

Клиническая эффективность и безопасность длительной противовоспалительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией

Ю.Л. Мизерницкий^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Т.Н. Пронькина¹, <https://orcid.org/0009-0007-5811-7710>, dr.pronkina@yandex.ru

А.А. Новак¹, <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>, drnovakaa@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 17997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Длительная противовоспалительная терапия азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД) снижает частоту обострений и улучшает течение заболевания, однако может сопровождаться развитием нежелательных эффектов.

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность длительной противовоспалительной терапии азитромицином у детей с ПЦД.

Материалы и методы. В исследование были включены 99 детей с ПЦД в возрасте от 2 до 18 лет. Дети были разделены на группы: группа 1 (n = 32) – дети, которым была назначена терапия азитромицином на 1 год; группа 2 (n = 19) – дети, получавшие терапию азитромицином более 2 лет; группа 3 (n = 48) – дети без терапии азитромицином. Проведена оценка частоты обострений, маркеров воспаления (СРБ, лейкоциты, нейтрофилы), почечно-печеночного профиля (холестерин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин), интервала QTc на ЭКГ, бактериологических посевов из носа и зева с определением чувствительности к азитромицину.

Результаты. Противовоспалительная терапия азитромицином значимо снизила частоту обострений ПЦД: в 2,2 раза за первый год (с 6,2 до 2,8 эпизода в год) и в 1,6 раза при лечении более 2 лет (с 3,4 до 2,1 эпизода в год), а также уменьшила уровень СРБ (p < 0,05). Отклонений биохимических показателей и интервала QTc не отмечено (p > 0,05). Однако изменилась антибиотикорезистентность к азитромицину: чувствительность *S. aureus* снизилась, а у *S. pneumoniae* зафиксирована полная резистентность при терапии свыше 2 лет.

Выводы. Длительная терапия азитромицином эффективна у детей с ПЦД. Она значимо снижала частоту обострений и активность воспаления при благоприятном профиле безопасности, однако была сопряжена с прогрессирующим развитием резистентности ключевых респираторных патогенов, что требует строго индивидуализированного подхода, динамического микробиологического мониторинга и оценки соотношения пользы и рисков для каждого ребенка.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, дети, противовоспалительная терапия азитромицином, обострение, бактериологическое исследование

Для цитирования: Мизерницкий ЮЛ, Пронькина ТН, Новак АА. Клиническая эффективность и безопасность длительной противовоспалительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией. *Медицинский совет.* 2026;20(1):234–243. <https://doi.org/10.21518/ms2026-004>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy and safety of long-term anti-inflammatory therapy with azithromycin in children with primary ciliary dyskinesia

Yury L. Mizernitskiy^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Tamara N. Pronkina¹, <https://orcid.org/0009-0007-5811-7710>, dr.pronkina@yandex.ru

Andrey A. Novak¹, <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>, drnovakaa@yandex.ru

¹ Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Long-term anti-inflammatory therapy with azithromycin in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) reduces the frequency of exacerbations and improves the course of the disease, but it may be associated with the development of adverse effects.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of long-term anti-inflammatory therapy with azithromycin in children with PCD.

Materials and methods. The study included 99 children with PCD aged 2 to 18 years. The children were divided into groups: Group 1 (n = 32) included children who received azithromycin therapy for 1 year, Group 2 (n = 19) included children who received therapy for more than 2 years, and Group 3 (n = 48) included children who did not receive azithromycin therapy. The frequency of exacerbations, markers of inflammation (CRP, leukocytes, neutrophils), renal-hepatic profile (cholesterol, urea, creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct and indirect bilirubin), QT interval on ECG, and bacteriological cultures from the nose and throat with determination of sensitivity to azithromycin were evaluated.

Results. Anti-inflammatory therapy with azithromycin significantly reduced the frequency of exacerbations: by 2.2 times in the first year (from 6.2 to 2.8 episodes/year) and by 1.6 times in treatment for more than 2 years (from 3.4 to 2.1 episodes/year) and the CRP level ($p < 0.05$). No deviations were observed in biochemical parameters and the QT interval ($p > 0.05$). However, an increase in antibiotic resistance was detected: the sensitivity of *S. aureus* decreased, and *S. pneumoniae* was completely resistant after more than 2 years of therapy.

Conclusions. Long-term therapy with azithromycin is effective in children with PCD, significantly reducing the frequency of exacerbations and the activity of inflammation, with a favorable safety profile. However, it is associated with the progressive development of resistance to key respiratory pathogens, which requires a strictly individualized approach, dynamic microbiological monitoring, and a balance between benefits and risks for each child.

Keywords: primary ciliary dyskinesia, children, anti-inflammatory therapy with azithromycin, exacerbation, bacteriological examination

For citation: Mizernitskiy YuL, Pronkina TN, Novak AA. Clinical efficacy and safety of long-term anti-inflammatory therapy with azithromycin in children with primary ciliary dyskinesia. *Meditinskiy Sovet*. 2026;20(1):234–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-004>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) представляет собой генетически детерминированное заболевание, обусловленное нарушением двигательной функции ресничек респираторного тракта и аналогичных им структур (эпендима желудочков, жгутики сперматозоидов) [1]. Нарушение мукоцилиарного клиренса приводит к персистирующему накоплению бронхиального секрета, создавая благоприятные условия для колонизации респираторного тракта патогенными микроорганизмами [2, 3]. Возникающий хронический инфекционно-воспалительный процесс оказывает дополнительное повреждающее действие на реснитчатый эпителий, усугубляя исходные нарушения и формируя патогенетический порочный круг [2]. Длительное персистирование хронического воспаления способствует развитию рецидивирующих инфекций дыхательных путей, формированию бронхоэктазов, фиброателектазов, прогрессирующему ухудшению функции легких и снижению качества жизни [4–7].

