легионеллами, микоплазмами, хламидиями. Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Концентрации этих антибиотиков в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате их медленного высвобождения из клеток. Установлено, что эти препараты также обладают иммуностимулирующими свойствами [17, 18]. В частности, они повышают фагоцитарную активность и дегрануляцию фагоцитов, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительное воздействие при лечении инфекций дыхательных путей.

Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение.

Произошедший рост резистентности пневмококка к макролидам заставил в настоящее время строго ограничить их применение только случаями атипичных инфекций, при которых эти антибиотики показаны и остаются исключительно эффективными [2, 10].

Нередко макролиды приходится включать вторым антибиотиком в схемы терапии при микст-инфекции, обусловленной сочетанием типичных и атипичных возбудителей [19].

Среди современных высокоэффективных макролидов особое внимание привлекает джозамицин [20–24]. Это природный 16-членный антибиотик, имеющий существенные отличия от 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членных (азитромицин), обусловленные различием химической структуры (лактонного кольца). В связи с этими особенностями к джозамицину не развивается устойчивость, связанная, в частности, с эффлюксом, характерная для других макролидов, что выделяет джозамицин из всей группы макролидных антибиотиков [25]. Он используется в практике уже с 1970-х гг.

Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *S. pneumoniae*, является модификация мишени вследствие диметилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин [26]. Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом), он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам сохраняется [27]. Таким образом, благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении значительной части пневмококков, все более устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [10, 28]. Вышесказанное обусловило успешное применение джозамицина при ВП при ее нетяжелом течении у пациентов без серьезных факторов риска. Другими достоинствами джозамицина являются стабильная биодоступность при пер-

оральном приеме независимо от приема пищи, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [29]. Он обладает минимальным числом побочных эффектов [21].

Джозамицин продемонстрировал свою высокую эффективность в отношении микоплазменной и хламидийной инфекций в контролируемых клинических исследованиях [20, 23, 24, 29].

В частности, в одном из российских многоцентровых исследований джозамицин показал высокую клиническую (92,8%) и бактериологическую (85,6%) эффективность, а также благоприятный профиль безопасности у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в несколько московских клиник [24].

Для педиатрической практики существенно важно наличие органолептически приемлемых и одновременно удобных лекарственных форм, обеспечивающих высокую комплаентность и приверженность пациентов терапии. Инновационной разработкой в этом отношении являются растворимые формы антибиотиков на основе технологии «Солютэб», в частности диспергируемые таблетки джозамицина – Вильпрафен Солютэб [15]. Подобная форма за счет контролируемого высвобождения обеспечивает удобство использования, максимальную биодоступность (независимо от приема пищи), минимальную частоту побочных эффектов, не действует на моторику желудочно-кишечного тракта. Суточную дозу для детей из расчета 40–50 мг/кг массы тела делят на 2–3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, лечение пневмоний и других инфекций дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится с учетом преобладающих в клинической картине синдромов [30]. Очень важен учет фоновых состояний и сопутствующей патологии, профилактике и лечению которых также необходимо уделять должное внимание.

Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.10.2020

Список литературы

- Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. (ред.) *Здравоохранение в России. 2017*. М.: 2017. 170 с. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.
- Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б. и др. *Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации*. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf>.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Практическая медицина*. 2010;(6):93–97. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rabochaya-klassifikatsiya-osnovnykh-klinicheskikh-form-bronholegocnyh-zabolevaniy-u-detey/viewer>.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Ермакова И.Н., Неретина А.Ф., Кожевникова Т.Н., Корсунский А.А. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005;50(3):4–8.
- Баранов А.А. (ред.) *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика*. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002. 69 с. Режим доступа: <http://bono-esse.ru/bliz-zard/DeTi1/ORVI/vv.html>.
- Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии. В: Таточенко В.К. *Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей*. М.: ИПК Континет-Пресс; 2008. Режим доступа: <http://diagnoster.ru/bolezni/p-bolezni/plevrit/vnebolnichnyie-pnevmonii>.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Острые респираторные заболевания. В: Царегородцев А.Д. (ред.) *Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 880 с.
- Заплатников А.Л., Коройд Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного

- тракта у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):22–29. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/114/40>.
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <http://www.antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
  10. Иванчик Н.В., Чагярян А.Н., Схоруклова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230–237. doi: 10.36488/cmasc.2019.3.230–237.
  11. Зайцева О.В. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями. *Трудный пациент*. 2010;8(9):4–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-respiratornyh-infektsiy-vyzvannyh-atipichnymi-vozбудителями/viewer>.
  12. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (eds.) *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice*. New York; 1995. 533 p.
  13. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. *Руководство для врачей*. М.: Боргес; 2002. 436 с. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/>
  14. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ*. 2011;18(11):118. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_associruemye_s_makrolidami_Ochevidna_li_svyazy.
  15. Таточенко В.К., Баградзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2014;1(1):62–67. doi: 10.21518/2079-701X-2014-1-62-67.
  16. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Макролиды в современной клинической практике*. Смоленск: Русич; 1998. 304 с. Режим доступа: <http://www.iacmac.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
  17. Сорокина Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о механизмах действия макролидов. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;3(5):9–12.
  18. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):10–21. doi: 10.1093/jac/dkh519.
  19. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей. *Педиатрия*. 2011;90(6):82–89. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3238.pdf.
  20. Майданник В.Г. Применение джозамицина в педиатрической практике. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2012;2(1):112–123. Режим доступа: <http://ijpog.org/downloads/1/2.pdf>.
  21. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия*. 2011;90(5):125–128. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/317/2011_5_3204.pdf.
  22. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний. *Фарматека*. 2010;5(5):103–105. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7778.pdf>.
  23. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Семко Я.В., Чуприна Е.Н., Карнаушкина М.А., Бердзенадзе И.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы. *Пневмология*. 2014;5(5):57–61. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-57-61.
  24. Мухина М.А., Белоусов Ю.Б. Вильпрафен Солютаб®: современный подход к лечению внебольничной пневмонии. *Трудный пациент*. 2009;7(10):31–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vilprafen-solyutab-sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-vnebolnichnoy-pnevmonii>.
  25. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(4):66–71.
  26. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):247–250. doi: 10.1093/jac/dkh250.
  27. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Inf Dis*. 1999;12(6):529–536. doi: 10.1097/00001432-199912000-00001.
  28. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P., Depardieu F., Courvalin P., Petitpas J. et al. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(12):3395–3401. doi: 10.1128/aac.44.12.3395-3401.2000.
  29. Пикуза О.И., Закирова А.М., Ибрагимова Ж.Р., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Эффективность и безопасность применения макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей. *Лечащий врач*. 2015;9(9). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436295>.
  30. Каганов С.Ю. (ред.) Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. В: Царегородцев А.Д., Таболин В.А. (ред.) *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*. Т. 1. М.: Медпрактика-М; 2002. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_3574/Rukovodstvo_po_farmakoterapii_v_pediatrii_i_detskoy_hirurgii_Tom_1_Farmakoterapiya_v_pediatricheskoy_pulmonologii-Tsaregorodtsev_AD_Tabolin_VA_Kaganov_SYu-2002-pdf.

