

А.Ю. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Применение кларитромицина в терапии острых респираторных болезней у детей

### Контактная информация:

Симонова Александра Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог консультативного отделения НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (495) 967-14-20, e-mail: simonova@nczd.ru

Статья поступила: 26.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

Острые респираторные болезни продолжают лидировать в структуре заболеваемости детей и подростков. В статье представлены современные данные об этиологии острых и рецидивирующих бронхитов, а также внебольничных пневмоний у детей. Особое внимание уделено выбору антибактериального препарата при лечении пневмоний на основании недавно принятой научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2010 г.). Приведены современные отечественные и зарубежные данные о резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В статье представлено описание биологических, фармакокинетических и антимикробных свойств макролидных антибиотиков. Дана подробная характеристика свойств макролидного антибиотика кларитромицина, приведена тактика его использования при болезнях органов дыхания у детей.

**Ключевые слова:** дети, острый бронхит, рецидивирующий бронхит, внебольничная пневмония, пневмококк, гемофильная палочка, атипичные внутриклеточные возбудители, кларитромицин.

В настоящее время респираторные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей и подростков [1]. На их долю приходится до 70% всей инфекционной заболеваемости в этой возрастной группе.

Под термином острые респираторные болезни подразумевают все острые неспецифические инфекционные болезни респираторного тракта, этиология которых может быть различна: вирусная, вирусно-бактериальная, бактериальная. Из всей этой группы болезней особое внимание педиатров и пульмологов принадлежит острым, рецидивирующим бронхитам

и внебольничным пневмониям. Установлено, что чаще всего этим заболеваниями подвержены дети, входящие в группу так называемых «часто болеющих». На их долю приходится до 67,7–75% всех случаев острых респираторных инфекций. При этом часто болеющие дети являются группой риска по развитию бактериальных осложнений [1, 2].

Острый бронхит — острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными, реже физическими или химическими факторами (по МКБ-10 J20,0–J20,9). Рецидивирующим (J40) называют бронхит, эпизоды которого имеют место

A.Y. Simonova

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

## Clarytromycin in treatment of pediatric acute respiratory diseases

Acute respiratory diseases still occupy leading positions among all pediatric diseases. This article contains modern data upon etiology of acute and recurrent bronchitides, as well as that of out-of-hospital pneumonias in children. Special attention is paid to the choice of antibacterial therapy. We observe modern Russian and international data upon bacterial resistance to antibacterial drugs. This article also contains description of biological, pharmacokinetic and antibacterial traits of macrolides, especially these of clarytromycin with description of its use in treatment of pediatric respiratory disorders.

**Key words:** children, acute bronchitis, recurring bronchitis, out-of-hospital pneumonia, pneumococcus, H. influenzae, atypical intracellular causative agents, clarytromycin.

2–3 раза в течение года и более лет подряд при заболевании ОРВИ [3].

По данным ряда авторов, заболеваемость детей острым бронхитом составляет 75–250 случаев на 1000 человек в год (это на 2 порядка выше, чем заболеваемость пневмонией); максимальных значений заболеваемость острым бронхитом достигает в группе детей в возрасте от 1 до 3 лет. Распространенность рецидивирующего бронхита в возрастной группе от 1 до 3 лет составляет 40–50 случаев на 1000 человек; в группе детей в возрасте 4–6 лет — 75–100 случаев на 1000 человек; в возрасте 7–9 лет — 30–40 случаев на 1000 детей [4, 5]. В экологически неблагоприятных зонах, а также среди детей, подверженных воздействию табачного дыма, частота рецидивирующих бронхитов достигает 250 случаев на 1000 детей [4].

Среди этиологических факторов бронхитов у детей основное значение имеет вирусная инфекция (парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, аденовирусная инфекция и др.) и вирусно-бактериальные ассоциации. Бактериальные бронхиты у детей могут развиваться как осложнение острой респираторной инфекции [4]. При рецидивирующих бронхитах в микробном пейзаже преобладает *Haemophilus influenzae* (более чем у половины больных) и *Streptococcus pneumoniae* (у каждого третьего), реже обнаруживается *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* [6].