Ключевым направлением терапии детей с ПЦД является обеспечение эффективного дренирования дыхательных путей с целью уменьшения мукостаза и подавления активности хронического воспаления [3]. Основные терапевтические задачи включают профилактику обострений и поддержание респираторной функции [8, 9]. Стратегии терапии в значительной степени экстраполированы из руководств по лечению детей с муковисцидозом, несмотря на то что патогенетические механизмы данных заболеваний существенно различаются [2, 8–12]. С целью достижения оптимального клинического эффекта

проводится ежедневная базисная муколитическая терапия в сочетании с методами кинезитерапии [13]. Значимость полноценного комплексного лечения подчеркнута в исследовании, проведенном V.A. Ferraro et al.: недостаточный объем терапии ассоциирован с неблагоприятным долгосрочным прогнозом, ускоренным формированием необратимых структурных изменений легочной ткани и бронхиального дерева и прогрессирующим снижением функции легких [14].

Базисная муколитическая терапия ПЦД основана на проведении ежедневной муколитической терапии 3–7% гипертоническим раствором натрия хлорида в качестве монотерапии или в сочетании с 0,1% раствором натрия гиалуроната [15–17]. При наличии бронхообструктивного синдрома ингаляционную терапию усиливают бронхолитическими препаратами [18]. Однако у некоторых детей, несмотря на проведение регулярной муколитической терапии, сохраняется высокая частота рецидивирующих инфекций дыхательных путей, требующих назначения антибактериальных препаратов. Как свидетельствует опыт зарубежных коллег, включение в программу лечения с противовоспалительной и иммуномодулирующей целью длительного приема азитромицина демонстрирует значимый клинический эффект [3, 10]. Азитромицин достоверно (на 40%) снижает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α), одновременно повышая уровень противовоспалительного IL-1RA, что способствует подавлению хронического нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [19–24]. Кроме того, выявлена бактериостатическая активность в отношении основных респираторных патогенов (*Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) в виде ингибирования синтеза ими бактериальных токсинов и образования биопленок посредством нарушения кворум-чувствительности микроорганизмов [25–27]. Иммуноопосредованное действие реализуется через влияние на сигнальные пути NF-κB и MAPK, что приводит к снижению гиперсекреции слизи и предотвращению развития фиброзных изменений в бронхолегочной ткани [28–33]. Комплексный механизм действия пролонгированной терапии азитромицином позволяет существенно снизить частоту респираторных обострений и улучшить долгосрочный прогноз течения заболевания [3, 10].

Клиническая эффективность длительной противовоспалительной терапии азитромицином продемонстрирована в исследовании H.E. Kobbernagel et al., результаты которого опубликованы в журнале *The Lancet Respiratory Medicine* в 2020 г. [10]. Проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 90 пациентов с ПЦД в возрасте от 7 до 50 лет. Проведение терапии азитромицином в течение 6 мес. достоверно снизило частоту обострений с 1,62 до 0,75 эпизода в год, улучшило показатели ОФВ₁ и уменьшило бактериальную колонизацию дыхательных путей [10]. С учетом того, что каждое обострение ассоциировано с риском развития необратимых структурных изменений в виде бронхоэктазов и фиброателектазов, длительная противовоспалительная терапия азитромицином приобретает особую значимость в педиатрической практике [34].

Проведение противовоспалительной терапии требует динамического мониторинга в связи с потенциальным риском развития нежелательных эффектов, наиболее значимым из которых является кардиотоксическое действие, проявляющееся удлинением интервала QT и повышением риска развития жизнеугрожающих аритмий [35–38]. Микробиологические эффекты остаются неоднозначными: у пациентов с муковисцидозом отмечается рост резистентности и селекция *Mycobacterium abscessus* [39, 40], тогда как при ПЦД, наоборот, наблюдается снижение роста патогенной флоры [10, 36, 41]. Дополнительные риски включают ототоксичность, выявленную у 5% пациентов, инфицированных *Mycobacterium avium* [42–44].

Проведение длительной противовоспалительной терапии азитромицином требует персонифицированного подхода, предусматривающего как своевременное назначение препарата при наличии показаний, так и обоснованное прекращение терапии с целью достижения максимальной клинической пользы при минимизации риска нежелательных явлений. В Российской Федерации до настоящего времени не проводилось исследований, включающих оценку клинической эффективности и безопасности длительной противовоспалительной терапии азитромицином у детей с ПЦД. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретает комплексное исследование влияния данной терапии на частоту респираторных обострений, состояние внутренних органов, включая проводящую систему сердца, а также на динамику микробиологического пейзажа дыхательных путей.

Целью настоящей работы явилась оценка клинической эффективности и безопасности длительной противовоспалительной терапии азитромицином у детей с ПЦД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 99 детей с диагнозом ПЦД в возрасте от 2 до 18 лет, средний возраст составил 11 [8; 14] лет. Всем детям проведено 2 стационарных обследования в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева с интервалом в 12 мес.

Критерии включения: пациенты от 2 до 18 лет с диагнозом ПЦД, верифицированным на основании анамнеза заболевания, клинической картины, а также результатов лабораторного и инструментального исследования: выявленных нарушений при микроскопии биоптата цилиарного эпителия слизистой оболочки полости носа и/или бронхов, определения соответствующих мутаций, ответственных за развитие ПЦД, по результатам молекулярно-генетического исследования; наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования и лечения.

Критерии не включения: возраст менее 2 лет или старше 18 лет; отсутствие добровольного информированного согласия; отмена противовоспалительной терапии азитромицином в период проведения исследования.

Показания к назначению длительной противовоспалительной терапии азитромицином:

- прием антибактериальных препаратов, связанный с течением основного заболевания, более 30 дней в течение предыдущих 2 лет наблюдения;
- наличие опубликованных в авторитетных специализированных изданиях, в том числе зарубежных, сведений о клинических исследованиях, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины, и/или опыте применения данного лекарственного препарата при лечении данного заболевания, подтверждающих его качество и эффективность при минимальном риске причинения вреда здоровью пациента от приема этого лекарственного препарата при лечении данного заболевания, несопоставимом с пользой от его применения [33].