References

1. Oksenoit G.K., Nikitina S.Yu. (eds.) *Healthcare in Russia*. 2017. Moscow; 2017. 170 p. (In Russ.) Available at: https://rosstat.gov.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.
2. Chuchalin A.G., Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Kozlova L.V., Malakhov A.B. et al. *Community-acquired pneumonia in children: clinical guidelines*. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf>.
3. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitsky J.L. Working classification of the main clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2010;6(6):93–97. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rabochaya-klassifikatsiya-osnovnyh-klinicheskikh-form-bronhogolechnykh-zabolevaniy-u-detey/viewer>.
4. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V., Ermakova I.N., Neretina A.F., Kozhevnikova T.N., Korsunskiy A.A. et al. Organization of medical care for children with pneumonia in the Russian Federation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2005;50(3):4–8. (In Russ.)
5. Baranov A.A. (ed.) *Acute respiratory diseases in children: treatment and prevention*. Moscow: International Fund for Maternal and Child Health; 2002. 69 p. (In Russ.) Available at: <http://bono-esse.ru/blizzard/Deti1/0RV1/vv.html>.
6. Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia. In: Tatochenko V.K. *Antibiotic and chemotherapy of infections in children*. Moscow: IPK Kontinet-Press; 2008. (In Russ.) Available at: <http://diagnoster.ru/bolezni/p-bolezni/plevrit/vnebolnichnyie-pnevmonii>.
7. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V. Acute respiratory diseases. In: Tsaregorodtsev A.D. (ed.) *Pharmacotherapy for childhood diseases. Guide for physicians*. Moscow: Medical Information Agency; 2010. 880 p. (In Russ.)
8. Zaplatnikov A.L., Koroid N.V., Girina A.A., Neyman I.V. Principles of antibiotic treatment of out-of-hospital upper respiratory tract infections in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(2):22–29. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/114/40>.
9. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
10. Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Kretchikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study "PEHASus 2014–2017". *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):230–237. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2019.3.230–237.
11. Zaytseva O.V. Issues related to diagnosis and treatment of respiratory infections caused by «atypical» pathogens. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2010;8(9):4–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-respiratornyh-infektsiy-vyzvannyh-atipichnymi-vozбудителями/viewer>.
12. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (eds.) *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice*. New York; 1995. 533 p.
13. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Modern antimicrobial chemotherapy. Manual for doctors*. Moscow: Borge; 2002. 436 p. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/>.
14. Belousov Yu.B. Drug-induced liver diseases associated with macrolides. Is the association obvious? *RMZh = RMJ*. 2011;18(11):118. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_associruemye_s_makrolidami_Ochevidna_li_svyazy.
15. Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Khokhlova T.A., Rogova O.A. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;1(1):62–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-1-62-67.
16. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Macrolides in modern clinical practice*. Smolensk: Rusich; 1998. 304 p. (In Russ.) Available at: <http://www.iacmac.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
17. Sorokina E.V., Mizernitskiy Yu.L. Modern views on the mechanisms of macrolides' action. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii = Herald of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2006;3(5):9–12. (In Russ.)
18. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract

- infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):10–21. doi: 10.1093/jac/dkh519.
19. Spichak T.V., Kim S.S., Katosova L.K. Efficiency of rational antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in children. *Pediatrriya = Pediatria.* 2011;90(6):82–89. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3238.pdf.
  20. Maidannyk V.G. The use of josamycin in pediatrics. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii = International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2012;2(1):112–123. (In Russ.) Available at: <http://ijpog.org/downloads/1/2.pdf>.
  21. Tatochenko V.K. Josamycin in pediatric practice. *Pediatrriya = Pediatria.* 2011;90(5):125–128. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/317/2011_5_3204.pdf.
  22. Nonikov V.E. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia. *Farmateka = Pharmateca.* 2010;(5):103–105. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7778.pdf>.
  23. Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Semko Y.V., Chuprina E.N., Karnaushkina M.A., Berdenadze I.V. et al. Efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia in routine clinical practice: results of a prospective multicenter observational program. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2014;(5):57–61. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-57-61.
  24. Mukhina M.A., Belousov Yu.B. Wilprafen Solutab®: a modern approach to the treatment of community-acquired pneumonia. *Trudnyy patsient = Difficult Patient.* 2009;7(10):31–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/wilprafen-solyutab-sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-vnebolnichnoy-pnevmonii>.
  25. Moiseev S.V. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2005;14(4):66–71. (In Russ.)
  26. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):247–250. doi: 10.1093/jac/dkh250.
  27. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Inf Dis.* 1999;12(6):529–536. doi: 10.1097/00001432-199912000-00001.
  28. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P., Depardieu F., Courvalin P., Petitpas J. et al. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(12):3395–3401. doi: 10.1128/aac.44.12.3395-3401.2000.
  29. Pikuza O.I., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R., Pikuza A.V., Rashitov L.F. Efficiency and safety of macrolids in therapy of community-acquired pneumonia in children. *Lechashchiy vrach.* 2015;(9). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436295>.
  30. Kaganov S.Yu. (ed.) Pharmacotherapy in pediatric pulmonology. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A. (eds.) *Guidelines for Pharmacotherapy in Pediatrics and Pediatric Surgery.* Vol. 1. Moscow: Medpraktika-M; 2002. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_3574/Rukovodstvo_po_farmakoterapii_v_pediatrii_i_det-skoy_hirurgii_Tom_1_Farmakoterapiya_v_pediatricheskoy_pulmonologii-Tsaregorodtsev_AD_Tabolin_VA_Kaganov_SYu-2002-pdf.

Информация об авторе:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Information about the author:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Separate Business Unit "Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru