

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335

## Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей

М.С. Савенкова<sup>1,2</sup>, М.П. Савенков<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены вопросы фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности антибиотиков из группы макролидов. Обсуждаются вопросы развития резистентности микроорганизмов к макролидам. В ряде исследований *in vivo* и *in vitro* на клеточных и животных моделях установлено, что макролиды обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Наличие у макролидов данных эффектов может быть особенно актуально в период подъема заболеваемости гриппом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Известно, что тяжесть течения вирусных инфекций связана с усиленным высвобождением провоспалительных цитокинов. Макролиды, ослабляя избыточную продукцию цитокинов, изменяют весь каскад воспалительной реакции. Кроме того, макролиды могут влиять на активность фагоцитов, изменяя их функцию (включая хемотаксис, фагоцитоз), уничтожая бактерии и вирусы. Ранее сообщалось, что макролиды, в частности кларитромицин, могут вмешиваться в цикл репликации вируса гриппа, ингибируя его продукцию путем внутриклеточного протеолиза гемагглютинина. Одним из часто назначаемых препаратов данной группы является кларитромицин. В обзоре обобщены литературные данные, а также представлены материалы собственных клинических наблюдений лечения детей с внутриклеточными инфекциями, возбудителями которых являются *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, с применением кларитромицина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** макролиды, кларитромицин, внутриклеточные инфекции, дети, антибактериальная терапия.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Савенкова М.С., Савенков М.П. Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):326–335. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335.

## Topical issues concerning treatment of intracellular bacterial pathogens in children

M.S. Savenkova<sup>1,2</sup>, M.P. Savenkov<sup>1</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article considers the issues of pharmacodynamics, clinical efficacy and safety of macrolide antibiotics. It also discusses the development of microorganisms resistance to macrolides. A number of studies *in vivo* and *in vitro* on various cellular and animal models have shown that macrolides have anti-inflammatory and immunomodulatory effects. The presence of these effects in macrolides may be especially relevant during the period of increasing incidence of influenza and the new COVID-19 coronavirus infection. It is known that the severity of viral infections is associated with the release of proinflammatory cytokines. Macrolides change the entire inflammatory response cascade by weakening the excess production of cytokines. Besides, macrolides can affect the activity of phagocytes, changing their function, including chemotaxis, phagocytosis, destroying bacteria and viruses. Earlier it was reported that macrolides (in particular, clarithromycin) can interfere with the replication cycle of the influenza virus, thus leading to its production inhibition by intracellular proteolysis of hemagglutinin. One of the commonly prescribed drugs in this group is clarithromycin. The article summarizes the literature data and presents the materials of our own clinical observations on the clarithromycin treatment of children with intracellular bacterial pathogens, the causative agents of which are *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*.

**KEYWORDS:** macrolides, clarithromycin, intracellular bacterial pathogens, children, antibacterial therapy.**FOR CITATION:** Savenkova M.S., Savenkov M.P. Topical issues concerning treatment of intracellular bacterial pathogens in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):326–335. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335.

### ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. здравоохранение столкнулось с проблемой новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 были обнаружены и другие сопутствующие респираторные инфекции [1, 2]. Согласно данным Управления Роспотребнадзора по г. Москве («Динамика инфекционной

и паразитарной заболеваемости населения Москвы за январь — июнь 2020 года», документ № 02–03/01–00369–02 от 08.07.2020) наблюдается рост заболеваемости вирусными пневмониями в 1400 раз: в 2020 г. зарегистрировано 91 455 случаев, тогда как за такой же период в 2019 г. — лишь 65 случаев. Одновременно за этот же период увеличилось количество микоплазменных пневмоний

(951 случай в 2020 г. против 210 случаев в 2019 г.) и хламидийных пневмоний (294 случая в 2020 г. против 48 случаев в 2019 г.).

В период подъема заболеваемости гриппом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19 остро встал вопрос о выборе антибактериальных препаратов. Одной из рассматриваемых групп антибиотиков стали макролиды.

### ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ

Важная веха в изучении макролидов начиная с 1980-х гг. была связана с диагностикой внутриклеточных возбудителей и активным выбором антибиотиков этой группы как основных препаратов в борьбе с внутриклеточными инфекциями. Высокую чувствительность к макролидам проявляют стрептококки, пневмококки, стафилококки, гонококки, хламидии, микоплазмы, легионеллы. Умеренной активностью обладают макролиды в отношении *Helicobacter pylori*, боррелий, некоторых видов микобактерий, токсоплазм, анаэробов, *Haemophilus influenzae*. Устойчивы к макролидам метициллин-резистентные штаммы стафилококков, *Enterococcus faecium*, грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycobacteria tuberculosis*. Активность макролидов связана с наличием макроциклического лактонного кольца, к которому присоединены один или несколько дезоксисахаров, обычно кладиноза и дезозамин. Химическая классификация предполагает разделение макролидов на 3 группы в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце — 14-, 15- и 16-членные, причем 15-членные правильнее называть азазидами, так как в кольцо азитромицина включен атом азота (рис. 1).

Макролиды обладают хорошей антимикробной активностью и способностью проникать в ткани, что обуславливает особенности их назначения. Макролиды обладают бактериостатическим действием. Однако в высоких концентрациях, превышающих минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 2–4 раза, макролиды могут оказывать бактерицид-

ное действие, особенно в стадии роста микроорганизма. В случае сочетанных вирусных и бактериальных инфекций на практике макролиды комбинируют с противовирусными препаратами и другими антибиотиками. При некоторых хронических заболеваниях, обусловленных синегнойными возбудителями, добавление макролида одновременно с антисевдомонадными антибиотиками может быть более эффективным, чем использование одного антибиотика [3].

Механизм действия макролидов состоит в связывании 50S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, в результате чего нарушаются процессы транслокации/транспептидации, преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, и таким образом прекращается сборка белковой молекулы [4].

Помимо типичного антибактериального эффекта макролиды обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

### ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МАКРОЛИДОВ

В 2012 г. J.-Y. Min et al. провели поиск публикаций в базе данных PubMed, используя комбинации ключевых слов, включающие «макролиды» и «инфекция дыхательных путей» [5]. Авторы установили, что, по данным доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* и клинических исследований, макролиды могут быть эффективны при различных респираторных вирусных инфекциях, в т. ч. обусловленных респираторно-синтициальным вирусом (РСВ), риновирусом, аденовирусом, метапневмовирусом, вирусами гриппа и парагриппа. Макролиды подавляют пролонгированную воспалительную реакцию, уменьшают секрецию слизи в дыхательных путях, ингибируют бактериальную адгезию и формирование биопленок [6–8]. Вирусы являются мощными индукторами цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухолей-α (tumor necrosis factor α, TNF-α), интерфероны (interferon, IFN) IFN-α, IFN-β, IFN-γ, интерлейкины (interleukin, IL) IL-6, IL-1, IL-8, макрофагальный воспалительный белок-1, монокин, индуцируемый IFN-γ, интерферон-γ-индуцируемый белок-10, моноцитарный хе-