Препарат назначали в соответствии с решением врачебной комиссии (ВК) №52 от 03.10.2024 и одобрением локального этического комитета №3 от 04.04.2025. При инициации противовоспалительной терапии азитромицином каждому пациенту оформлялся индивидуальный протокол ВК, обосновывающий необходимость проведения данной терапии.

Дозирование азитромицина у детей раннего возраста проводилось из расчета на массу тела – 10 мг/кг/сут. У детей с массой тела 25–40 кг доза составляла 250 мг, ≥40 кг – 500 мг. Прием препарата осуществлялся однократно в течение суток каждые три дня.

Всех наблюдаемых детей распределили на группы в зависимости от проведения длительной противовоспалительной терапии азитромицином:

- Группа 1 (n = 32) – дети, которым была инициирована противовоспалительная терапия азитромицином:

- группа 1а – дети, которым противовоспалительная терапия азитромицином была инициирована впервые в рамках первичной госпитализации;
- группа 1б – дети, получавшие терапию азитромицином в течение 1 года наблюдения.

■ Группа 2 (n = 19) – дети, которые на момент первичной госпитализации уже получали противовоспалительную терапию азитромицином:

- группа 2а – дети, которые получали противовоспалительную терапию азитромицином в течение 2 лет наблюдения (первичная госпитализация);
- группа 2б – дети, которые получали противовоспалительную терапию азитромицином в течение 3 лет наблюдения (повторная госпитализация).

■ Группа 3 (n = 48) – дети, не получающие противовоспалительную терапию азитромицином:

- группа 3а – дети без терапии азитромицином (первичная госпитализация);
- группа 3б – дети без терапии азитромицином (повторная госпитализация).

У 1 ребенка респираторные обострения были полностью купированы, в связи с чем проведена деэскалация противовоспалительной терапии азитромицином в рамках первичной госпитализации, и ребенок был исключен из дальнейшего исследования.

В рамках госпитализации проводилось анкетирование детей и/или их законных представителей с целью оценки объема базисной муколитической терапии и количества обострений, требовавших проведения антибактериальной терапии, в межгоспитальный период. Детям проводились следующие исследования:

■ клинический анализ крови: абсолютное количество лейкоцитов, общее количество нейтрофилов (в т. ч. палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов), скорость оседания эритроцитов;

■ биохимический анализ крови: уровень С-реактивного белка, холестерин, мочевины, креатинин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, общий билирубин (прямой и непрямой);

■ электрокардиография: измерение интервала QTc;

■ бактериологическое исследование: анализ мокроты и образцов, взятых со слизистой оболочки носа и зева, с идентификацией патогенных микроорганизмов и определением их чувствительности к азитромицину.

Оценка параметров крови выполнялась на автоматизированном гематологическом анализаторе Mindray BC-6000 (Китай) с использованием стандартных реагентов производителя. Контроль качества исследований осуществлялся ежедневно с использованием калибровочных материалов. Референсные значения соответствовали возрастным нормам для детей.

Регистрация электрокардиограммы проводилась на аппарате Fukuda Deushi FCP-4101 в 12 отведениях. Запись осуществлялась в положении лежа.

Бактериологическое исследование проводилось с соблюдением стандартных протоколов и включало последовательные этапы: микроскопию образцов с окраской по

Граму, посев на питательные среды, идентификацию микроорганизмов на системе VITEK 2 Compact (bioMérieux), а также определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом EUCAST. Все этапы выполнялись в ламинарном боксе класса II при температуре 35–37 °C.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0.1011 (StatSoft Inc., США). Характер распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента с представлением данных в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). При ненормальном распределении применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни с представлением данных в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – 95% доверительный интервал. Во всех видах анализа уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей, включенных в исследование (n = 99), проведен анализ регулярности муколитической терапии, проводимой в межгоспитальный период. Ежедневная базисная муколитическая терапия способствует адекватному дренированию дыхательных путей, предотвращая развитие мукостаза и снижая активность хронического воспалительного процесса. Этот патофизиологический эффект способствует уменьшению частоты респираторных обострений. С целью оценки влияния длительной противовоспалительной терапии азитромицином на количество обострений у детей с ПЦД был проведен анализ регулярности муколитической терапии. Данный анализ позволил определить однородность исследуемых групп по данному параметру, что является важным условием для объективной оценки полученных результатов.

Дети, которым была инициирована длительная противовоспалительная терапия азитромицином в рамках первичной госпитализации (n = 32) (группы 1а и 1б), были полностью сопоставимы по объему и регулярности проводимой муколитической терапии. В группе 1а ежедневную базисную муколитическую терапию получали 13 детей (41%), тогда как в группе 1б – 16 пациентов (50%) ($p > 0,05$). Нерегулярную терапию, проводимую в периоды обострений, получали 12 детей (37%) в группе 1а и 9 пациентов (28%) в группе 1б ($p > 0,05$). При этом регулярную, но недостаточную по объему терапию (50% от рекомендуемого) получало одинаковое количество детей в обеих группах – по 7 пациентов (22%) ($p > 0,05$).

В группах детей, получавших длительную противовоспалительную терапию (n = 19) в течение 2 (группа 2а) и 3 лет (группа 2б) также сохранялась однородность по объему и регулярности проводимой муколитической терапии. В группе 2а ежедневную базисную муколитическую терапию получали 9 детей (48%), тогда как в группе 2б – 6 пациентов (31%) ($p > 0,05$). Нерегулярную терапию, проводимую в периоды обострений, получали 6 детей (31%) в группе 2а и 8 детей (42%) в группе 2б ($p > 0,05$).

