

## Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов

Синопальников А.И.<sup>1</sup>, Рачина С.А.<sup>2</sup>, Захаренков И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>3</sup> Брянская городская больница №1, Брянск, Россия

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников  
Эл. почта: aisyn@list.ru

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, макролиды, иммуномодулирующие эффекты.

В данной статье представлены механизм действия и спектр активности макролидных антибиотиков, а также известные механизмы приобретенной резистентности к ним основных возбудителей внебольничной пневмонии, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Подробно описаны установленные в экспериментальных и клинических исследованиях неантимикробные (противовоспалительные, иммуномодулирующие) эффекты макролидов. Приведены результаты клинических исследований и современные клинические рекомендации, определяющие потенциальные преимущества и место макролидов в антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых.

Review

## Potential for the use of macrolides in the antimicrobial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults

Sinopalnikov A.I.<sup>1</sup>, Ratchina S.A.<sup>2</sup>, Zakharenkov I.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Bryansk City Hospital #1, Bryansk, Russia

Contacts:

Alexander I. Sinopalnikov  
E-mail: aisyn@list.ru

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, macrolides, immunomodulatory effects.

This paper presents mechanism of action and antimicrobial spectrum of macrolides as well as the known acquired resistance mechanisms in the common pathogens causing community-acquired pneumonia, such as *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Non-antimicrobial (anti-inflammatory and immunomodulatory) effects of macrolides that have been found in experimental and clinical studies are described in detail. Results of clinical studies and current practice guidelines which determine potential benefits and a role of macrolides in the antibacterial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults are reviewed.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из серьезных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью, значительным вкладом в структуру основных причин смерти и затратами на лечение [1–5].

Наибольшие сложности связаны с выбором оптимальной стратегии лечения пациентов с тяжелой ВП (ТВП). Несмотря на небольшую долю в общей структуре (около 10% среди госпитализированных больных), ТВП отличается быстрым прогрессированием симптомов, высокой летальностью и частыми клиническими неудачами даже при своевременном обращении за медицинской помощью [6–8].

Причины тяжелого течения заболевания разнообразны и могут быть связаны как с возбудителями ВП, так и с индивидуальными особенностями пациента (хронические сопутствующие заболевания, генетические обусловленные дефекты со стороны иммунной системы,

препятствующие элиминации возбудителя и др.) [7, 9, 10]. Нарушение работы иммунной системы, наблюдающееся у ряда пациентов с ТВП, также усиливает легочное повреждение, что наряду с системными эффектами, связанными с повышением проницаемости сосудов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и нарушением микроциркуляции ухудшает прогноз [11].

Ключевое значение в современных клинических рекомендациях при лечении ТВП отводится антибактериальной терапии (АБТ), адекватной респираторной поддержке, выявлению и лечению декомпенсации сопутствующих заболеваний, профилактике осложнений и использованию по отдельным показаниям системных глюкокортикостероидов (ГКС) [12–15].

В основе стартовой эмпирической АБТ лежит использование комбинаций антибиотиков (АБ), активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей ТВП, к которым относятся *Streptococcus*

*pneumoniae*, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* [12, 13].

Выбор конкретной комбинации определяется наличием факторов риска инфицирования редкими возбудителями, например *Pseudomonas aeruginosa*, а также индивидуальными особенностями пациентов, включая эпидемиологический анамнез, предшествующую терапию, индивидуальную непереносимость и риск лекарственных взаимодействий [6]. Так, для стартовой АБТ ТВП без дополнительных факторов риска рекомендуется комбинация бета-лактаминового АБ с высокой активностью против пневмококка с макролидами (стратегия выбора) или респираторными фторхинолонами (альтернативный режим) [12, 13]. При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* назначается комбинация АБ с высокой активностью в отношении как пневмококка, так и синегнойной палочки в сочетании с макролидами или фторхинолонами, которые активны против *Legionella* spp. [12, 13].

Следует отметить, что включение макролидов в состав комбинированной АБТ ТВП обусловлено не только наличием у препаратов активности против пневмококка и «атипичных» бактериальных возбудителей, но и дополнительных неантимикробных свойств, включая иммуномодулирующее действие [16, 17]. Обзору фармакодинамических эффектов макролидов, а также исследований эффективности этого класса АБ при ТВП посвящена данная статья.