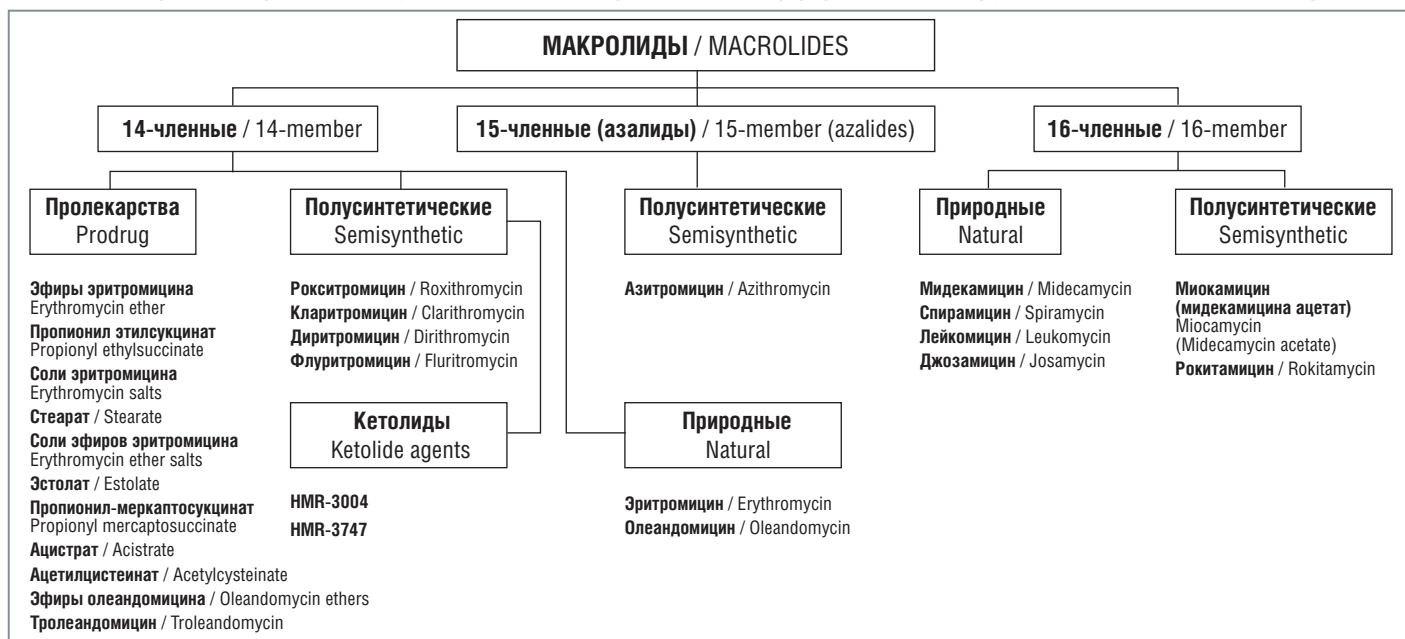


Рис. 1. Химическая классификация макролидов

Fig. 1. Chemical classification of macrolides

моаттрактантный белок-1, хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при их активации [5, 9–11].

Известно, что тяжесть течения вирусных инфекций связана с интенсивностью высвобождения провоспалительных цитокинов и развитием клинических синдромов, в т. ч. фатальных, таких как острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся кровоизлияниями в альвеолярную ткань, реактивным гемофагоцитозом и отеком легких. Макролиды, ослабляя избыточную продукцию цитокинов, изменяют весь каскад воспалительной реакции. Кроме того, они могут влиять на активность фагоцитов, изменяя их функцию (хемотаксис, фагоцитоз), уничтожая бактерии и вирусы. Ранее сообщалось, что макролиды, в частности кларитромицин, могут вмешиваться в цикл репликации вируса гриппа, ингибируя его размножение путем внутриклеточного протеолиза гемагглютинина [12, 13].

На сегодняшний день кларитромицин и азитромицин — два антибиотика, которые были предложены не только в России, но и в разных странах мира для лечения пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2. В России во время эпидемии COVID-19 на основании результатов лечения больных было опубликовано семь версий «Временных методических рекомендаций: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» у взрослых и две версии у детей, вторая: «Методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020». Согласно данным рекомендациям наряду с обследованием ребенка на SARS-CoV и MERS-CoV следует исключить ряд вирусных инфекций, таких как грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, РСВ-инфекция, риновирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция, а также вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* и другими бактериальными агентами, которые могут вызывать пневмонии [14]. В частности, относительно детей в методических рекомендациях сказано, что «для решения вопроса о необходимости назначения противомикробных средств следует ориентироваться на динамику клинических симптомов в сочетании с маркерами воспаления, отдавая предпочтение (там, где это возможно) пероральным формам препаратов. Пероральные формы амоксициллина (в т. ч. защищенного) являются препаратами выбора при типичных (пневмококковых) пневмониях, а макролиды — при атипичных (микоплазменных)» [14]. В последней, 7-й версии рекомендаций для взрослых речь идет о комбинированном назначении антибиотиков: «Пациентам в тяжелом состоянии (в ОПИТ) рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения (ЦС III) в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в» [15].

### **Кларитромицин: фармакология, клиническая эффективность и безопасность**

Кларитромицин представляет собой метилированное основание эритромицина. Благодаря своей химической структуре кларитромицин — наиболее устойчивый к гидролизу в кислой среде макролид. Особенности химической структуры кларитромицина позволяют снизить осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [16]. Кларитромицин и его основной метаболит 14-гидроксикларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма, при этом их концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем

в сыворотке крови. Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) [17].

Кларитромицин проявляет высокую активность в отношении широкого ряда аэробных и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. МПК кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина.

Как *in vitro*, так и в клинической практике доказана активность кларитромицина в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, микобактерии *avium*-комплекса. Кларитромицин *in vitro* проявляет активность в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp. группы C, F и G*, *Streptococcus viridans*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium leprae*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *Campylobacter jejuni*. В то же время *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и другие не ферментирующие лактозу грамотрицательные микроорганизмы невосприимчивы к действию кларитромицина [18]. Противовоспалительное действие кларитромицина при вентилятор-ассоциированной пневмонии изучалось на мышах. Известно, что искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием повышенного давления связана с повреждением легких. Однако у мышей, получавших кларитромицин, после проведения ИВЛ развилось только незначительное повреждение легких, тогда как у мышей, получавших левофлоксацин, зарегистрировали более выраженные структурные изменения [19].

Показаниями к применению кларитромицина являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей. Кларитромицин рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении острого отита, синусита, бронхита, внебольничной пневмонии, поскольку хорошо проникает в очаг воспаления [20]. Особо следует подчеркнуть способность кларитромицина разрушать микробные биопленки, которые наряду с тканями хозяина способны колонизировать различные медицинские устройства небиологической природы, например, катетеры, протезы, кохлеарные имплантаты [21].

### **ПРИМЕНЕНИЕ КЛАРИТРОМИЦИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХЛАМИДИЯМИ И МИКОПЛАЗМАМИ**

Хламидии имеют уникальный, отличный от остальных бактерий цикл развития. Эти облигатные внутриклеточные паразиты существуют за счет энергии клеток хозяина. По современным представлениям хламидии имеют сходный химический состав, общий родоспецифический антиген. Хламидии имеют две формы существования: внеклеточную — элементарные тельца (ЭТ), морфологически зрелые клетки размером 0,2–0,6 мкм, и внутриклеточную — ретикулярные тельца (РТ). Существование хламидий в двух формах объясняет развитие как острых форм инфекции, так и протекающих латентно. Попадая в организм хозяина, ЭТ начинают размножаться, появляются множественные РТ. После проникновения ЭТ в клетку и выхода из нее



клетка разрушается, и в таком случае развивается местная воспалительная реакция. Хламидии могут покидать клетку и без повреждения клеточной стенки — путем экзоцитоза, при этом возможно бессимптомное течение инфекции. Полный цикл развития хламидий занимает 48–72 ч.