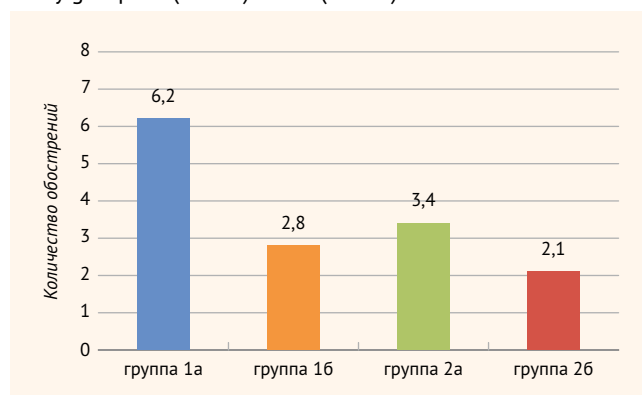
При этом регулярную, но недостаточную по объему терапию (50% от рекомендуемого) получали 4 ребенка (21%) в группе 2а и 5 детей (27%) в группе 2б ($p > 0,05$).

Полученные данные демонстрируют сбалансированность и однородность групп по объему получаемой муколитической терапии, что обеспечивало достоверность дальнейших сравнений.

Однако в группе детей, не получавших противовоспалительную терапию ($n = 48$; группы 3а и 3б), выявлены статистически значимые различия в объеме муколитической терапии: в группе 3а 24 ребенка (50%) получали муколитическую терапию только при обострении, тогда как в группе 3б – 5 детей (25%) ($p < 0,05$). При этом 24 ребенка (50%) в группе 3б получали регулярную муколитическую терапию в сравнении с 14 детьми (29%) в группе 3а ($p < 0,05$). Регулярную, но недостаточную по объему терапию (50% от рекомендуемого) получали 10 детей (21%) в группе 3а и 12 детей (25%) в группе 3б ($p > 0,05$). Проведенный анализ выявил существенные различия в объеме муколитической терапии в группах 3а и 3б, свидетельствующие об их клинической и статистической неоднородности. В связи с этим, с целью последующего анализа эффективности длительной противовоспалительной терапии азитромицином, данная группа была исключена из сравнительного анализа.

Для оценки клинической эффективности длительной противовоспалительной терапии азитромицином был проведен анализ количества обострений у детей в межгоспитальном периоде, потребовавших проведения курса антибактериальной терапии. У детей, получавших азитромицин с противовоспалительной целью, выявлено достоверное снижение количества обострений. Наибольшая эффективность азитромицина наблюдалась в течение первого года терапии (группа 1): количество обострений снизилось в 2,2 раза – с 6,2 до 2,8 эпизода в год ($p < 0,05$). При пролонгации терапии в течение более 2 лет также сохранялась положительная динамика, однако с меньшей степенью выраженности: у детей группы 2 снизилось количество обострений в 1,6 раза – с 3,4 до 2,1 эпизода в год ($p < 0,05$) (рис. 1). Однако исходная частота обострений у детей группы 2 была достоверно

- **Рисунок 1.** Количество обострений в год у детей обследованных групп: 1 ($n = 32$) и 2 ($n = 19$)
- **Figure 1.** Number of exacerbations per year in children from study groups: 1 ($n = 32$) and 2 ($n = 19$)



ниже, чем у детей группы 1 ($p < 0,05$). Таким образом, применение азитромицина с противовоспалительной целью у детей с ПЦД значимо сокращало количество обострений, а максимальная эффективность достигалась уже в первый год терапии.

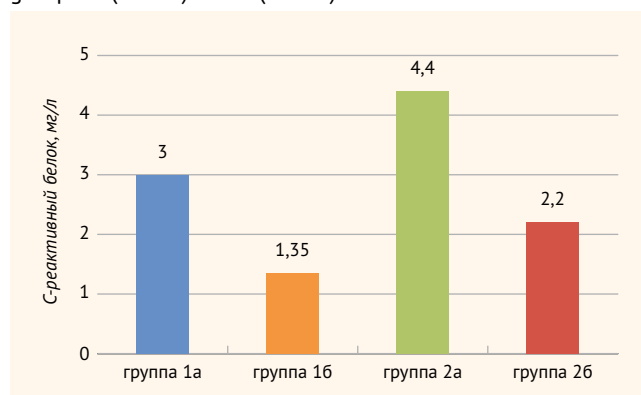
Противовоспалительная терапия азитромицином значимо влияла на лабораторные показатели системного воспаления. У детей группы 1 ($n = 32$) и группы 2 ($n = 19$) отмечено снижение уровня С-реактивного белка: в группе 1 – с 3,0 [1,1; 6,4] до 1,35 [0,4; 2,3], в группе 2 – с 4,4 [1; 9,8] до 2,2 [0,5; 12,7] мг/л ($p < 0,05$) (рис. 2).

При этом отмечалась тенденция к уменьшению количества лейкоцитов и нейтрофилов: в группе 1 лейкоциты уменьшились с $7,6 \pm 2,0$ до $7,0 \pm 1,8$ тыс./мкл, нейтрофилы – с $3,8 \pm 1,5$ до $3,5 \pm 1,4$ тыс./мкл, в группе 2 лейкоциты снизились с $7,0 \pm 0,3$ до $6,7 \pm 0,7$ тыс./мкл, нейтрофилы – с $4,0 \pm 0,2$ до $3,5 \pm 0,3$ тыс./мкл ($p > 0,05$).

Все измерения проводились на фоне сопоставимой по объему и регулярности муколитической терапии, что исключало влияние дополнительных факторов на полученные результаты. Таким образом, максимальный терапевтический эффект при противовоспалительной терапии азитромицином был продемонстрирован в первые 12 мес.