В последние годы отмечается рост распространенности атипичных внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) при острых бронхолегочных болезнях у детей. Частота выделения *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* колеблется от 10 до 20–50%, особенно в период эпидемических вспышек [7]. Атипичные возбудители определяются также при рецидивирующем бронхите (*C. pneumoniae* — 7–31%, *M. pneumoniae* — 15–20%) [6, 7].

Внебольничные пневмонии до настоящего времени остаются актуальной проблемой педиатрии и пульмонологии в связи с высокой распространенностью и высокой смертностью, особенно среди детей первого года жизни. По данным на 2009 г., распространенность внебольничных пневмоний среди детей первого года жизни в Российской Федерации составила 3,5 на 10 000 родившихся живыми [8]. Заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 8,86% на 1000 детей, проживающих в РФ. Среди подростков в возрасте 15–17 лет эта цифра составила 3,96% на 1000 человек [8].

Под внебольничной пневмонией понимают острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно бактериальной) этиологии, развивающееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и др.), наличием инфильтративных изменений на рентгенограмме [3, 9].

Внебольничная пневмония классифицируется по этиологии, морфологическим формам, по течению и тяжести. Выделяют следующие формы пневмонии по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, пара-

зитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18). По морфологическим формам (на основе клинико-рентгенологических данных) выделяют: очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, лobarную и интерстициальную пневмонии. По течению болезни различают острые (длительностью до 6 нед) и затяжные пневмонии (длительностью более 6 нед) [3]. По тяжести выделяют пневмонию средней тяжести и тяжелую. Тяжесть пневмоний определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений. Осложнения: плевральные (плеврит), легочные (полостные образования, абсцесс), легочно-плевральные (пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический (бактериальный) шок [3, 9, 10].

Своевременная диагностика и адекватная терапевтическая тактика острых бронхолегочных болезней во многом определяет исход заболевания. Необходимость унификации подходов к диагностике и терапии пневмоний у детей нашла свою реализацию в разработке новой Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009 г.) и национального стандарта — научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2010 г.). Данная программа была разработана под руководством акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина. Программа была принята Российским респираторным обществом в ноябре 2010 г. и рекомендована к широкому внедрению.

В программе приведены определения, критерии диагностики внебольничной пневмонии, принципы ее терапии и профилактики, а также представлена этиологическая структура внебольничных пневмоний, которая различается в зависимости от возраста.

Внебольничные пневмонии у детей первых 6 мес жизни можно разделить на две группы по клиническим проявлениям и этиологии: типичные пневмонии — фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичные — с преимущественно диффузными изменениями в легких, протекающие при незначительно повышенной и нормальной температуре тела. Возбудители типичных пневмоний — кишечная палочка и другая грамотрицательная кишечная флора, стафилококки, реже — *M. catarrhalis*, пневмококки, *H. influenzae*. Возбудителем атипичных пневмоний чаще всего является *C. trachomatis* [10].

В большинстве случаев внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет вызваны *S. pneumoniae* (70–80%) [11, 12]; до 10% пневмоний в этом возрасте — *H. influenzae* типа b. Атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, наблюдают у 15% больных, а *C. pneumoniae* — у 3–7% [11, 12]. У детей в возрасте старше 5 лет типичные внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии составляют 35–40% всех случаев, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — 23–44 и 15–30%, соответственно [11, 12]. Редкими возбудителями внебольничных пневмоний в этом возрасте являются *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [13].

Антибиотикотерапия — важнейший компонент комплексного лечения болезней органов дыхания у детей.