Микоплазмы — факультативные мембранные паразиты, чрезвычайно требовательные к условиям культивирования. Они обладают разнообразными факторами патогенности. Наиболее изучена *M. pneumoniae*, обладающая токсическим действием [22].

Хламидиоз — системное инфекционное заболевание, проявляющееся морфологическими, клиническими и функциональными нарушениями со стороны дыхательной системы и других органов-мишеней, сопровождающееся развитием специфической иммунной реакции. Хламидийная инфекция может протекать в двух формах: респираторной и внелегочной (лимфадениты, артриты, миокардиты и т. д.).

Нами накоплен 30-летний опыт лечения детей с различными формами хламидийной и микоплазменной инфекций. Одним из характерных симптомов при хламидийной инфекции является конъюнктивит (рис. 2).

Еще одним характерным симптомом внутриклеточных инфекций является лимфаденопатия (рис. 3).

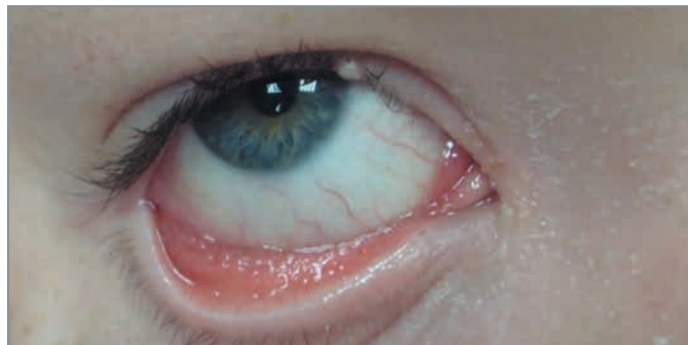
При ультразвуковом обследовании у детей наиболее часто проявляет себя шейная группа лимфоузлов. Увеличение лимфоузлов подмышечной группы может быть как односторонним, так и двусторонним (рис. 4).

Наиболее часто хламидийная и микоплазменная инфекции поражают различные участки респираторного тракта и проявляются в виде назофарингита, ларингита, обструктивного ларинготрахеита (синдром крупа), бронхита (с обструкцией и без обструкции), трахеита, пневмонии, бронхиальной астмы (БА) (рис. 5) [22, 23].

Для микоплазменной инфекции более характерны пневмония (61,3%) и бронхит (32,6%), тогда как хламидийная инфекция протекает в различных формах: от крупа (обструктивного ларингита, 15,4%) до пневмонии (31,7%).

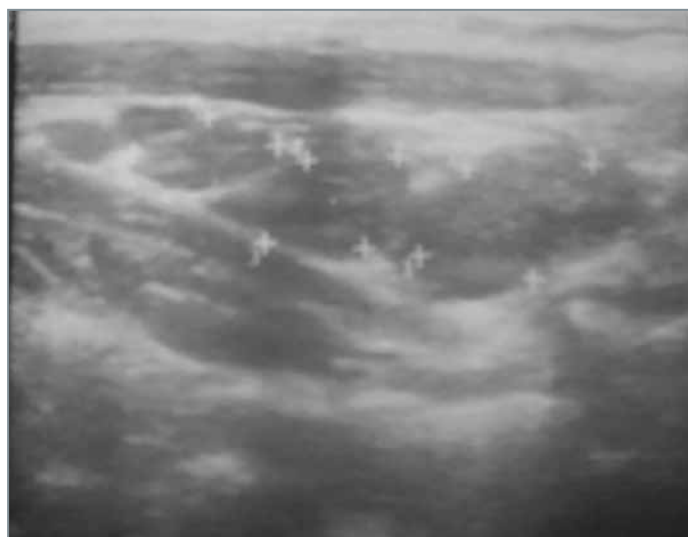
Нередко вызванные внутриклеточными возбудителями заболевания протекают в смешанной форме (например, пневмония и артрит одновременно). Кроме того, возможно развитие микст-инфекций, вызванных хламидиями или микоплазмами и другими возбудителями, например герпесвирусами. На рисунке 6 представлены результаты комплексного серологического обследования пациентов с микоплазменной пневмонией, у которых наиболее часто встречались инфекции, вызванные сочетанием микоплазм с хламидиями и микоплазм с вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа.

Нами был описан клинический случай тяжелой левосторонней деструктивной пневмонии у мальчика 6 лет. В течение 5 дней ребенок получал лечение амбулаторно, однако состояние ухудшалось, сохранялась лихорадка. Пациент был госпитализирован, на 8-й день от начала заболевания была выполнена плевральная пункция, проведена торакоскопия в 5-м межреберье. В плевральной полости был выявлен выраженный воспалительный процесс с наложением фибрина. На основании результатов комплексного лабораторно-инструментального обследования был поставлен диагноз: «Левосторонняя деструктивная пневмония. Этиология: *M. pneumoniae*, вирус герпеса 1-го, 2-го типа. Пиофиброторакс, пневмоторакс» (рис. 7). Было выполнено дренирование левой плевральной поло-



**Рис. 2.** Конъюнктивит (шероховатость нижнего века из-за увеличенных фолликулов, а также шелушение вокруг ресниц и глаз) — характерный клинический симптом хламидийной инфекции (фото из собственного архива авторов)

**Fig. 2.** Conjunctivitis (roughness of the lower eyelid) due to enlarged follicles, as well as flaky sites around the eyelashes and eyes are a characteristic clinical sign (from the author's archive)



**Рис. 3.** Лимфаденит хламидийной этиологии (лимфоузлы шеи) (фото из собственного архива авторов)

**Fig. 3.** Cervical lymphadenitis of chlamydial ethiology (from the author's archive)



**Рис. 4.** Правосторонний подмышечный лимфаденит (фото из собственного архива авторов)

**Fig. 4.** Axillary lymphadenitis on the right side (from the author's archive)

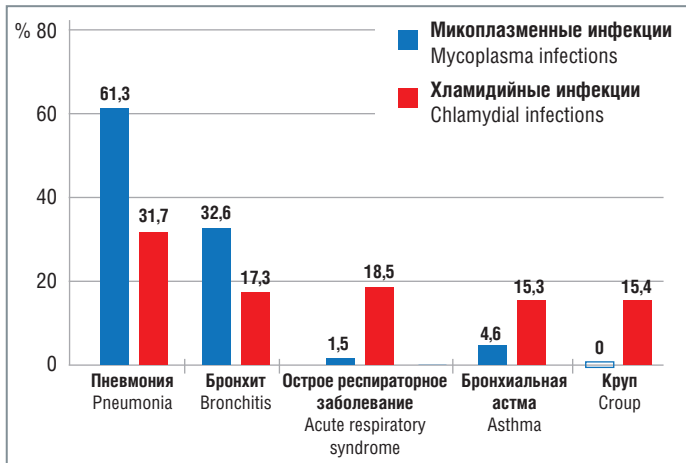


Рис. 5. Распределение пациентов с хламидийной (n=249) и микоплазменной (n=129) инфекцией по клиническим формам заболевания [23]