С целью оценки пролонгированной противовоспалительной терапии азитромицином на функциональное состояние внутренних органов проведен сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у детей групп 1 и 2 при первичной и повторной госпитализации. Результаты показали, что все изученные параметры оставались в пределах референсных значений и не имели статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Средние значения показателей варьировали в следующих диапазонах: холестерин – 3,7–4,0 ммоль/л, мочевины – 3,8–4,0 ммоль/л, креатинин – 54–60 мкмоль/л, АСТ – 21–28 Ед/л, АЛТ – 11–14 Ед/л, щелочная фосфатаза – 204–233 Ед/л, общий билирубин – 10–11 мкмоль/л, прямой билирубин – 1,8–2 мкмоль/л, непрямой билирубин – 8–9 мкмоль/л ($p > 0,05$) (табл. 1). Пролонгированная терапия азитромицином не оказывает значимого влияния на лабораторные показатели почечно-печеночного и метаболического статуса.

- **Рисунок 2.** Показатель С-реактивного белка у детей обследованных групп: 1 ($n = 32$) и 2 ($n = 19$)
- **Figure 2.** Levels of C-reactive protein in children from study groups: 1 ($n = 32$) and 2 ($n = 19$)



- **Таблица 1.** Показатели биохимического анализа крови у детей групп 1 (n = 32) и 2 (n = 19)
 ● **Table 1.** Results of biochemical blood tests in children from groups 1 (n = 32) and 2 (n = 19)

Показатель	Группа 1. Дети, которым была инициирована противовоспалительная терапия азитромицином в первичную госпитализацию (n = 32)		Группа 2. Дети, которые более 2 лет получают противовоспалительную терапию азитромицином (n = 19)	
	Группа 1а	Группа 1б	Группа 2а	Группа 2б
Холестерин, ммоль/л	3,7 ± 0,7	4,0 ± 0,7	3,8 ± 0,6	3,7 ± 0,6
Мочевина, ммоль/л	3,8 ± 0,9	4,0 ± 1,1	3,8 ± 0,9	3,8 ± 1,9
Креатинин, мкмоль/л	54 ± 10	58 ± 11	56 ± 7	60 ± 0
АСТ, Ед/л	28 ± 7	26 ± 7	22 ± 11	21 ± 5
АЛТ, Ед/л	14 ± 6	12 ± 5	13 ± 5	11 ± 5
Щелочная фосфатаза, Ед/л	223 ± 71	215 ± 81	233 ± 88	204 ± 92
Общий билирубин, мкмоль/л	11 ± 5	11 ± 7	10 ± 4	11 ± 5
Прямой билирубин, мкмоль/л	2 ± 1,0	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,9
Непрямой билирубин, мкмоль/л	9 ± 6	9 ± 6	8 ± 3	9 ± 4

Примечание. Статистически значимых различий в столбцах не выявлено ($p > 0,05$). АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

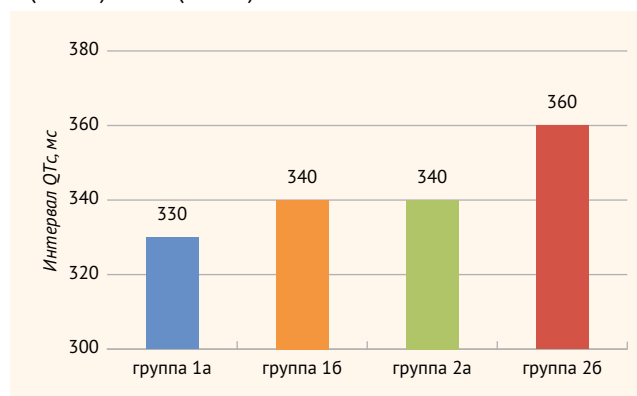
У детей с удлинением интервала QT назначение азитромицина сопряжено с развитием жизнеугрожающих аритмий и риском развития внезапной сердечной смерти. В связи с этим всем детям до инициации данной терапии проводилась электрокардиография с оценкой скорректированного интервала QT (QTc) с последующим динамическим контролем. Исходные показатели у всех детей соответствовали норме и варьировали в диапазоне 330–360 мс (норма < 500 мс). При повторных измерениях через 12 мес. патологического удлинения интервала не отмечалось (рис. 3).

Длительная противовоспалительная терапия азитромицином может способствовать формированию резистентности микроорганизмов к данному препарату. Для оценки уровня устойчивости патогенов было проведено сравнительное бактериологическое исследование образцов, полученных со слизистой оболочки носа, зева, а также из мокроты, с последующим определением чувствительности выделенной микрофлоры к азитромицину.

Бактериологическое обследование образцов слизистой оболочки носа проведено у 30 детей (94%) в группе 1 и 19 детей (100%) в группе 2. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами являлись *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. В группе 1 рост нормальной микрофлоры выявлен у 6 детей (20%) при первичной госпитализации и у 8 детей (27%) при повторной госпитализации. Аналогичная тенденция к увеличению роста наблюдалась в группе 2, где нормофлора определялась у 4 детей (21%) при первичной госпитализации и у 7 детей (37%) при повторной госпитализации. Наиболее распространенным респираторным патогеном, колонизирующим слизистую оболочку носа, определен *S. pneumoniae*. В группе 1 отмечено увеличение числа детей с патогенным пневмококком *S. pneumoniae* с 12 (40%) до 14 (46%), тогда как в группе 2, наоборот, наблюдалось снижение числа детей с персистирующей колонизацией *S. pneumoniae* – с 6 (32%) до 4 (21%). Несмотря на

- **Рисунок 3.** Средние значения интервала QTc у детей обследованных групп: 1 (n = 32) и 2 (n = 19)

- **Figure 3.** Average QTc values in children from study groups: 1 (n = 32) and 2 (n = 19)



Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

снижение колонизации *S. pneumoniae* при пролонгировании противовоспалительной терапии азитромицином, резистентность *S. pneumoniae* к азитромицину возрастает: в группе 1 чувствительность *S. pneumoniae* к азитромицину снизилась в 2 раза (с 58 до 29%), а в группе 2 чувствительность полностью отсутствовала. При этом пролонгирование противовоспалительной терапии было связано с увеличением частоты выявления патогенного *S. aureus*: в группе 1 *S. aureus* выделен аналогично у 6 детей (20%), в группе 2а – у 6 (32%) и в группе 2б – у 7 детей (37%). Результаты, характеризующие чувствительность азитромицина к *S. aureus*, оказались неоднозначными: в группе 1 чувствительность снизилась с 50% (n = 3) до 33% (n = 2), а у детей, получавших терапию более 2 лет (группа 2), исходная чувствительность к азитромицину составляла 17% (n = 1) в группе 2а и увеличилась до 28% (n = 2) при повторной госпитализации в группе 2б (табл. 2). Рост *H. influenzae* и *K. pneumoniae* варьировал от 3 до 10% в исследуемой популяции.