### Фармакодинамика макролидов

**Механизм действия и спектр активности.** Механизм действия макролидов связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов. В результате обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом ингибируются реакции транслокации и транспептидации, что сопровождается торможением формирования и наращивания пептидной цепи. В зависимости от числа атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце макролиды подразделяются на 14-членные (klarитромицин, рокситромицин, эритромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) [18]. Различия химической структуры определяют некоторые особенности спектра активности, фармакокинетики, профиля переносимости, лекарственных взаимодействий, наличие и выраженность неантимикробных эффектов макролидов [16, 18].

Основное клиническое значение при ВП имеет активность макролидов в отношении *S. pneumoniae* и «атипичных» микроорганизмов, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila* [12]. Макролиды отличаются низкой природной активностью в отношении Enterobacteriales; *Pseudomonas* spp. обладают природной устойчивостью к представителям данного класса. В отношении *H. influenzae* наибольшую активность *in vitro* демонстрирует азитромицин, действие klarитромицина на *H. influenzae* обусловлено образованием активного метаболита – 14-гидроксикаларитромицина [18].

При применении в терапевтических концентрациях макролиды, как правило, оказывают бактериостатичес-

кое действие, но в высоких концентрациях и при низкой микробной плотности в отношении ряда микроорганизмов, в том числе *S. pneumoniae*, способны действовать бактерицидно; в отношении грамположительных кокков макролиды проявляют постантибиотический эффект [16, 19].

**Механизмы резистентности.** Приобретенная резистентность к макролидам обусловлена несколькими механизмами:

- модификация мишени действия (метилирование рибосом, мутации в рРНК, рибосомальных белках);
- активное выведение (эффлюкс) АБ из микробной клетки;
- ферментативная инактивация.

Наиболее значимой проблемой при ВП является появление и распространение макролидорезистентных изолятов *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Самый известный механизм устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам – метилирование рибосом – обусловлен наличием *erm* (erythromycin ribosome methylase) генов, ответственных за синтез белков-метилаз Erm, которые вызывают деметилирование аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, в результате чего нарушается связывание макролидов с мишенью действия [20, 21]. Поскольку мишени для макролидов, линкозамидов и стрептограмина В частично перекрываются, метилирование приводит к формированию перекрестной устойчивости к указанным АБ (MLS<sub>B</sub> фенотип резистентности). Данный механизм, как правило, обуславливает высокий уровень резистентности к макролидам со значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) эритромицина >32 мкг/мл [20].

Второй механизм резистентности *S. pneumoniae* к макролидам заключается в активном выведении (эффлюксе) АБ из бактериальной клетки. В эффлюксе у пневмококков участвует протонная помпа, кодируемая несколькими вариантами гена *mef* (macrolide efflux) [20, 21]. Существенно, что при этом выводятся только 14- и 15-членные макролиды, чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется (M-фенотип). Для данного типа резистентности характерны относительно невысокие значения МПК эритромицина (4–32 мг/л). Мутации в рРНК и рибосомальных белках являются редкими и менее изученными механизмами приобретенной резистентности *S. pneumoniae* к макролидам [21].

Распространенность устойчивых к макролидам пневмококков существенно варьирует в разных регионах. В одном из недавних многоцентровых эпидемиологических исследований среди 1736 изолятов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов с ВП в странах Европы, Азии и Латинской Америки, 32,8% являлись устойчивыми к азитромицину [22]. Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам и линкозамидам, по данным российского исследования ПеГАС V, находится в пределах 14,1–31,0%; значительная доля макролидорезистентных пневмококков демонстрирует устойчивость к клиндамицину, что может свидетельствовать о распространении в России MLS<sub>B</sub> фенотипа резистентности [23].

Ведущим механизмом устойчивости *M. pneumoniae*

к макролидам является наличие мутаций в генах пептидилтрансферазной петли V домена 23S рРНК, приводящее к конформационным изменениям и снижению аффинности препаратов [24]. Снижение чувствительности *M. pneumoniae* к макролидам продемонстрировано для таких замен в 23S рРНК, как А2063G, А2063С, А2064G и С2617G [25, 26]. Изоляты с мутациями в позиции А2063С характеризуются более высокими значениями МПК для 14-членных макролидов в сравнении с азитромицином; профиль А2063/2064G отличает высокий уровень резистентности к данному классу АБ (МПК 64–256 мг/л для разных представителей макролидов); для замены С2617G, напротив, характерны невысокие значения МПК как 14-, так и 15-членных макролидов [25, 26]. Изоляты с мутациями в позициях 2063 и 2064 являются также устойчивыми к линкозамидам и стрептограмину В (MLS<sub>B</sub> фенотип).