Fig. 5. Distribution of children with chlamydial (n=249) and mycoplasma (n=129) infections by clinical forms of the disease [23]

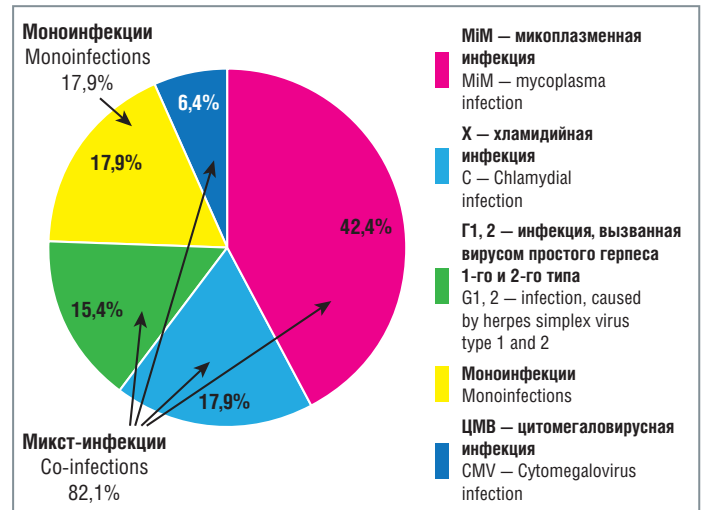
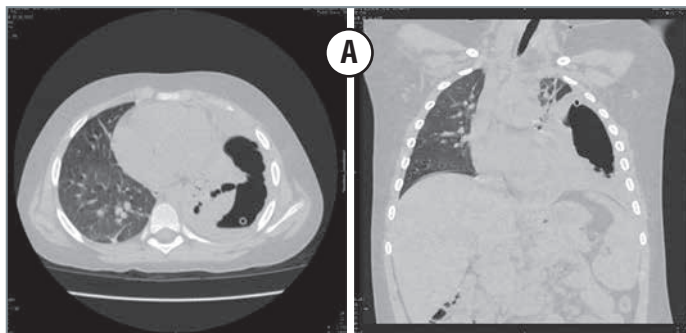
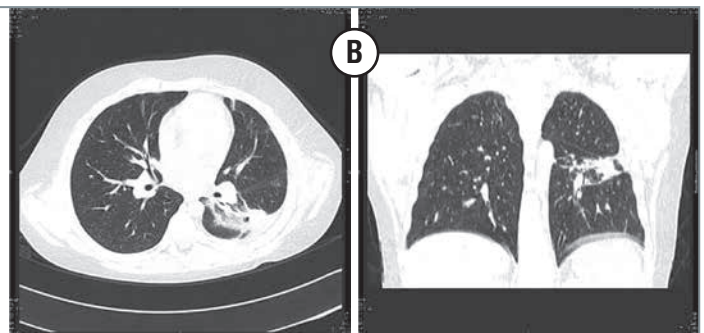


Рис. 6. Результаты серологического обследования детей с микоплазменной пневмонией (n=82) [22]

Fig. 6. Serological tests results of children with mycoplasma pneumoniae (n=82) [22]



А) Диагноз: левосторонняя деструктивная пневмония. Этиология: М. pneumoniae, вирус герпеса 1-го, 2-го типа. Пиофибропневмоторакс, пневмоторакс. Состояние после плеврального дренирования (фото из собственного архива авторов).  
A) Diagnosis: left-sided necrotizing pneumonia. Etiology: M. pneumoniae, herpesvirus type 1 and 2. Pyo-fibrothorax, pneumothorax. Condition after pleural drainage (from the author's archive).



В) Результаты обследования в динамике, через 1 год после выздоровления (фото из собственного архива авторов).  
B) Dynamic CT results 1 year after recovery (from the author's archive).

Рис. 7. Компьютерная томограмма грудной клетки в динамике у пациента 6 лет

Fig. 7. Dynamic CT of the chest in a 6-year-old patient

сти, назначен ацикловир внутривенно и кларитромицин (длительность терапии составила 14 дней). На фоне проводимой терапии пациент выздоровел [24, 25].

Алгоритм диагностики пневмоний и схема лечения внебольничной пневмонии представлены в работе А.Б. Малахова и соавт. (2019) (рис. 8) [26].

В случае внутриклеточных инфекций, а также пневмоний обязательно назначение макролидов (азитромицина, джозамицина, кларитромицина, мидекамицина). Однако во временных методических рекомендациях (в период эпидемии), о которых речь шла выше, упоминаются лишь два макролида — азитромицин и кларитромицин.

Известно, что в разных странах эпидемии микоплазменной инфекции происходят с периодичностью 1 раз в 5–8 лет. В период эпидемического подъема микоплазменной инфекции в Москве в 2012–2013 гг. нами было проведено исследование, в рамках которого выполнено 3553 анализа на микоплазмоз у детей, при этом зарегистрировано 177 (20%) позитивных результатов. В данном исследовании мы сравнили эффективность двух схем лечения микоплазменной пневмонии: 1-я схема включала стартовое назначение ЦС III, а затем после получения анализа на микоплазму —

макролида (кларитромицина или азитромицина). При 2-й схеме с момента поступления больного назначалась комбинация ЦС III с макролидом одновременно. Результаты лечения оценивались по продолжительности и выраженности клинических симптомов и рентгенологическим данным и были лучше при 2-й схеме лечения [25].

Изучение влияния кларитромицина на выработку цитокинов у детей с острой обструкцией дыхательных путей было проведено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в ходе лечения инфекций, вызванных *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Кларитромицин снижал концентрацию TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 в слизистой оболочке дыхательных путей [27].

Особую группу составляют часто болеющие дети (ЧБД), в которую входят и дети с аллергической предрасположенностью. Лечение ЧБД связано с трудностями, в частности, представляет трудности выбор антибиотика. В нашем исследовании участвовали 143 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет и члены их семей. Результаты у детей из основной группы (ЧБД, n=120) сравнивали с результатами у эпизодически болеющих детей (ЭБД) из контрольной группы (n=23). Обследование детей проводилось

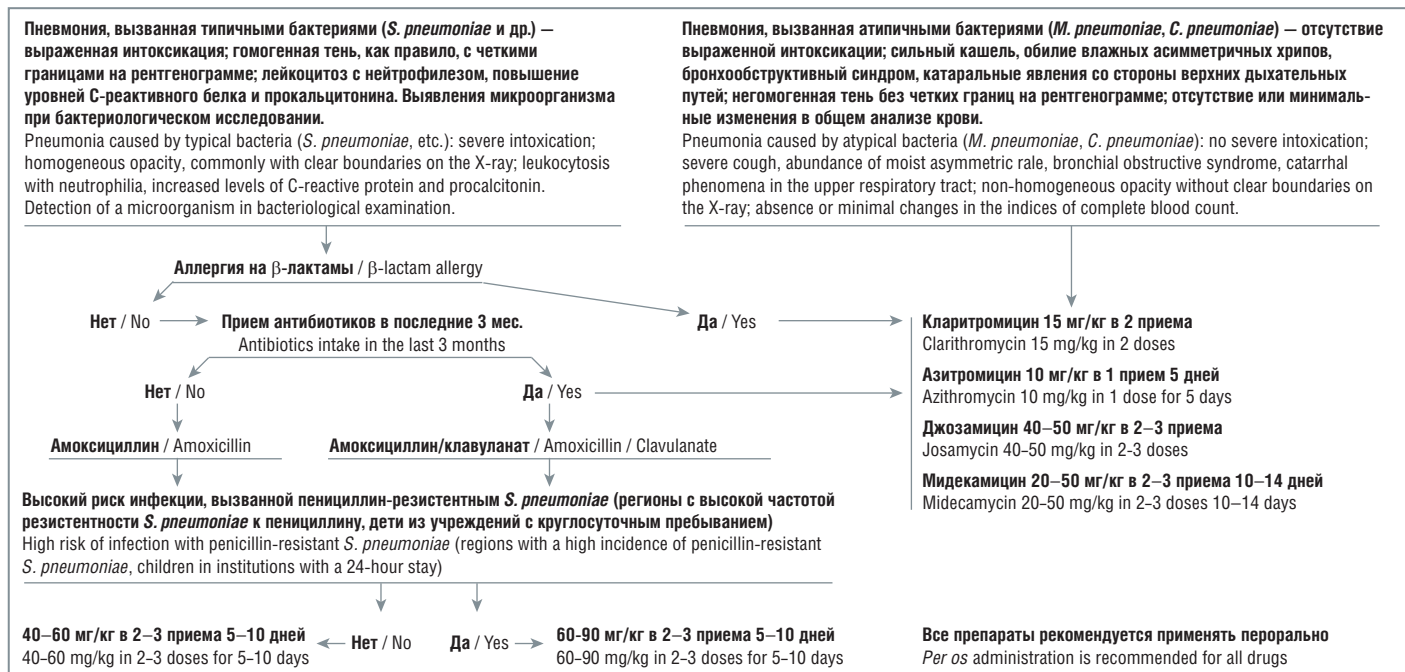


Рис. 8. Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии средней степени тяжести у детей [26]

Fig. 8. Algorithm for the diagnosis of community-acquired pneumonia of moderate severity in children [26]

с целью выявления аллергопатологии, а также выделения возбудителей из группы вирусов герпеса и внутриклеточных патогенов. В группе ЧБД и их семьях были выявлены повышенная сенсibilизация и инфицирование внутриклеточными возбудителями и вирусами герпеса (табл. 1) [28].

Результаты исследования свидетельствуют о внутрисемейной циркуляции выявленных возбудителей, поэтому для ее прекращения целесообразно лечить не только детей, но и их родителей.

Довольно долго спорным был вопрос о значении внутриклеточных инфекций при БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В результате изучения этого вопроса на протяжении более чем 10 лет доказано, что хламидии и микоплазмы не только являются триггерами, но без своевременного лечения могут сформировать хроническое заболевание. Кларитромицин и азитромицин при этих инфекциях наиболее приемлемы у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [29]. Лечение кларитромицином в дозе 10–15/кг в сутки, разделенной на 2 приема, в течение 4–21 сут у младенцев с заболеваниями нижних дыхательных путей, обусловленными *S. pneumoniae*, привело к улучшению клинических, рентгенологических и лабораторных показателей [30]. *M. pneumoniae* может быть этиологическим фактором поражения не только дыхательной системы, но и других органов и систем, приводя к развитию менингоэнцефалитов [31], гемолитико-геморрагического синдрома [32], эндокардита [33], которые также являются показаниями к назначению макролидов.

Н.О. Кувардина и соавт. (2019) изучали поражения кожи и слизистых оболочек при микоплазмозе, нередко сочетающиеся с поражением других органов и систем, которые патогенетически являются результатом иммуновоспалительных реакций, развивающихся в сосудистом русле. Эти кожные симптомы или синдромы чаще представлены картиной необычных высыпаний и пора-

жений слизистых, подобных таковым при ветряной оспе и псориазе. При сочетании микоплазмоза с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр, врачу приходится проводить дифференциальный диагноз с синдромом Фукса, токсикодермией и др. В группе детей с сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекциями антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титре от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) обнаруживались у всех 18 детей, антитела к антигенам эндотелия сосудов в титре от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40) регистрировались у 16 из 18 детей [34].

Кларитромицин выпускается в различных лекарственных формах: в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, таблетках с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой (Клацид® СР) [35], гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь [36].

### Кларитромицин и азитромицин: в чем отличия?

R.J. Davidson et al. (2019) на основании сравнения данных об антибактериальной активности *in vitro* и фармакодинамических/фармакокинетических параметров кларитромицина и азитромицина пришли к выводу о том, что при использовании азитромицина создается больше предпосылок для развития устойчивости микроорганизмов вследствие более длительного периода полувыведения и меньшей антибактериальной активности данного антибиотика. В отношении оценки свойств данных антибиотиков *in vivo* было показано, что кларитромицин обладает наибольшей активностью в отношении чувствительного *S. pneumoniae*. Значения МПК кларитромицина и азитромицина для 90% штаммов составили 0,06 мкг/мл. Азитромицин, кларитромицин и эритромицин имели очень высокую активность в отношении *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* [37].



**Таблица 1.** Сравнительный анализ инфицирования вирусами герпеса и внутриклеточными возбудителями детей и их родителей [28]**Table 1.** Comparative analysis of infection with herpes viruses and intracellular bacterial pathogens in children and their parents [28]

Возбудитель Pathogen	Группа часто болеющих детей, абс. (%) Group of frequently ill children, abs. (%)		p**	Группа эпизодически болеющих детей, абс. (%) Group of occasionally ill children, abs. (%)		p**
	Кол-во детей Children (n=120)	Кол-во семей* Number of families (n=120)		Кол-во детей Children (n=23)	Кол-во семей* Number of families (n=23)	
Вирус Эпштейна — Барр Epstein-Barr virus	67 (56)	46 (38)	0,356	4 (17)	3 (13)	1,000
Цитомегаловирус / Cytomegalovirus	61 (51)	59 (49)	0,748	3 (13)	2 (9)	1,000
Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа Herpes simplex virus of type 1 and 2	20 (17)	53 (44)	0,001	3 (13)	4 (17)	1,000
Вирус герпеса человека 6-го типа Human herpes virus of type 6	26 (22)	2 (2)	0,001	—	—	0,883
<i>C. pneumoniae</i>	49 (41)	25 (21)	0,001	1 (4)	1 (4)	0,479
<i>C. trachomatis</i>	1 (1)	1 (1)	0,479	—	1 (4)	0,479
<i>M. pneumoniae</i>	35 (29)	11 (9)	0,001	1 (4)	1 (4)	0,479
<i>M. hominis</i>	21 (18)	10 (8)	0,001	1 (4)	—	0,479

Примечание. \* — Число семей, в которых инфицирован хотя бы один из взрослых; \*\* — критерий МакНемара.

Note. \* — the number of families, in which at least one adult is infected; \*\* — McNemar's test.

## ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *M. PNEUMONIAE* К МАКРОЛИДАМ

*M. pneumoniae* не имеют клеточной стенки и, следовательно, устойчивы к β-лактамам и всем антимикробным препаратам, воздействующим на клеточную стенку. *M. pneumoniae* изначально чувствительны к макролидам, которые являются препаратами первой линии для подавления данного инфекционного агента.

До 2000 г. инфекции, вызванные *M. pneumoniae*, хорошо излечивались с помощью макролидов, но начиная с этого времени уровень резистентности к макролидам, особенно в Азии (в частности, в Японии, Китае и Южной Корее), увеличился до 90–100% [38]. Однако нередко приходится сталкиваться и с ошибочными рассуждениями относительно резистентности к макролидам, когда данные показатели экстраполируются на другие страны, в т. ч. на Россию. В Европе и США уровень устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам умеренный: во Франции — 8,3% (2011), Германии — 1,2% (2003–2008), Италии — 26% (2010), Швейцарии — 2% (2011–2013), Израиле — 30% (2010), Австралии — 3,3% (2008–2012), Англии — 0–9,3% (2010–2015), США — 3,5–13,2% (2006–2014) [38]. Антибиотики с потенциальной активностью против *M. pneumoniae* включают макролиды, линкозамиды, комбинацию стрептограмина и кетолиды (устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, MLSB-устойчивость), а также тетрациклины и фторхинолоны. Эти антибиотики способны накапливаться в клетках и таким образом воздействовать на микоплазмы. Однако доксициклин и хинолоны во многих странах мира не разрешены к применению у детей младше 8 лет [38]. Макролиды остаются препаратами выбора для лечения детей даже в случае выявленной резистентности. Причем в одной и той же стране, как показали исследования, проведенные в Японии, имеются региональные различия по резистентности *M. pneumoniae* (от 0% до 100%) [39].

Антибиотикорезистентность *M. pneumoniae* связана с приобретенными мутациями в результате генетиче-

ской трансформации 23S рРНК и рибосомных белков L4 и L22 [40, 41]. Сравнение результатов секвенирования с тестом на чувствительность к противомикробным препаратам подтвердило, что мутации A2058G и A2059G привели к высокому уровню устойчивости *M. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам [42, 43], в то время как на 16-членные макролиды влияние оказала замена на A2059G. В различных регионах России под руководством Р.С. Козлова (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии) проводились многоцентровые проспективные микробиологические исследования «ПеГАС» по изучению резистентности к различным группам антимикробных препаратов. Устойчивость к 14-, 15- и 16-членным макролидам в течение указанного периода была относительно стабильной и составляла не более 8,2, 8,2 и 6,3% соответственно [44, 45].

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА

Наиболее распространенными побочными реакциями у взрослых и детей при лечении кларитромицином являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены. Макролиды обладают низкой токсичностью, поэтому предпочтительны для применения у детей раннего возраста. Кларитромицин противопоказан при гиперчувствительности к макролидам или вспомогательным веществам, при удлинении интервала QT в анамнезе, желудочковой аритмии, гипокалиемии (существует риск увеличения интервала QT), тяжелой печеночной недостаточности. Назначение макролидов может приводить к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая связана со способностью макролидов влиять на калиевые каналы [46, 47]. К факторам риска кардиотоксических эффектов относятся прежде всего пожилой возраст, высокие дозы, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также прием препаратов, при совместном использовании которых с макролидами можно ожидать увеличения интерва-

ла QT [48]. Одним из таких препаратов, как было выявлено во время эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, является противомаларийный препарат гидроксихлорохин. В конце мая 2020 г. появилась работа, основанная на данных анализа мультинационального регистра, в который были включены 96 032 пациента с лабораторно подтвержденной инфекцией и с тяжелым течением COVID-19. По результатам этого исследования установлено, что применение гидроксихлорохина ассоциировано с повышением риска внутригоспитальной смертности. Также была выявлена ассоциация применения гидроксихлорохина, в т. ч. в комбинации с макролидом (азитромицином), с развитием желудочковых аритмий во время госпитализации. Основываясь на полученных данных, 26 мая 2020 г. ВОЗ приняла решение приостановить клинические испытания гидроксихлорохина в рамках программы Solidarity для дополнительной оценки его безопасности [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, макролиды на сегодняшний день сохраняют свою актуальность и активность. В настоящем обзоре представлены данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся представителей макролидов — препаратов линейки Клацид® — при лечении различных форм внутриклеточных хламидийной и микоплазменной инфекций. Препараты Клацид® — это оригинальные препараты кларитромицина со стабильным содержанием действующего вещества и стабильными показателями растворимости [48]. Грамотное назначение кларитромицина как при моноинфекции, так и при смешанных, обусловленных другими бактериальными, герпесвирусными агентами, а также при острых респираторных заболеваниях поможет сохранить данный антибиотик для дальнейшей эффективной клинической практики. При лечении внутриклеточных инфекций следует учитывать фактор внутрисемейного инфицирования, при котором требуется лечение всей семьи.

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Эбботт» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

## Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "Abbott" for providing full-text foreign articles required to write.

## Литература

1. Клиническое ведение случаев COVID-19. Временные рекомендации. 27 мая 2020. Всемирная организация здравоохранения. (Электронный ресурс). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5>. (Дата обращения: 30.06.2020).
2. Wei X., Jianbo S., Yu G. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
3. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.; 2002.
5. Jin-Young M., Young Ju.J. Macrolide Therapy Respiratory Viral Infections. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:649570. DOI: 10.1155/2012/649570.
6. Tagaya E., Tamaoki J., Kondo M., Nagai A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest.* 2002;122(1):213–218. DOI: 10.1378/chest.122.1.213.