Особое внимание в настоящее время уделяется изучению резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Важным аспектом данной проблемы является рост числа штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину. По данным зарубежных авторов, в США их число достигает 21,2% [14], в Испании — 22,9% [15], в Японии — 44,5% [16]. В России изучению уровня устойчивости пневмококков к основным антибактериальным препаратам было посвящено многолетнее многоцентровое клинико-бактериологическое исследование ПеГАС (1999–2009 гг.). Мониторинг антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* позволил получить достоверные и сопоставимые данные о чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России [17]. Высокую активность на протяжении десяти лет продемонстрировал амоксициллин (также в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз). Чувствительность штаммов *S. pneumoniae* к данным антибиотикам 99,6% [17].

Главная роль в терапии среднетяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций принадлежит цефалоспорином III поколения — цефотаксиму и цефтриаксону, которые на протяжении 10 лет демонстрируют высокую активность в отношении пневмококков (99,6–99% чувствительных штаммов). Однако настораживает рост числа устойчивых штаммов с 0,4% (1999–2003 гг.) до 1% (2006–2009 гг.) [17].

Широкое использование во всем мире для терапии пневмококковых инфекций в разных возрастных группах получили макролиды. Примечательным фактом является отсутствие проблемы в России макролидорезистентности пневмококков. Уровень устойчивости *S. pneumoniae* к представителям данной группы антибиотиков в различные периоды не превышал 8,2% [17]. Данные антибактериальные препараты могут быть рекомендованы для терапии нетяжелых пневмококковых инфекций (пневмоний, бронхитов, отитов, синуситов). Достоинством макролидов является возможность их сочетания с бета-лактамами при тяжелых бронхолегочных болезнях, что повышает эффективность терапии [10].

Учитывая роль возбудителей в развитии болезней, актуальной является проблема резистентности других возбудителей, играющих важное этиологическое значение при респираторной патологии; обсуждаются данные чувствительности к антибиотикам, чья роль доказана при данной патологии у детей.

Большинство макролидов неактивны в отношении *H. influenzae*. Это связано с природной низкой чувствительностью этого микроорганизма к эритромицину. Исключение составляют два препарата: азитромицин и кларитромицин. Имеются сообщения, свидетельствующие, что кларитромицин действует *in vitro* на *H. influenzae* слабее, чем азитромицин, при этом активность кларитромицина *in vivo* усиливается в 2–4 раза благодаря образованию активного метаболита (14-гидроксикларитромицина) [18].

Основной механизм резистентности *H. influenzae* к антибиотикам пенициллинового ряда связан с продукцией бета-лактамаз. Как показывает исследование ПеГАС II, уровень устойчивости к аминопенициллинам (ампициллину, амоксициллину) среди клинических штам-

мов *H. influenzae* в России в 2003–2005 гг. составлял 5,4%. Не было выделено устойчивых штаммов к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам [10]. *M. catarrhalis* продуцирует бета-лактамазу, в связи с чем обладает природной резистентностью к пенициллину и аминопенициллинам, сохраняя высокую чувствительность к макролидам, цефалоспорином II и III поколения [19].

Известно, что атипичные возбудители *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* устойчивы к бета-лактамам антибиотикам. Однако они обладают высокой чувствительностью к макролидным антибиотикам, в связи с чем последние являются препаратами выбора при лечении болезней, вызванных атипичной флорой.

Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор является сложной задачей для врача. В научно-практической программе «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2010 г.) этой проблеме уделено особое внимание. Выбор антибактериального препарата для этиотропной терапии внебольничной пневмонии проводится с учетом наиболее вероятного возбудителя, характера его резистентности и природной активности препаратов [9].

В педиатрической практике отдается предпочтение пероральному введению антибиотиков, что исключает психотравмирующее действие медицинских манипуляций при парентеральных способах введения лекарств [19–21]. Новые пролонгированные формы антибиотиков сокращают кратность их введения, обладают широким спектром действия и низкой токсичностью, что позволяет их широко использовать в поликлинических условиях. Однако пероральная антибактериальная терапия показана только при легких и среднетяжелых формах болезни. При тяжелом течении бронхолегочного заболевания и при возникновении осложнений обосновано парентеральное введение антибактериальных препаратов (внутривенное, внутримышечное) с переходом на пероральный прием антибиотика при положительной клинической динамике (ступенчатый метод лечения) [6, 19].