- **Таблица 2.** Сравнительная характеристика культурального исследования образцов слизистой оболочки носа у детей (n = 51) обследованных групп в зависимости от получаемой противовоспалительной терапии азитромицином
- **Table 2.** Comparative culture-based evaluation of nasal mucosa samples in children (n = 51) from the study groups according to the received anti-inflammatory azithromycin therapy regimen

Микроорганизм	Группа 1. Дети, которым была инициирована противовоспалительная терапия азитромицином в первичную госпитализацию (n = 32)		Группа 2. Дети, которые более 2 лет получают противовоспалительную терапию азитромицином (n = 19)	
	Группа 1а	Группа 1б	Группа 2а	Группа 2б
Нормофлора	6 (20%)	8 (27%)	4 (21%)	7 (37%)
<i>S. pneumoniae</i>	12 (40%)	14 (46%)	6 (32%)	4 (21%)
Чувствительность <i>S. pneumoniae</i> к азитромицину, %	58% (n = 7)	29% (n = 4)	0	0
<i>S. aureus</i>	6 (20%)	6 (20%)	6 (32%)	7 (37%)
Чувствительность <i>S. aureus</i> к азитромицину, %	50% (n = 3)	33% (n = 2)	17% (n = 1)	28% (n = 2)

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Длительная противовоспалительная терапия азитромицином способствует селекции резистентных штаммов, что подтверждается снижением чувствительности *S. aureus* и развитием абсолютной резистентности *S. pneumoniae*. Однако в отдельных случаях наблюдается парадоксальное временное повышение чувствительности *S. aureus*, вероятно, связанное с изменением видового состава микрофлоры.

Бактериологическое обследование образцов слизистой оболочки зева проведено 30 детям (94%) в группе 1 и 19 детям (100%) в группе 2. В группе 1 (n = 30) количество детей с нормофлорой снизилось с 12 (40%) в группе 1а до 8 (27%) в группе 1б. В группе 2 (n = 19), аналогично назальным образцам, отмечено увеличение числа детей с нормофлорой с 4 (21%) в группе 2а до 7 (37%) в группе 2б. Основным респираторным патогеном, в отличие от слизистой оболочки носа, оказался *S. aureus*. Число детей с персистенцией *S. aureus* возросло в группе 1 с 8 (27%) до 15 (50%), а в группе 2 – с 7 (37%) до 9 (47%). При этом чувствительность *S. aureus* к азитромицину прогрессивно снижалась: в группе 1 – с 75% (n = 8) до 47% (n = 7), в группе 2 – с 71% (n = 5) до 44% (n = 4). Количество детей с персистенцией *S. pneumoniae* увеличилось в группе 1 с 1 (3%) до 3 (10%), сохраняя 100%-ную чувствительность, тогда как в группе 2, при росте числа детей с выделением *S. pneumoniae* с 1 (5%) до 4 (21%), чувствительность к азитромицину полностью исчезла. В отличие от образцов, полученных со слизистой оболочки носа, в зеве выявлена грибковая микрофлора, персистенция которой снизилась на фоне длительной противовоспалительной терапии азитромицином: в группе 1 количество детей с ростом *Candida albicans* снизилось с 7 (23%) до 3 (10%), тогда как в группе 2 сохранялся аналогичный высев у 2 (10%) детей. Распространенность *H. influenzae* и *K. pneumoniae* варьировала в пределах 3–15%. Результаты представлены в табл. 3.

Распространенность синегнойной инфекции сохранялась на низком уровне: *Pseudomonas aeruginosa* была выделена только у 1 ребенка (5%) в группе 2б в образцах, взятых со слизистой оболочки носа и зева.

Проведенное исследование демонстрирует комплексное влияние длительной противовоспалительной терапии азитромицином на микробиологический пейзаж респираторного тракта у детей с ПЦД. Таким образом, выявлено увеличение распространенности *S. aureus*: в назальных секретах – с 20 до 37%, в ротоглотке – с 27 до 47%. При этом наиболее распространенным патогенным микроорганизмом в назальном секрете являлся *S. pneumoniae*, выделенный в 21–46% случаев, а в образцах, полученных со слизистой оболочки зева, преобладал *S. aureus*, выделенный в 27–47% случаев. Наблюдалась выраженная тенденция к селекции резистентных к азитромицину штаммов, в особенности *S. aureus* и *S. pneumoniae*. При проведении противовоспалительной терапии более 3 лет выявлена абсолютная резистентность *S. pneumoniae* к азитромицину. Однако, несмотря на развитие резистентности, отмечаются разнонаправленные изменения в количественном соотношении нормофлоры, *S. aureus* и *C. albicans*, что может косвенно свидетельствовать о сохранении иммуномодулирующего и противовоспалительного действия препарата, влияющего на общую микробную нагрузку и колонизацию.

Полученные данные о развитии антибиотикорезистентности при длительной противовоспалительной терапии макролидами полностью согласуются с результатами крупных рандомизированных исследований. Y. Guan et al. в 2022 г. провели аналогичное исследование, направленное на изучение противовоспалительной терапии азитромицином у детей с ПЦД [45]. В исследование были включены 73 ребенка: 34 из них получали противовоспалительную терапию азитромицином, а 37 составили контрольную группу [45]. *S. pneumoniae* был обнаружен в 65% образцов мокроты и определен как наиболее распространенный респираторный патоген, за которым следовали *H. influenzae* и *S. aureus* [45]. *P. aeruginosa* была верифицирована лишь у 5 пациентов [45]. Однако повторный анализ мокроты проведен только 8 детям, в связи с чем межгрупповых статистически значимых различий в динамике микробиологического пейзажа не выявлено [45].