Публикации свидетельствуют о росте частоты резистентности к макролидам в различных странах мира среди клинических изолятов *M. pneumoniae* как при спорадической заболеваемости, так и во время вспышек микоплазменной инфекции [27]. Подобные изоляты выявлены и в РФ [28].

**Неантимикробные эффекты макролидов.** Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о наличии у данного класса АБ противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, которые проявляются независимо от их антимикробной активности и более выражены у представителей 14- и 15-членных макролидов [29–31]. Иммуномодулирующие свойства макролидов были описаны практически сразу после их открытия, а в 1970-х гг. появились первые публикации о клиническом применении, основанном на их неантимикробных эффектах [32]. Неантимикробные эффекты макролидов чрезвычайно разнообразны (Рисунок 1).

Макролиды оказывают влияние на такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз [29–31, 33]. Под их влиянием происходит инги-

бирование окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных окисляющих соединений, в первую очередь NO, способных повредить собственные ткани.

Взаимодействуя с различными клетками иммунной системы (нейтрофилами, моноцитами, макрофагами), макролиды ингибируют синтез и/или секрецию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов [29–31, 33, 34]. В исследовании Demartini G. и соавт. у пациентов с ВП кларитромицин статистически значимо снижал концентрацию ИЛ-6 и повышал уровень ИНФ-γ, ИЛ-10 в плазме крови на 3-й и 7-й день лечения по сравнению с исходным уровнем [34].

В недавний систематический обзор Zimmermann P. и соавт. включались оригинальные клинические исследования по изучению влияния четырех макролидов (азитромицин, кларитромицин, эритромицин и рокситромицин) на различные иммунологические маркеры у пациентов (преимущественно с бронхолегочными заболеваниями) и здоровых добровольцев [35]. Наиболее часто регистрируемыми изменениями на фоне применения макролидов являлись: уменьшение в различных биологических жидкостях концентрации ИЛ-8, количества нейтрофилов, ФНО-α, нейтрофильной эластазы, ИЛ-1β, эозинофильного катионного белка, ИЛ-8, матриксной металлопротеиназы 9. Препараты оказывали более выраженное влияние на функции нейтрофилов по сравнению с эозинофилами и в большей степени подавляли продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа [35].

Молекулярный механизм иммуномодулирующего действия макролидов, вероятно, обусловлен торможением активации ядерного фактора κВ (NFκB), регулирующего транскрипцию генов, кодирующих многие провоспалительные медиаторы; ингибированием образования межклеточных молекул адгезии 1-го типа и экспрессии генов, кодирующих индуцибельную NO синтазу [31].



**Рисунок 1.** Неантимикробные эффекты макролидов [56]

NF-κB – ядерный фактор κB; ИЛ-8 – интерлейкин-8; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; NO – оксид азота.

Таблица 1. Клинические рекомендации по АБТ ТВП у взрослых [12–15]

Рекомендации РРО/ МАКМАХ, 2014 г., изм. 2019 г.	Рекомендации ШОИБ, 2017 г.	Рекомендации ЮАТО/ ЮАФИБ, 2017 г.
Нет факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> и аспирации: • ЦС, ИЗП, эртапенем + макролид или • цефотаксим, цефтриаксон + респираторный фторхинолон	CRB 3–4 балла: • цефотаксим + макролид или • бензилпенициллин + фторхинолон (левофлоксацин/моксифлоксацин)	Препараты выбора: • амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, ЦС III поколения + макролид/азалид
Факторы риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> *: • пиперациллин/тазобактам, АКП, + цiproфлоксацин/ левофлоксацин или • пиперациллин/тазобактам, АКП + макролид, респираторный фторхинолон +/- АГ II–III	CRB 3–4 балла + серьезные сопутствующие заболевания легких: • пиперациллин/тазобактам + макролид или • пиперациллин/тазобактам + фторхинолон (левофлоксацин/моксифлоксацин)	Альтернатива: • моксифлоксацин/левофлоксацин + амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, ЦС III поколения
Подтвержденная/предполагаемая аспирация: • ИЗП, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, АКП или • цефтриаксон, цефотаксим + клиндамицин/метронидазол	CRB 3–4 балла + аллергические реакции 1-го типа на пенициллин: • клиндамицин + фторхинолон (левофлоксацин/моксифлоксацин)	

\* Длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, бронхоэктазы, недавний прием системных АБ. РРО – Российское респираторное общество; МАКМАХ – Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; ШОИБ – Шведское общество инфекционных болезней; ЮАТО – Торакальное общество Южной Африки; ЮАФИБ – Федерация обществ по инфекционным болезням Южной Африки; ЦС – цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин); ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.); АКП – антисинегнойные карбапенемы (меропенем, имипенем); АГ II–III – аминогликозиды II–III поколения (амикацин, гентамицин, тобрамицин).