При проведении антибактериальной терапии острых бронхолегочных болезней у детей используются, главным образом, три группы антибактериальных препаратов: макролиды и представители бета-лактамов антибиотиков (пенициллины и цефалоспорины). Учитывая этиологию бронхолегочного воспаления, чувствительность к антибиотикам основных пневмотропных микроорганизмов, рост инфекционных болезней, вызванных атипичными внутриклеточными возбудителями [6, 7], и аллергической патологии в популяции (в т. ч. реакций на препараты пенициллинового ряда), обосновано широкое применение макролидных антибиотиков при болезнях органов дыхания у детей.

Антимикробные препараты группы макролидов используются в клинической практике более 50 лет и за это время зарекомендовали себя как высокоэффективные и наиболее безопасные антибиотики [21–24]. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним, двумя или тремя боковыми углеводородными цепями.



- уменьшение выработки провоспалительных цитокинов моноцитами (ИЛ 1, TNF  $\pm$ ) и лимфоцитами (ИЛ 1, ИЛ 2, ФНО  $\alpha$ );
- снижение образования медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов);
- повышение активности Т киллеров;
- при накоплении в нейтрофилах и макрофагах усиление их фагоцитарной активности и миграции в очаг воспаления;

**КЛАЦИД®**  
кларитромицин

Кладид — препарат стартовой антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей

[illegible][illegible]

ООО «Збббт Лэбораториз»  
115114, г. Москва, Дербеневская наб., д. 11 А, офис 409  
тел.: +7 (495) 258-42-70, +7 (495) 913-75-23  
факс: +7 (495) 258-42-71, +7 (495) 913-68-47  
[www.abbott.com](http://www.abbott.com)

Врач — больше чем профессия,  
Клацид — больше чем антибиотик



**Abbott**  
A Promise for Life

- влияние на окислительные реакции в фагоцитах и способствование их дегрануляции;
- антиоксидантный эффект;
- улучшение мукоцилиарного транспорта;
- уменьшение степени эозинофильного воспаления;
- уменьшение гиперреактивности бронхов, снижение бронхоконстрикции, обусловленной угнетением выработки ацетилхолина;
- уменьшение секреции слизи бокаловидными клетками.

Всеми вышеперечисленными свойствами обладает кларитромицин, что послужило основанием для изучения его эффективности у пациентов с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями [26].

Механизм действия макролидов состоит в связывании с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50s-субъединицы рибосом. Это приводит к нарушению процессов транслокации и транспептидации, преждевременному отщеплению растущей тРНК — полипептидной цепочки и, в результате, к подавлению синтеза белка в рибосомах микробных клеток. Характер действия макролидов бактериостатический. В высоких концентрациях макролиды II поколения (азитромицин и кларитромицин) оказывают бактерицидное действие [22].

**Фармакокинетика.** Для макролидов характерно быстрое всасывание в ЖКТ. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени — рокситромицина, азитромицина и мидекамицина. Биодоступность кларитромицина никак не зависит от приема пищи [24]. Оптимальный pH для всасывания кларитромицина 7,5. Максимальная концентрация действующего вещества в крови после приема внутрь достигается через 1–3 ч.

Из-за высокой растворимости в липидах макролиды хорошо проникают в различные ткани. Макролиды обнаруживаются в высоких концентрациях в ткани миндалин, среднего уха, придаточных пазухах носа, легких, желудка, печени, почек, предстательной железы, уретры, матки и ее придатков, щитовидной железы, селезенки, мышечной ткани, лимфатических узлах, бронхиальном секрете, альвеолярной, плевральной и перитонеальной жидкостях. Через гематоэнцефалический барьер макролиды не проникают, но проходят через плаценту и экскретируются с материнским молоком.