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика культурального исследования образцов слизистой оболочки зева у детей (n = 51) в зависимости от проведения противовоспалительной терапии азитромицином

● **Table 3.** Comparative culture-based evaluation of oropharyngeal mucosa samples in children (n = 51) from the study groups according to the delivery of anti-inflammatory azithromycin therapy

Микроорганизм	Группа 1. Дети, которым была инициирована противовоспалительная терапия азитромицином в первичную госпитализацию (n = 32)		Группа 2. Дети, которые более 2 лет получают противовоспалительную терапию азитромицином (n = 19)	
	Группа 1а	Группа 1б	Группа 2а	Группа 2б
Нормофлора	12 (40%)	8 (27%)	4 (21%)	7 (37%)
<i>S. aureus</i>	8 (27%)	15 (50%)	7 (37%)	9 (47%)
Чувствительность <i>S. aureus</i> к азитромицину, %	75 (n = 8)	47 (n = 7)	71 (n = 5)	44 (n = 4)
<i>S. pneumoniae</i>	1 (3%)	3 (10%)	1 (5%)	4 (21%)
Чувствительность <i>S. pneumoniae</i> к азитромицину, %	100 (n = 1)	100 (n = 3)	100 (n = 1)	0
<i>C. albicans</i>	7 (23%)	3 (10%)	2 (10%)	2 (10%)

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

J. Altenburg et al. провели рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее эффективность и безопасность длительной противовоспалительной терапии азитромицином у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом [46]. Микробиологический пейзаж был идентичен нашему исследованию: среди основных респираторных патогенов преобладали *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus parainfluenzae* [46]. Из 83 участников исследования 43 пациента получали азитромицин с противовоспалительной целью, 40 пациентов составили контрольную группу [46]. Результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты резистентности к макролидам у пациентов, получающих противовоспалительную терапию азитромицином – 88% резистентных штаммов в сравнении с 26% в контрольной группе. Однако, несмотря на выраженный рост антибиотикорезистентности, клиническая эффективность за счет противовоспалительных свойств азитромицина сохранялась на протяжении всего периода наблюдения [46]. У пациентов, получавших данный вид терапии, отмечалось устойчивое снижение частоты обострений и значимое улучшение качества жизни, что подчеркивает ценность противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств препарата вне зависимости от влияния на микробиологический профиль резистентности [46].

Таким образом, клиническое применение длительной противовоспалительной терапии азитромицином характеризуется амбивалентным характером воздействия. С одной стороны, отмечается рост резистентности к азитромицину основных респираторных патогенов (*S. aureus* и *S. pneumoniae*). С другой стороны, клинический эффект связан в основном с его противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, которые приводят к снижению частоты обострений и улучшению качества жизни детей с ПЦД. Это противоречие между микробиологическими рисками и клинической пользой требует тщательной оценки соотношения пользы и рисков в каждом

конкретном случае, что подчеркивает необходимость строго индивидуализированного подхода к назначению пролонгированной терапии азитромицином.

ВЫВОДЫ

Назначение длительной противовоспалительной терапии азитромицином является важным условием успешного лечения ПЦД, позволяя достигать контроля над заболеванием. Результаты исследования демонстрируют клиническую эффективность противовоспалительной терапии азитромицином, проявляющуюся в достоверном снижении частоты респираторных обострений и уменьшении маркеров системного воспаления. Наибольший терапевтический эффект наблюдается в первый год лечения, что согласуется с данными международных исследований. При пролонгации терапии свыше 2 лет выраженность противовоспалительного действия снижается. Важно отметить отсутствие негативного влияния длительной противовоспалительной терапии азитромицином на биохимические показатели функции печени и почек, а также на сердечный ритм. У детей, длительно получающих данный вид терапии, ожидаемо регистрируется рост резистентности к азитромицину, особенно выраженный в образцах из зева, вплоть до развития полной антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*. Данные изменения подчеркивают необходимость мониторинга микробиологического пейзажа.

Длительная терапия азитромицином с противовоспалительной целью у детей с ПЦД является эффективным методом снижения частоты респираторных обострений и активности хронического воспалительного процесса в дыхательных путях, однако ее назначение требует индивидуального подхода с учетом динамики резистентности микрофлоры.



Поступила / Received 05.11.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2025
Принята в печать / Accepted 23.12.2025