Среди других неантимикробных эффектов макролидов можно отметить благоприятное влияние на клиренс бронхиального секрета за счет снижения его вязкости и эластичности [36, 37].

Важным свойством макролидных АБ также является способность тормозить экспрессию факторов вирулентности некоторых бактерий и таким образом препятствовать адгезии микроорганизмов к поверхности клеток макроорганизма, нарушать их взаимодействие в рамках бактериального кворума [38–41]. В исследовании Wozniak D. и соавт. показана способность субингибирующих концентраций кларитромицина оказывать влияние на такие факторы вирулентности *P. aeruginosa*, как подвижность и формирование биопленок [40]. Anderson R. и соавт. выявили дозозависимое ингибирующее влияние кларитромицина на продукцию пневмолизина *S. pneumoniae*, при этом значимое влияние выявлено как в отношении чувствительных, так и резистентных к макролидам изолятов [41].

### Клиническое применение макролидов при ТВП

Макролиды относятся к одной из наиболее часто используемых групп АБ при ВП. В исследовании Maggie T. и соавт. в стационарах Канады более 70% пациентов получали макролиды (как правило, в комбинации с бета-лактамами АБ) [42]. При анализе практики лечения больных ТВП в российских многопрофильных стационарах комбинация бета-лактаминового АБ (амоксициллин/клавуланат или цефотаксим) с макролидом являлась наиболее часто назначаемым режимом терапии [43].

Определенную озабоченность вызывает распространение в мире и России устойчивых к макролидам изолятов *S. pneumoniae*, что может быть причиной клинических неудач при ВП, особенно протекающей с бактериемией, при назначении макролидов в виде монотерапии [44]. Риск инфицирования макролидорезистентными *S. pneumoniae* выше у пожилых пациентов, при применении данной группы АБ в ближайшие 3 месяца, недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, в случае ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами [12, 13]. Однако востребованность данного класса АБ при ТВП обусловлена не только их спектром активности, но и благоприятными фармакокинетическими характеристиками (высокие концентрации в мокроте и легочной ткани), хорошей переносимостью, длительным опытом клинического применения и описанными выше дополнительными неантимикробными эффектами [17, 29].

В большинстве современных клинических рекомендаций стартовая АБТ ТВП предполагает назначение комбинации двух и более препаратов, при этом одно из ключевых мест в терапии занимают макролидные АБ (Таблица 1).

Стартовая комбинированная АБТ, по данным многочисленных исследований, характеризуется лучшим прогнозом у взрослых с ТВП, особенно при наличии жизнеугрожающих осложнений [45–51]. Так, в исследовании Rodríguez A. и соавт., включавшем 529 пациентов с ВП, госпитализированных в ОРИТ, комбинированная АБТ в сравнении с монотерапией не влияла на прогноз в общей популяции, но достоверно снижала 28-дневную летальность среди больных ТВП и септическим шоком

**Таблица 2.** Потенциальные преимущества и ограничения макролидов при ТВП у взрослых

Преимущества	Ограничения
<p>Высокая природная активность против <i>S. pneumoniae</i> и «атипичных» бактериальных возбудителей, в т.ч. <i>L. pneumophila</i></p> <p>Высокие концентрации в мокроте, легочной ткани (в т.ч. внутриклеточные)</p> <p>Хорошая переносимость</p> <p>Длительный опыт клинического применения</p> <p>Неантимикробные эффекты, подтвержденные <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (14- и 15-членные макролиды)</p> <p>Благоприятное влияние на прогноз, превосходящее другие режимы АБТ*</p>	<p>Растущая резистентность <i>S. pneumoniae</i></p> <p>Невысокая активность против <i>H. influenzae</i>, отсутствие активности против энтеробактерий и <i>P. aeruginosa</i></p> <p>Невысокие концентрации в сыворотке крови, риск «прорывных» бактериемий при монотерапии</p> <p>Возможные лекарственные взаимодействия (14-членные макролиды)</p> <p>Беременность (klarитромицин, рокситромицин, мидекамицин)</p>

\* По данным нерандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализов.

