

О.В. Зайцева

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Российская Федерация

Острые респираторные инфекции у детей с аллергией: проблемы выбора антибактериального препарата

Contacts:

Zaytseva Olga Vitalyevna, PhD, MD, professor, head of a Chair of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health, Russian Federation

Address: 127473, Moscow, Delegatskaya str. 20/1, Tel.: (499) 268-72-95, e-mail: olga6505963@yandex.ru

Article received: 29.01.2013, Accepted for publication: 01.02.2013

Острые респираторные инфекции — наиболее распространенные заболевания в детском возрасте. При этом дети, склонные к аллергии, болеют ими чаще и тяжелее сверстников. Респираторные инфекции у лиц, склонных к аллергии, без адекватного лечения часто принимают осложненный или хронический характер течения. Своевременная и адекватная терапия данных состояний способствует более быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений. Современные макролидные антибиотики — препараты выбора при лечении острых респираторных инфекций вирусно-бактериальной или бактериальной этиологии у детей с аллергией. Одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов в аллергологической практике является оригинальный азитромицин. Это связано с его высокой эффективностью в отношении внебольничных возбудителей респираторных инфекций, в т. ч. атипичных, значительно более высокими и стабильными концентрациями в тканях, длительным периодом полувыведения с возможностью приема 1 раз в сут, а также низкой вероятностью развития аллергических реакций. Целесообразность применения азитромицина при аллергических заболеваниях, кроме того, обусловлена неантибиотическими свойствами: противовоспалительным и иммуномодулирующим.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, аллергия, макролиды, азитромицин.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 131–135)

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными в детском возрасте, на их долю приходится до 90% всех регистрируемых случаев заболеваний. При этом дети, склонные к аллергии, болеют ОРИ чаще и тяжелее сверстников. Аллергия как преморбидный фон у этой группы пациентов нередко определяет особенности течения респираторной инфекции и, кроме того, повышает риск воз-

никновения аллергических реакций на применяемые медикаменты.

Под аллергией принято понимать реакции повышенной чувствительности организма к веществам различной природы. Этот термин впервые был введен в 1906 г. австрийским педиатром К. Пирке. В течение последних лет отмечается существенный рост частоты и степени выраженности аллергических заболеваний (АЗ):

131

O.V. Zaitseva

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Federation

Acute respiratory infections in children with allergy: problems with antibacterial agent choice

Acute respiratory infections represent the most common disease among children. In addition to that, children with predisposition to allergy have respiratory infection more often and their clinical course is more severe than in non-allergic children at the same age. Respiratory infections in patients with predisposition to allergy often have complicated or chronic course without appropriate treatment. Timely and appropriate therapy of such conditions contributes to faster recovery and prevents complications. Modern macrolide antibiotics are the drugs of choice in treatment of acute respiratory mixed (viral and bacterial) or bacterial infections in children with allergy. One of the most commonly administered antibacterial agents in allergology practice is azithromycin. It is due to its high efficacy against out-of-hospital causative agents of respiratory infections, including atypical, significantly higher and more stable tissue concentrations, prolonged semiejection period and possibility of one-time intake per day, as well as low risk of allergic reactions. Appropriateness of azithromycin usage in allergic reactions is also caused by its non-antibacterial properties: anti-inflammatory and immunomodulatory activity.

Key words: children, acute respiratory infections, allergy, macrolides, azithromycin.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 131–135)

аллергического ринита и конъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы, аллергии на укусы насекомых (инсектной аллергии), ангионевротического отека Квинке, острых токсико-аллергических реакций, анафилактического шока.

По социально-экономическому ущербу и распространённости, прежде всего среди детей и молодого населения, а также по влиянию на уровень здоровья и качество жизни пациентов АЗ выходят на лидирующие позиции. По данным мировой статистики, АЗ подвержено до 40% населения Земли. За последние 30 лет в мире каждые 10 лет частота встречаемости АЗ удваивалась. Это дало возможность экспертам Всемирной организации здравоохранения сделать неутешительный прогноз, что при сохранении такой тенденции, к 2015 г. половина жителей Европы будут страдать аллергией.

У детей раннего возраста АЗ наиболее часто манифестируют в виде различных форм пищевой аллергии. Это связано с тем, что с возрастом аллергия имеет склонность не исчезать, а изменять «маску», трансформироваться в клинические формы атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы. Такое последовательное развитие аллергических реакций и заболеваний обозначается понятием «атопический марш».