Список литературы / References

1. Новак АА, Мизерницкий ЮЛ. Первичная цилиарная дискинезия: состоящие проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021;(1):276–285. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-276-285>.
Novak AA, Mizernitskiy YuL. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):276–285. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-276-285>.
2. Horani A, Ferkol TW. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr*. 2021;230:15–22.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.040>.
3. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameen K, Zhao Y et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):459–468. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00453-7).
4. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1672OC>.
5. Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, Bhaludin B, Rogers A, Bilton D et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J*. 2016;48(2):441–450. <https://doi.org/10.1183/13993003.00209-2016>.
6. Collison R, Hyatali SA, Kamenova A, Rashed A, Riley D, Kumar K et al. Primary ciliary dyskinesia: Aetiology, diagnosis and clinical management. *Clin Med*. 2025;25(3):100319. <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100319>.
7. Богорад АЕ, Дьякова СЗ, Мизерницкий ЮЛ. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):123–133. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>.
Bogorad AE, Diakova SE, Mizernitskiy YuL. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):123–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>.
8. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1264–1276. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176608>.
9. Stafanger G, Garne S, Howitz P, Morkassel E, Koch C. The clinical effect and the effect on the ciliary motility of oral N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 1988;1(2):161–167. Available at: <https://publications.ersnet.org/content/erj/1/2/161.full.pdf>.
10. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):493–505. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30058-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30058-8).
11. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601770. <https://doi.org/10.1183/13993003.01770-2016>.
12. Kinghorn B, Rosenfeld M, Sullivan E, Onchiri FM, Brown MD, Szczesniak R et al. Comparison of Longitudinal Outcomes in Children with Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(12):1723–1732. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-1008OC>.
13. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482–1491. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073911>.
14. Ferraro VA, Castaldo RJ, Tonazzo V, Zancanato S, Carraro S. Lung Function in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Children*. 2023;10(2):290. <https://doi.org/10.3390/children10020290>.
15. Кондратьева ЕИ, Авдеев СН, Мизерницкий ЮЛ, Поляков АВ, Чернуха МЮ, Кондратенко ОВ и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022;32(4):517–538. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>.
Kondratyeva EI, Avdeev SN, Mizernitskiy YuL, Polyakov AV, Chernukha MYu, Kondratenko OV et al. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):517–538. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>.
16. Мизерницкий ЮЛ, Новак АА, Шудуева АР. Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. *Медицинский совет*. 2022;16(12):36–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39>.
Mizernitskiy YuL, Novak AA, Shudueva AR. Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39>.
17. Денисова АР, Колосова НГ, Гребенева ИВ, Денисова ВД, Глухова МВ, Лурье ЕВ. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский совет*. 2021;(17):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-78-84>.
18. Denisova AR, Kolosova NG, Grebeneva IV, Denisova VD, Glukhova MV, Lurie EV. Application of hypertonic saline in children with acute bronchitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-78-84>.
19. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A et al. Management of Primary Ciliary Dyskinesia. *Pneumologie*. 2020;74(11):750–765. (In German) <https://doi.org/10.1055/a-1235-1520>.
20. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014;143(2):225–245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
21. Thomas D, McDonald VM, Simpson JL, Smith A, Gupta S, Majellano E, Gibson PG. Patterns of azithromycin use in obstructive airway diseases: a real-world observational study. *Intern Med J*. 2022;52(6):1016–1023. <https://doi.org/10.1111/imj.15216>.
22. Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):975–981. <https://doi.org/10.1128/AAC.01142-06>.
23. Cigana C, Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti P. Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;350(4):977–982. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.132>.
24. Мизерницкий ЮЛ, Сорокина ЕВ. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2006;(2):23–26.
Mizernitskiy YuL, Sorokina EV. Macrolides in respiratory tract infections in children: modern ideas about the mechanisms of action. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2006;(2):23–26. (In Russ.)
25. Varenjiova Z, Rojas-Hernandez LS, Spano J, Capek V, Rosenberg-Hasson Y, Holmes T, Milla C. Azithromycin promotes proliferation, and inhibits inflammation in nasal epithelial cells in primary ciliary dyskinesia. *Sci Rep*. 2023;13(1):14453. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41577-5>.
26. Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J*. 2006;27(5):1020–1025. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00116805>.
27. Bush A. Azithromycin is the answer in pediatric respiratory medicine, but what was the question? *Paediatr Respir Rev*. 2020;34:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.07.002>.
28. Southern KW, Solis-Moya A, Kurz D, Smith S. Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;(2):CD002203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub5>.
29. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1999;13(2):361–364. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13236199>.
30. López-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(3):286–291. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.01.010>.
31. Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest*. 2010;138(5):1202–1212. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0196>.
32. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.
33. Рвачева АВ, Стешук ОУ, Андреева ИВ. Иммуномодулирующие свойства азитромицина: от экспериментальных данных к клиническому применению при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. *Consilium Medicum*. 2012;14(3):12–19. Режим доступа: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d434f4e53494c49554d2d41525449434c452d3933353039>.
Rvacheva AV, Stetsyuk OU, Andreeva IV. Immunomodulatory properties of azithromycin: from experimental data to clinical use in chronic inflammatory diseases of the respiratory tract. *Consilium Medicum*. 2012;14(3):12–19. (In Russ.) Available at: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d434f4e53494c49554d2d41525449434c452d3933353039>.
34. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102095. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102095>.
35. Lee E, Sol IS, Kim JD, Yang HJ, Min TK, Jang GC et al. Long-term macrolide treatment for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):24287. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03778-8>.
36. Volberg WA, Koci BJ, Su W, Lin J, Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(1):320–327. <https://doi.org/10.1124/jpet.302.1.320>.
37. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881–1890. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>.
38. Sans-Roselló J, Casals G, Roselló X, González de la Presa B, Vila M, Duran-Cambra A et al. Prognostic value of plasma apelin concentrations

- at admission in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2017;50(6):279–284. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.11.018>.
38. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>.
 39. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):117–123. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.12.001>.
 40. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4124–4128. <https://doi.org/10.1128/JCM.01257-09>.
 41. Kasahara K, Kita E, Maeda K, Uno K, Konishi M, Yoshimoto E et al. Macrolide resistance of Streptococcus pneumoniae isolated during long-term macrolide therapy: difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother*. 2005;11(2):112–114. <https://doi.org/10.1007/s10156-005-0375-1>.
 42. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J*. 2013;42(1):239–251. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136712>.
 43. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–698. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>.
 44. Wallace MR, Miller LK, Nguyen MT, Shields AR. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet*. 1994;343(8891):241. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91030-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91030-8).
 45. Guan Y, Zhang X, Yang H, Xu H, Zhao S. Long-Term Azithromycin Treatment in Pediatric Primary Ciliary Dyskinesia: A Retrospective Study. *Front Pediatr*. 2022;10:905253. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.905253>.
 46. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251–1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1937>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 17997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; yulmiz@mail.ru

Пронькина Тамара Николаевна, младший научный сотрудник отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; dr.pronkina@yandex.ru

Новак Андрей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; drnovakaa@yandex.ru

Information about the authors:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 17997, Russia; yulmiz@mail.ru

Tamara N. Pronkina, Junior Researcher of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; dr.pronkina@yandex.ru

Andrey A. Novak, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; drnovakaa@yandex.ru