В отличие от других антибактериальных препаратов, макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма человека, создавая длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации. Содержание кларитромицина в клетках в 16–24 раз выше, чем в сыворотке крови, что имеет важное значение для лечения инфекционных болезней, вызываемых внутриклеточными возбудителями [22].

Важной особенностью макролидов является их способность накапливаться в макрофагах, которые транспортируют их в инфекционно-воспалительный очаг, создавая в нем концентрацию выше, чем в здоровых тканях [24]. Под воздействием бактериальных стимулов происходит выделение и обратный активный захват «неутилизированного» микроорганизмами препарата [24].

Макролиды метаболизируются в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) печени, выводятся преимущественно с желчью. Почечная экскреция составляет 5–10% [21–24].

Особенностью кларитромицина является и то, что он создает высокие концентрации в моче (15–40% дозы). При почечной недостаточности требуется коррекция дозы антибиотика [22–24]. Хорошая переносимость макролидов делает их одной из наиболее безопасных групп антибиотиков. В пульмонологической практике макролиды назначают в 70–80% случаев, побочные эффекты наблюдаются значительно реже, чем на пенициллины и цефалоспорины [24]. Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе и другие (часто имеют место при приеме эритромицина). При применении кларитромицина они возникают редко и не требуют отмены препарата. Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при их длительном применении или назначении в высоких дозах. Однако и в этом случае необходимость прекращения терапии отмечена не чаще чем в 3% случаев. Реже отмечаются другие нежелательные реакции (со стороны печени, ЦНС, сердца, аллергические). Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким антибиотикам отсутствуют [24].

**Лекарственные взаимодействия.** При сочетании макролидов с бактерицидными антибиотиками антибактериальный эффект снижается. Антагонизм наблюдается при сочетании макролидов с линкозамидами или амфениколами, механизм действия которых также состоит в связывании 50s-субъединицы рибосом. Синергизм действия отмечается при комбинировании макролидов с тетрациклинами и сульфаниламидами.

Антациды и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы уменьшают всасывание всех макролидов (до 50%). Все макролиды повышают биодоступность дигоксина [22].

Показания к применению макролидов определяются спектром их активности, фармакокинетическими особенностями и противовоспалительным действием. Интраклеточное накопление позволяет использовать их при инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. Высокие концентрации в очаге воспаления делают их средством выбора при лечении инфекций дыхательных путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, *H. pylori*-ассоциированной патологии, коклюше, дифтерии, токсоплазмозе и других болезнях. Макролиды широко применяются для лечения внебольничных пневмоний и бронхитов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что макролидные антибиотики являются препаратами первого выбора при атипичных пневмониях, вызванных внутриклеточными возбудителями, при выявлении *M. catarrhalis*; также при внебольничных пневмониях пневмококковой этиологии, особенно у детей с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит и другие) и повышенной чувствительностью к антибиотикам пенициллинового ряда, при неэффективности бета-лактамов антибиотиков [6, 9, 19].

Большинство бронхитов у детей любого возраста не требуют антибактериальной терапии вследствие



вирусной этиологии процесса. Вопрос о назначении антибактериальных препаратов возникает при наличии или присоединении бактериальной флоры: стойкая лихорадка более 3 сут, неблагоприятный преморбидный фон, нарастание интоксикации, гнойная мокрота, воспалительная реакция со стороны периферической крови [27].

Одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов, входящих группу макролидов, является кларитромицин. Он высокоэффективен в отношении микоплазм, хламидий, легионелл, пневмококков и наряду с азитромицином имеет клинически значимую активность против гемофильной палочки [10], устойчив к разрушающему действию бета-лактамаз. Кларитромицин имеет высокую тропность к легочной ткани, в которой накапливается в концентрациях, многократно превышающих таковые в сыворотке крови, что обуславливает его эффективность против внутриклеточных возбудителей [24]. Кларитромицин проникает в фагоцитирующие клетки, что обуславливает его высокие концентрации в очаге воспаления; обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и секретолитическим действием. Кларитромицин уменьшает гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикцию [18, 24, 26].