Основу АЗ составляют наследственно обусловленные и/или приобретенные аллергические реакции вследствие сенсибилизации к различным группам аллергенов. Важными факторами риска для развития аллергии становятся ухудшение экологии, последствия увеличения концентрации озона в околоземном пространстве, изменение образа жизни людей, табакокурение. Для пациента с аллергией или с высоким риском ее развития исключительно важны диета матери в период беременности и лактации, наличие грудного вскармливания, сопутствующие заболевания, уровень здоровья организма в целом.

В основе АЗ в подавляющем большинстве лежит IgE-опосредованная аллергическая реакция I типа на повторный контакт с аллергеном с развитием аллергического воспаления. Главные участники аллергического воспаления — тучные клетки, эозинофилы, базофилы, лимфоциты и эндотелиальные клетки. Именно они определяют раннюю, а затем и позднюю фазу воспаления. Сенсором аллергенов является фиксированный аллергенспецифический иммуноглобулин (Ig) E на высокоаффинных рецепторах тучных клеток. Связывание аллергена с IgE запускает активацию и последующую дегрануляцию тучных клеток. В межклеточное вещество в огромном количестве выделяются медиаторы воспаления. Новый контакт с аллергеном только усугубляет ситуацию. Остро развившееся воспаление имеет все шансы приобрести затяжной и даже хронический характер.

В то же время известно, что ОРИ (респираторно-синтициальная, риновирусная инфекция, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать образование специфических IgE-антител. Именно поэтому при контакте с возбудителями вирусных инфекций у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, может наступить усиление выраженности аллергических симптомов, а у лиц, имеющих предрасположенность к бронхиальной астме, — появление ее приступов.

Результаты многочисленных исследований показали, что у больных с аллергией в организме имеет место постоянный уровень минимального аллергического воспаления. Минимальное персистирующее воспаление (Minimal Persistent Inflammation, MPI) — одно из ключевых понятий в аллергологии. Минимальное персистирующее воспаление может быть определено как воспалительный процесс, который постоянно протекает (даже при отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов. Минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией тканей «воспалительными клетками» (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией (активацией) молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Исследования последних лет показали, что симптомы аллергии не могут более рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая симптоматика — только «пик аллергического айсберга». При этом воспаление и сенсибилизация, играя огромную роль в патогенезе, никак не проявляются, но обязательно присутствуют при АЗ. Такие АЗ, как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергические риниты, даже в период клинической ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания, а пациенты с аллергией всегда предрасположены к развитию вторичного бактериального воспаления.

Крайне важным, в т.ч. и с точки зрения обоснования противовоспалительной терапии у пациентов с аллергическими заболеваниями, является факт, что молекулы ICAM-1 (повышение содержания которых связано с наличием минимального персистирующего воспаления) служат рецепторами для большой группы риновирусов (до 90%), которые используют межклеточные адгезивные молекулы для пенетрации (проникновения) в эпителиальные клетки человека. Это в значительной степени объясняет склонность больных аллергией к частым ОРИ. Безусловно, все эти факты могут играть важную роль в повышении восприимчивости пациентов к вирусной и вирусно-бактериальной инфекции.

Таким образом, минимальное персистирующее воспаление у детей, склонных к аллергии, не выражается в каких-то ярких клинических проявлениях. Однако при попадании в организм аллергена воспалительный процесс активируется, сочетаясь с развитием аллергической реакции. Следует также учитывать, что такой эффект способны вызвать не только аллергены, но и непосредственно сами возбудители ОРИ.

В настоящее время установлено, что для пациентов, склонных к аллергическим реакциям, характерны особенности иммунного ответа, обуславливающие частое развитие респираторных инфекций. Во-первых, это снижение интенсивности синтеза интерферона (ИФН) γ , концентрация которого во многом определяет тяжесть течения атопического заболевания, а, с другой стороны, способствует снижению противовирусной и противомикробной защиты. Во-вторых, у пациентов с аллергией некоторые вирусы изменяют активность молекул межклеточной адгезии и тем самым повышают свою способность проникать в клетки респираторного эпителия. Этим они не только увеличивают вероятность развития

инфекции, но и способствуют формированию проявлений аллергических реакций (например, заложенности носа). Все это в значительной степени объясняет склонность больных аллергией к частым ОРИ. В-третьих, у маленьких детей с наследственной предрасположенностью к аллергии частые респираторные инфекции существенно увеличивают риск развития аллергических заболеваний, в первую очередь бронхиальной астмы.

В последние годы в многочисленных исследованиях доказано, что респираторные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии, а также инфекции, вызванные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая продукцию IgE, интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ 5, фактора некроза опухолей (ФНО) α и в то же время уменьшая способность к продукции ИФН γ и функциональную активность фагоцитоза. Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование. Больные atopическими заболеваниями предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты.