7. Shimizu T., Shimizu S., Hattori R. et al. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):581–587. DOI: 10.1164/rccm.200212-1437OC.
8. Yamaryo T., Oishi K., Yoshimine H. et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):48–53. DOI: 10.1128/aac.47.1.48-53.2003.
9. Belser J.A., Zeng H., Katz J.M., Tumpey T.M. Infection with highly pathogenic H7 influenza viruses results in an attenuated proinflammatory cytokine and chemokine response early after infection. *J Infect Dis.* 2011;203(1):40–48. DOI: 10.1093/infdis/jiq018.
10. Woo P.C., Tung E.T., Chan K.H. et al. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis.* 2010;201(3):346–353. DOI: 10.1086/649785.
11. Lee S.M., Gardy J.L., Cheung C.Y. et al. Systems-level comparison of host-responses elicited by avian H5N1 and seasonal H1N1 influenza viruses in primary human macrophages. *PLoS One.* 2009;4(12): e8072. Published 2009 Dec 14. DOI: 10.1371/journal.pone.0008072.
12. Zhirnov O., Klenk H.D. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells [published correction appears in *Virology.* 2003 Dec 20;317 (2):383]. *Virology.* 2003;313(1):198–212. DOI: 10.1016/s0042-6822 (03) 00264-2.
13. Miyamoto D., Hasegawa S., Sriwilajaroen N. et al. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(2):217–222. DOI: 10.1248/bpb.31.217.
14. Методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (утв. Минздравом России). (Электронный ресурс). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf). (Дата обращения: 10.08.2020).
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). (Электронный ресурс). URL: [https://static-0.rosmindzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9C%9C\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosmindzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%9C_COVID-19_v7.pdf). (Дата обращения: 10.08.2020).
16. Белобородова Н.В. Кларитромицин в педиатрии: фокус на инфекции дыхательных путей. *Педиатрия. Приложение к Consilium medicum.* 2007;2:40–48.
17. РЛС. Лекарства и субстанции. Кларитромицин. Инструкция. (Электронный ресурс). URL: [https://www.risnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1759.htm](https://www.risnet.ru/mnn_index_id_1759.htm). (Дата обращения: 12.08.2020).
18. Clarithromycin. (Электронный ресурс). URL: <https://www.drugs.com/monograph/clarithromycin.html> (дата обращения 15.07.2020).
19. Amado-Rodríguez L., González-López A., López-Alonso I. et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury. *Respir Res.* 2013;14(1):52. DOI: 10.1186/1465-9921-14-52.
20. Баранов А.А., Богомильский М.Р., Волков И.К. и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Рекомендации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007;9(3):200–210.
21. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка? *Практическая медицина.* 2011;5(53):7–10.
22. Савенкова М.С., Савенков М.П. Хламидийно-микоплазменные инфекции у детей. М.: Миклош; 2011.
23. Абрамова Н.А., Савенкова М.С., Абрамов А.Д. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2014;13(1):52–58.
24. Савенкова М.С., Врублевский С.Г., Колтунов И.Е. и др. Деструктивная пневмония у детей: сложные вопросы диагностики и выбора индивидуальной этиопатогенетической терапии. *Фарматека.* 2015;14:46–52.
25. Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(6):108–114.
26. Малахов А.Б., Зинкевич А.П., Алискандиев А.М. и др. Внебольничная пневмония у детей, алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. *Практическая пульмонология.* 2019;2:18–26.
27. Fonsaca-Aten M., Okada P.J., Bowlware K.L. et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:457–463. DOI: 10.1016/S1081-1206 (10) 60935-0.
28. Савенкова М.С., Абрамова Н.А., Абрамов А.Д. Особенности течения и лечения респираторных инфекций у детей с аллергией. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(5):80–85.



29. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей. Лечебное дело. 2009;4:52–62.
30. Numazaki K., Sakamoto Y., Umetsu M. et al. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory-tract infections in children caused by Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13(3):219–222.
31. Esposito S., Tagliabue C., Bosis S., Principi N. Levofloxacin for the treatment of Mycoplasma pneumoniae-associated meningoencephalitis in childhood. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(5):472–475. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.008.
32. Godron A., Pereyre S., Monet C. et al. Hemolytic uremic syndrome complicating Mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):2057–2060. DOI: 10.1007/s00467-013-2541-5.
33. Scapini J.P., Flynn L.P., Sciacaluga S. et al. Confirmed Mycoplasma pneumoniae endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1664–1665. DOI: 10.3201/eid1410.080157.
34. Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Полеско И.В. и др. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражении кожи у детей. *Детские инфекции*. 2019;18(3):5–10.
35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клацид®, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.pharmportal.ru/grls/053e4a4e-81c0-403a-853b-2ce5160e094e?filters%5Btrade\\_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=3&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#summary](https://grls.pharmportal.ru/grls/053e4a4e-81c0-403a-853b-2ce5160e094e?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=3&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#summary). (Дата обращения: 02.08.2020).
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клацид®, гранулы для приготовления суспензии, 250 мг / 5 мл. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.pharmportal.ru/grls/2e60c2de-31ce-4d0f-aded-ecc334ec330d?filters%5Btrade\\_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=2&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#dosageForms](https://grls.pharmportal.ru/grls/2e60c2de-31ce-4d0f-aded-ecc334ec330d?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=2&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#dosageForms). (Дата обращения: 02.08.2020).
37. Davidson R.J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:585–596. Published 2019 Mar 8. DOI: 10.2147/IDR.S187226.
38. Pereyre S., Pereyre S., Goret J., Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol*. 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974.
39. Ishiguro N., Koseki N., Kaiho M. et al. Regional Differences in Prevalence of Macrolide Resistance among Pediatric Mycoplasma pneumoniae Infections in Hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69(3):186–190. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2015.054.
40. Bébéar C.M., Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in Mycoplasma pneumoniae. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2005;5(3):263–271. DOI: 10.2174/1568005054880109.
41. Bébéar C., Pereyre S., Peuchant O. Mycoplasma pneumoniae: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol*. 2011;6(4):423–431. DOI: 10.2217/fmb.11.18.
42. Zhao F., Liu G., Wu J. et al. Surveillance of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1521–1523. DOI: 10.1128/AAC.02060-12.
43. Xin D., Mi Z., Han X. et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):2158–2159. DOI: 10.1128/AAC.01563-08.
44. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. 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.
45. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. и др. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2019;1:66–75.
46. Volberg W.A., Koci B.J., Su W. et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(1):320–327.
47. Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Die Pharmazie*. 2010;65(9):631–640.
48. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. *Clin Drug Investig*. 2005;25(2):135–152. DOI: 10.2165/00044011-200525020-00006.

## References

1. Clinical management of COVID-19 cases. Interim Guidelines May 27, 2020. World Health Organization. (Electronic resource) (in Russ.). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5>. (Access date: 30.06.2020).
2. Wei X., Jianbo S., Yu G. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
3. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09.
4. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Ed. L.S. Strachunsky, Yu.B. Belousova, S.N. Kozlova. M.; 2002 (in Russ.).
5. Jin-Young M., Young Ju J. Macrolide Therapy Respiratory Viral Infections. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:649570. DOI: 10.1155/2012/649570.
6. Tagaya E., Tamaoki J., Kondo M., Nagai A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest*. 2002;122(1):213–218. DOI: 10.1378/chest.122.1.213.
7. Shimizu T., Shimizu S., Hattori R. et al. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):581–587. DOI: 10.1164/rccm.200212-1437OC.
8. Yamaryo T., Oishi K., Yoshimine H. et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):48–53. DOI: 10.1128/aac.47.1.48-53.2003.
9. Belser J.A., Zeng H., Katz J.M., Tumpey T.M. Infection with highly pathogenic H7 influenza viruses results in an attenuated proinflammatory cytokine and chemokine response early after infection. *J Infect Dis*. 2011;203(1):40–48. DOI: 10.1093/infdis/jiq018.
10. Woo P.C., Tung E.T., Chan K.H. et al. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis*. 2010;201(3):346–353. DOI: 10.1086/649785.
11. Lee S.M., Gardy J.L., Cheung C.Y. et al. Systems-level comparison of host-responses elicited by avian H5N1 and seasonal H1N1 influenza viruses in primary human macrophages. *PLoS One*. 2009;4(12): e8072. Published 2009 Dec 14. DOI: 10.1371/journal.pone.0008072.
12. Zhirnov O., Klenk H.D. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells [published correction appears in *Virology*. 2003 Dec 20;317(2):383]. *Virology*. 2003;313(1):198–212. DOI: 10.1016/s0042-6822(03)00264-2.
13. Miyamoto D., Hasegawa S., Sriwilaijaroen N. et al. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(2):217–222. DOI: 10.1248/bpb.31.217.
14. Guidelines: Features of the clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVI-19) in children. Version 2 (in Russ.). (Approved by the Ministry of Health of Russia). (Electronic resource). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.Pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.Pdf). (Access date: 10.08.2020).
15. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (06/03/2020). (Electronic resource). (in Russ.). URL: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf). (Access date: 10.08.2020).
16. Beloborodova N.V. Clarithromycin in Pediatrics: Focus on Respiratory Tract Infections. *Pediatriya. Prilozheniye k Consilium medicum*. 2007;2:40–48 (in Russ.).
17. RLS. Medicines and substances. Clarithromycin instruction. (Electronic resource). (in Russ.). URL: [https://www.risnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1759.htm](https://www.risnet.ru/mnn_index_id_1759.htm). (Access date: 12.08.2020).
18. Clarithromycin. (Electronic resource). URL: <https://www.drugs.com/monograph/clarithromycin.html> (access date 15.07.2020).
19. Amado-Rodríguez L., González-López A., López-Alonso I. et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury. *Respir Res*. 2013;14(1):52. DOI: 10.1186/1465-9921-14-52.
20. Baranov A.A., Bogomilskiy M.R., Volkov I.K. et al. The use of antibiotics in children in outpatient practice. Practical advice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2007;9(3):200–210 (in Russ.).
21. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. What is biofilm? *Prakticheskaya meditsina. Pediatriya*. 2011;5(53):7–10 (in Russ.).
22. Savenkova M.S., Savenkov M.P. Chlamydial-mycoplasma infections in children. M.: Miklos; 2011 (in Russ.).