Антибактериальный препарат представлен несколькими лекарственными формами как для парентерального введения, так и для приема внутрь. Важным является наличие детских лекарственных форм в виде суспензий (в 5 мл 125 мг и в 5 мл 250 мг) для различных возрастных групп. Прием кларитромицина не связан с приемом пищи. Исследована безопасность и эффективность антибактериального препарата у детей с 6 мес. Суточная доза кларитромицина у детей 7,5 мг/кг 2 раза в сут. Длительность курса лечения в среднем составляет 7–14 дней.

Кларитромицин включен в стандарты медицинской помощи больным пневмонией и острым бронхитом (приказ № 263 от 23.11.2004 г. и приказ № 108 от 12.02.2007 г.) и рекомендован Российским респираторным обществом [9, 10] в качестве препарата выбора при нетяжелой внебольничной пневмонии и при подозрении на атипичную этиологию бронхолегочного заболевания у детей и взрослых.

Таким образом, кларитромицин занимает одно из лидирующих мест среди антибактериальных препаратов при лечении острых, рецидивирующих бронхитов у детей, а также при внебольничных пневмониях, и может быть широко использован в педиатрической практике с учетом этиологического спектра заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в РФ за 2006 год // Детские инфекции. — 2007; 6 (1): 3–17.
2. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. 2006.
3. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. — М.: Российское респираторное общество, 2009. — 18 с.
4. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). — М., 2006. — 254 с.
5. Таточенко В. К., Волков И. К., Рачинский С. В. и соавт. Бронхиты у детей: Пособие для врачей. — М., 2004. — 96 с.
6. Середа Е. В., Катосова Л. К. Этиология и инновационные подходы в лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных болезней у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2011; 10 (3): 124–130.
7. Самсыгина Г. А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош, 2009. — 279 с.
8. Заболеваемость населения России в 2000–2009 гг. Статистические материалы МЗСР РФ.
9. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. — М., 2011. — 64 с.
10. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. — М., 2010. — 106 с.
11. Таточенко В. К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) / под ред. А. А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 28 с.
12. McIntosh K. Community — acquired pneumonia in children // N. Engl J. Med. — 2002; 346 (6): 429–437.
13. Don M., Canciani M., Korppi M. Community — acquired pneumonia in children: What's old? What's new? // Acta Paediatr. — 2010; 22.
14. Jenkins S. G., Brown S. D., Farrel D. J. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA:

- update from PROTEKT US Years 1–4 // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. — 2008; 11: 7–11.
15. Trallero P. E., Yerrero M. J. E. Mazon A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007) // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008; 54: 2953–2959.
16. Inoue M., Farrel D. J., Kaneko K. et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1–5 (1999–2004) // Microb. Drug. Resist. — 2008; 14: 109–117.
17. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И. и соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010; 12 (4): 329–341.
18. Дворецкий Л. И. Место макролидов в лечении обострений хронического бронхита. Клиническая фармакология // Consilium medicum. — 2004; 6 (10): 774–779.
19. Середа Е. В., Катосова Л. К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей // Русский медицинский журнал. — 2001; 16 (17): 706–709.
20. Таточенко В. К., Середа Е. В., Федоров А. М. и соавт. Антибиотикотерапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2000; 45 (5): 33–40.
21. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002. — 436 с.
22. Лукьянов С. В. Макролиды в терапии инфекций дыхательной системы. Клиническая фармакология // Consilium medicum. — 2004; 6 (10): 769–773.
23. Белоусов Ю. В., Шатунов С. М. Антибактериальная химиотерапия. — М.: Ремедиум, 2001.
24. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2004. — 874 с.
25. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // Chest. — 2004; 125: 41–51.
26. Gotfried M. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD // Chest. — 2004; 125: 52–61.
27. Таточенко В. К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. — М., 2008. — С. 40.