Таким образом, у пациентов формируется «порочный круг»: склонность к аллергии способствует внедрению респираторных вирусов, а затем вирусы благоприятствуют развитию клинических симптомов аллергии. Разорвать этот круг возможно, если правильно и своевременно лечить респираторные инфекции. Существует ошибочное мнение, что ОРИ можно не лечить — заболевание «пройдет» самостоятельно. Однако респираторные инфекции у людей, склонных к аллергии, без адекватного лечения часто принимают осложненный или хронический характер течения, легкий насморк может закончиться тяжелой пневмонией, синуситом или развитием приступа бронхиальной астмы. ОРИ могут вызвать и обострение хронических заболеваний, таких как гломерулонефрит, болезни сердца и др. Своевременная терапия ОРИ способствует более быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений. Безусловно, лечение ОРИ должно быть комплексным, максимально эффективным, безопасным и базироваться на индивидуальном подходе.

С учетом вирусной и вирусно-бактериальной этиологии ОРИ основу этиотропной терапии должны составлять противовирусные и антибактериальные средства. Тем не менее, как показали многочисленные клинические исследования, назначение этих групп препаратов требует строго дифференцированного подхода.

До настоящего времени не существует высокоэффективных и безопасных химиопрепаратов, действенных в отношении большинства респираторных вирусов. Исключение составляют ингибиторы нейраминидазы, эффективные только в отношении вирусов гриппа, и некоторые иммуномодуляторы, обладающие также и противовирусной активностью. Достаточно широкое применение в терапии респираторных вирусных инфекций нашли препараты интерферона и иммуномодуляторы. Препараты интерферона препятствуют развитию и прогрессированию инфекционного процесса, детям

с ОРИ их вводят ректально или местно в виде мазей, капель, геля.

Антибактериальная терапия системными антибиотиками при респираторных инфекциях у детей показана нечасто, однако пациенты с соматической патологией и аллергическими заболеваниями составляют исключение. Показанием к назначению системных антибиотиков является развитие подтвержденного бактериального воспалительного процесса в дыхательных путях (гнойного среднего отита, гнойного синусита, острого бактериального тонзиллита — ангины, паратонзиллита, эпиглоттита, обструктивного ларингита с явлениями стеноза гортани 2–3-й степени, острого гнойного трахеобронхита/бронхита, пневмонии). На бактериальную природу респираторной инфекции с большой вероятностью указывают: длительная, более 3 сут, фебрильная лихорадка; одышка без бронхообструкции; асимметрия хрипов; появление гнойных налетов и гнойного или слизисто-гнойного отделяемого; наличие лейкоцитоза, нейтрофилии со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Препараты выбора при лечении ОРИ бактериальной природы — β -лактамы: полусинтетические аминопенициллины (в т. ч. ингибиторзащищенные) и цефалоспорины I–III поколений, которые оказывают бактерицидное действие на стрептококки, включая *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), некоторые виды стафилококков и грамотрицательных бактерий, включая гемофильную палочку (*Haemophilus influenzae*) и моракселлу (*Moraxella catarrhalis*). Однако эти препараты не оказывают воздействия на внутриклеточных возбудителей: хламидии, микоплазмы, легионеллу (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Кроме того, они неблагоприятно воздействуют на кишечный микробиоценоз, частота антибиотик-ассоциированной диареи на фоне их приема варьирует от 15 до 20% и максимальна при терапии амоксициллином/клавуланатом [1]. Однако следует отметить, что среди всех случаев антибиотик-ассоциированной диареи, не более 10–20% связано с инфекцией *Clostridium difficile*.

Говоря об антибактериальной терапии у пациентов с аллергией, важно помнить, что β -лактамы нередко вызывают аллергические реакции, причем между этими группами антибиотиков имеет место перекрестное реагирование (к примеру, при развитии аллергии на аминопенициллины невозможна их смена на цефалоспорины). Пенициллин вызывает аллергические реакции наиболее часто. В то же время, согласно данным эпидемиологических исследований, аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко [2]. По данным крупномасштабного исследования, в котором приняли участие более 1800 пациентов, частота сообщаемых аллергических реакций была максимальной у пенициллина и составила 15,6%. Наиболее редко аллергические реакции встречались на фоне приема азитромицина (0,1% случаев) [3].