23. Abramova N.A., Savenkova M.S., Abramov A.D. The role of intrafamilial infection in frequently ill children. *Detskiye infektsii*. 2014;13(1):52–58 (in Russ.).
24. Savenkova M.S., Vrublevsky S.G., Koltunov I.E. et al. Destructive pneumonia in children: complex issues of diagnosis and choice of individual etiopathogenetic therapy. *Farmateca*. 2015;14:46–52 (in Russ.).
25. Savenkova M.S., Savenkov M.P., Samitova E.R. et al. Mycoplasma infection: clinical forms, course features, diagnostic errors. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013;12(6):108–114 (in Russ.).
26. Malakhov A.B., Zinkevich A.P., Aliskandiev A.M. et al. Community-acquired pneumonia in children, algorithms for diagnosis and antibiotic therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;2:18–26 (in Russ.).
27. Fonseca-Aten M., Okada P.J., Bowlware K.L. et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:457–463. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60935-0.
28. Savenkova M.S., Abramova N.A., Abramov A.D. Features of the course and treatment of respiratory infections in children with allergies. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;13(5):80–85 (in Russ.).
29. Averyanov A.V. Chlamydial and mycoplasma infection in the pathology of the lower respiratory tract. *Lechebnoye delo*. 2009;4:52–62 (in Russ.).
30. Numazaki K., Sakamoto Y., Umetsu M. et al. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory-tract infections in children caused by Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13(3):219–222.
31. Esposito S., Tagliabue C., Bosis S., Principi N. Levofloxacin for the treatment of Mycoplasma pneumoniae-associated meningoencephalitis in childhood. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(5):472–475. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.008.
32. Godron A., Pereyre S., Monet C. et al. Hemolytic uremic syndrome complicating Mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):2057–2060. DOI: 10.1007/s00467-013-2541-5.
33. Scapini J.P., Flynn L.P., Sciacaluga S. et al. Confirmed Mycoplasma pneumoniae endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1664–1665. DOI: 10.3201/eid1410.080157.
34. Kuvardina N.O., Kharlamova F.S., Polesko I.V. et al. The role of combined mycoplasma and herpesvirus infection in skin lesions in children. *Detskiye infektsii*. 2019;18(3):5–10 (in Russ.).
35. Instructions for the medical use of the medicinal product Klacid®, extended-release film-coated tablets, 500 mg. (Electronic resource). (in Russ.). URL: [https://grls.pharm-portal.ru/grls/053e4a4e-81c0-403a-853b-2ce5160e094e?filters%5Btrade\\_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=3&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#summary](https://grls.pharm-portal.ru/grls/053e4a4e-81c0-403a-853b-2ce5160e094e?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=3&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#summary). (Access date: 02.08.2020).
36. Instructions for the medical use of the drug Klacid®, granules for suspension preparation, 250 mg / 5 ml. (Electronic resource). (in Russ.). URL: [https://grls.pharm-portal.ru/grls/2e60c2de-31ce-4d0f-aded-ecc334ec330d?filters%5Btrade\\_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=2&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#dosageForms](https://grls.pharm-portal.ru/grls/2e60c2de-31ce-4d0f-aded-ecc334ec330d?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=2&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#dosageForms). (Access date: 02.08.2020).
37. Davidson R.J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:585–596. Published 2019 Mar 8. DOI: 10.2147/IDR.S187226.
38. Pereyre S., Pereyre S., Goret J., Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol*. 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974.
39. Ishiguro N., Koseki N., Kaiho M. et al. Regional Differences in Prevalence of Macrolide Resistance among Pediatric Mycoplasma pneumoniae Infections in Hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69(3):186–190. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2015.054.
40. Bébéar C.M., Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in Mycoplasma pneumoniae. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2005;5(3):263–271. DOI: 10.2174/15680050504880109.
41. Bébéar C., Pereyre S., Peuchant O. Mycoplasma pneumoniae: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol*. 2011;6(4):423–431. DOI: 10.2217/fmb.11.18.
42. Zhao F., Liu G., Wu J. et al. Surveillance of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1521–1523. DOI: 10.1128/AAC.02060-12.
43. Xin D., Mi Z., Han X. et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):2158–2159. DOI: 10.1128/AAC.01563-08.
44. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. and others. Dynamics of resistance of Streptococcus pneumoniae to antibiotics in Russia for the period 1999–2009. (Results of a multicenter prospective study PeGAS). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010;12(4):329–341 (in Russ.).
45. Lazareva N.B., Rebrova E.V., Ryazanova A. Yu. and other Macrolides modern position in pulmonary practice. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;1:66–75 (in Russ.).
46. Volberg W.A., Koci B.J., Su W. et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(1):320–327.
47. Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Die Pharmazie*. 2010;65(9):631–640.
48. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. *Clin Drug Investig*. 2005;25(2):135–152. DOI: 10.2165/00044011-200525020-00006.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Савенкова Марина Сергеевна** — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный внештатный инфекционист ТИНАО, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Россия, 119049, г. Москва, пер. 4-й Добрынинский, д. 1/9, ORCID iD 0000-0002-1648-8683.

**Савенков Михаил Петрович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID iD 0000-0002-0000-0000.

**Контактная информация:** Савенкова Марина Сергеевна, e-mail: [pr-rnimu@yandex.ru](mailto:pr-rnimu@yandex.ru). **Конфликт интересов отсутствует. Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Статья поступила 14.08.2020, поступила после рецензирования 04.09.2020, принята в печать 17.09.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Marina S. Savenkova** — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, Chief External Infectious Disease Specialist at TINAO, Morozov Children's City Clinical Hospital, 1/9, Dobryninskii 4<sup>th</sup> lane, Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1648-8683.

**Mikhail P. Savenkov** — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0000-0000.

**Contact information:** Marina S. Savenkova, e-mail: [pr-rnimu@yandex.ru](mailto:pr-rnimu@yandex.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 14.08.2020, revised 04.09.2020, accepted 17.09.2020.**