В Европе в последние годы наблюдается тенденция к росту устойчивости к макролидам среди штаммов *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*. В Российской Федерации число резистентных штаммов пневмококка невелико, и роста уровня резистентности не зафик-

сировано [4]. По данным исследования ПеГАС, с 1999 по 2009 г. число чувствительных штаммов *S. pneumoniae* к стандартному набору антибактериальных препаратов не изменилось. Макролиды в России демонстрируют значительно большую эффективность в отношении пневмококка, чем в Европе, что в сочетании с приоритетным действием на внутриклеточных возбудителей и высокой активностью отдельных препаратов (азитромицин) в отношении гемофильной палочки [5] позволяет рекомендовать эту группу препаратов в качестве средств 1-й линии для лечения пациентов с респираторными инфекциями бактериальной этиологии, страдающих аллергиями.

При характеристике конкретных макролидных препаратов следует отметить, что в детской аллергологической практике наиболее часто назначаемым антибактериальным препаратом является оригинальный препарат азитромицина Сумамед (производитель Плива Хрватска д.о.о., входит в группу компаний «Тева»). Несмотря на то, что антибактериальное действие у всех макролидов одинаковое и является бактериостатическим, азитромицин за счет создания высоких концентраций в тканях проявляет бактерицидный эффект в отношении ряда возбудителей [6] и демонстрирует значительно более высокую активность по сравнению с другими макролидами [7] в отношении микроорганизмов, вызывающих респираторные инфекции: *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы), *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

Биодоступность азитромицина невысока и составляет 37% при приеме внутрь натощак. Прием препарата после еды может снижать объем и скорость всасывания. Максимальная концентрация в плазме крови после приема внутрь достигается в среднем через 2,5 ч. Период полувыведения колеблется от 35 до 50 ч [8]. К преимуществам азитромицина относится низкий уровень связывания с белками плазмы (7–51%), что позволяет препарату быстрее перемещаться из сосудистого русла в ткани. Высокая липофильность антибиотика также способствует его более легкому проникновению в ткани и накоплению в них, о чем свидетельствует большой объем распределения — 31,1 л/кг. Все это ведет к тому, что концентрации азитромицина в тканях в десятки и сотни раз превышают сывороточные (например, в миндалинах, аденоидах, экссудате среднего уха, бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов и жидкости, выстилающей эпителий альвеол) и поддерживаются на высоком уровне в течение 5–7 сут после его отмены. Препарат хорошо проникает внутрь клеток (включая эпителиоциты, макрофаги, фибробласты и др.) и создает длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, до 1200 раз превышающие концентрацию в крови. Наибольшее накопление отмечается в фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагов). Фагоциты, насыщенные азитромицином, транспортируют препарат в очаг инфекционного воспаления за счет миграции под влиянием секретиремых бактериями хемотаксических факторов, создавая в нем концентрацию антибиотика выше, чем в здоровых тканях, причем степень кумуляции коррелирует с выра-

женностью воспалительного отека. Высвобождение азитромицина из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов происходит в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов. Такая направленная доставка антибиотика позволяет создавать максимальные концентрации в очагах инфекции и минимальные — в здоровых тканях.

Все макролиды относятся к наименее токсичным антибиотикам [9]. Азитромицин показал еще более высокий профиль безопасности, т.к. имеет низкий уровень метаболизма в печени, что означает минимальную возможность межлекарственных взаимодействий и лекарственных поражений печени. Более 50% препарата выводится в неизменном виде с желчью, а почечная экскреция не превышает 6%. Общая частота развития побочных эффектов азитромицина у детей составляет около 9% (соответствующий показатель для кларитромицина — 16%, эритромицина — 30–40%). В большинстве случаев отмечаются умеренно выраженные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, рвота, диарея и др.), которые, как правило, не требуют отмены препарата. Аллергические реакции (преимущественно кожные высыпания) наблюдали менее чем у 1% пациентов [10–13]. При этом нежелательные реакции (абсолютное большинство) были нетяжелыми и не требовали отмены препарата. Лишь в 0,9% случаев вследствие выраженности побочных эффектов терапию пришлось отменить. В отличие от азитромицина представители 14-членных макролидов оказывают значимое воздействие на мотилиновые рецепторы, а это ведет к значительно более выраженным нежелательным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта.

Большое значение имеют дополнительные, неантибактериальные, эффекты азитромицина (противовоспалительный, иммуномодулирующий, секретолитический) [14].

Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие азитромицина реализуется последовательно, в 2 фазы. В первую фазу происходят повышение продукции супероксида нейтрофилами и стимуляция их дегрануляции. Стимулируется секреция ИЛ 1, 2, 4 и повышается активность Т киллеров (в частности, установлено усиление киллинга хламидий). После ликвидации патогена начинается вторая фаза, в которую происходит ускорение апоптоза нейтрофилов, ингибируется продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 2, 6, 8, ФНО α), снижается образование высокоактивных соединений кислорода (NO) и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов), что способствует прекращению воспалительной реакции. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях азитромицина и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов [15–17]. Противовоспалительный эффект азитромицина успешно реализуется даже у пациентов с муковисцидозом, не отвечающих на стандартную терапию [18]. Помимо этого, азитромицин усиливает мукоцилиарный клиренс, снижает уровень секреции слизи бокаловидными клетками, уменьшает степень выраженности бронхиальной обструкции, а также адгезию бактерий к слизистой оболочке дыхательных путей [17–19].

Показаниями к применению азитромицина у детей служат инфекции верхних дыхательных путей и уха (бактериальный риносинусит, острый средний отит, бактериальный тонзиллофарингит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальный бронхит, пневмония, обострение хронического бронхита), а также инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к препарату бактериями. При респираторных инфекциях у детей азитромицин назначают 1 раз в сут в течение 3–5 дней в курсовой дозе от 30 до 60 мг/кг.

Представленные в литературе результаты доказательных исследований свидетельствуют о том, что по клинической эффективности при респираторных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей у детей данное средство не уступало другим антибиотикам. При этом нежелательные явления при его использовании наблюдались существенно реже [20, 21].

В 2010 г. были опубликованы результаты проспективного международного многоцентрового исследования SuPoRTI, включившего 550 взрослых и детей из 26 цент-

ров трех стран. Показано, что через 20 лет от начала использования в клинической практике данный препарат сохраняет высокую эффективность в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей и уха (острый фарингит, острый синусит и острый средний отит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония) [22].

Таким образом, современные макролидные антибиотики являются препаратами выбора при лечении ОРИ вирусно-бактериальной или бактериальной этиологии у детей с аллергией, ассоциированной с инфекцией, включая бронхиальную астму и аллергический риносинусит. При этом одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов в аллергологической практике является Сумамед. Основанием к его назначению служит высокая эффективность в отношении внебольничных возбудителей респираторных инфекций, в т. ч. атипичных форм, значительно более высокие и стабильные концентрации в тканях, длительный период полувыведения с возможностью приема 1 раз в сут, а также низкая вероятность развития аллергических реакций.

REFERENCES

- Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Exp. Opin. Drug. Saf.* 2009; 8 (1): 111–118.
- Demoly P., Benahmed S., Valembois M. et al. Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature. *Presse Med.* 2000; 29 (6): 321–326.
- Lee C.E., Zembower T.R., Fotis M.A. et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (18): 2819–2822.
- Kozlov R.S., Krechikova O.I. et al. Dynamics of *S. Pneumonia* resistance to antibiotics in Russia during 1999–2009: results of multicenter prospective study PeGAS. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2010; 12 (4): 329–341.
- Reshedko G.K., Kozlov R.S. The state of resistance to anti-infection drugs in Russia. In a book: Practical guideline on anti-infection chemotherapy. Edited by L.S. Strachunskiy, Yu.B. Belousov, R.S. Kozlov. Moscow. 2007. Pp. 32–47.
- Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. *Smolensk: Rusich.* 1998. 304 pp.
- Bauernfeind A. In vitro activity of diritrimycin in comparison with other new and established macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31 (Suppl.): 39–49.
- Foulds G., Shepard R., Johnson R. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25 (Suppl. A): 73–82.
- Practical guideline on anti-infection chemotherapy. Edited by Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Moscow: *Borges.* 2002. 379 pp.
- Handbook on antimicrobial therapy. *Smolensk.* 2006.
- Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. *Smolensk.* 1998.
- Veselov A.V., Kozlov R.S. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2006; 8 (1): 18.
- Treadway G., Pontani D. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 7 (Suppl. C): 143.
- Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol. Epub.* 2011.
- Antibiotics and the Lung. *Eur. Respir. Monograph.* M. Cazzola, F. Blasi, S. Ewig (eds.). 2004; 9: 28.
- Labro M.T. Antibiotics as anti-inflammatory drugs. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 3: 61–68.
- Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest.* 2004; 125 (Suppl.): 41–51.
- Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Lancet.* 2002; 360: 978–984.
- Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55 (1): 10–21.
- Harris J.A. et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17 (10): 865.
- Wubbel L. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18 (2): 98.
- Barsic B. Abstracts of the 20th ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). *Vienna, Austria.* April 10–13. 2010. 174 p.