[45]. Существенное снижение летальности при использовании комбинированной АБТ отмечено при пневмококковой ТВП, особенно протекающей с бактериемией [46–50]. В одном из недавних исследований аналогичные данные были получены у пациентов с ТВП, вызванной другими возбудителями [51].

Отдельные исследования свидетельствуют о потенциальных преимуществах содержащих макролиды режимов комбинированной АБТ ТВП перед другими классами АБ, включая фторхинолоны [52–54]. В систематическом обзоре и метаанализе 28 проспективных исследований, включавших почти 10000 пациентов с ТВП, режимы АБТ с макролидами ассоциировались с достоверным снижением (18% – относительное и 3% – абсолютное) летальности в сравнении с другими классами АБ и их комбинациями [52].

Martin-Loeches I. и соавт. в проспективном наблюдательном исследовании, включавшем 218 интубированных пациентов с ТВП, выявили снижение летальности в группе пациентов, получавшей макролиды, в сравнении с фторхинолонами (относительный риск 0,48; 95% ДИ 0,23–0,97); данное преимущество сохранялось в субпопуляции больных ТВП, осложненной тяжелым сепсисом и септическим шоком (относительный риск 0,44; 95% ДИ 0,20–0,95) [53].

Существенно, что улучшение прогноза в случае назначения макролидов при ТВП и сепсисе (ретроспективное когортное исследование) наблюдалось и в случае выявления устойчивых к макролидам возбудителей, что подчеркивает потенциальный вклад в суммарный эффект макролидов их неантимикробных эффектов [54].

Еще один систематический обзор с метаанализом Lee J. и соавт., включавший 8 исследований и в общей сложности 3873 пациента с ТВП, продемонстрировал преимущества комбинации бета-лактама + макролид перед режимом бета-лактама + фторхинолон с точки зрения исходов и длительности пребывания в стационаре [55]. Летальность в группе бета-лактама + макролид составила 19,4% в сравнении с 26,8% для комбинации бета-лактама + фторхинолон (относительный риск 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94;  $p = 0,02$ ). Режимы АБТ, включавшие макролид, приводили к сокращению длительности госпитализации в среднем на 3,05 дней (95% ДИ от 6,01 до -0,09;  $p = 0,04$ ). Различий в длительности пре-

бывания в ОРИТ между группами (комбинация бета-лактама + макролид vs бета-лактама + фторхинолон) выявлено не было.

Следует отметить, что рекомендации по выбору режимов АБТ при ТВП по-прежнему имеют ограниченную доказательную базу и основаны преимущественно на проспективных наблюдательных исследованиях или исследованиях типа «случай-контроль». Для подтверждения их потенциальных преимуществ при ТВП, безусловно, необходимы сравнительные рандомизированные клинические исследования.

При выборе конкретного режима терапии ТВП важно также учитывать индивидуальные факторы риска, в том числе сопутствующие заболевания (печени, почек, сердечно-сосудистой системы и др.) и фармакотерапию (антиаритмические препараты, ГКС, статины, антагонисты кальция, антикоагулянты, цитостатики и др.), которые определяют частоту возникновения тех или иных нежелательных лекарственных реакций и риск лекарственных взаимодействий.

Существуют и другие области применения макролидов при ТВП. Макролиды используются при лечении легионеллезной пневмонии, а также остаются ведущим классом АБ при этиотропной терапии ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [12, 13].

Потенциальные преимущества и ограничения применения макролидов при ТВП представлены в Таблице 2.

## Заключение

ТВП у взрослых остается серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, что обусловлено высокой летальностью, большими затратами на лечение и частыми клиническими неудачами. Макролиды относятся к числу часто назначаемых АБ при ВП и в современных клинических рекомендациях рассматриваются как один из обязательных компонентов комбинированной АБТ. Ряд исследований продемонстрировал благоприятное влияние режимов АБТ, включавших макролиды, на прогноз при ТВП, что может быть обусловлено наличием у препаратов помимо антимикробной активности дополнительных эффектов (иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, улучшение мукоцилиарного клиренса).

## Литература

- Infectious morbidity in the Russian Federation. Available at: [www.gospotrebnadzor.ru](http://www.gospotrebnadzor.ru). Russian. (Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Доступно на сайте: [www.gospotrebnadzor.ru](http://www.gospotrebnadzor.ru).)
- The top 10 causes of death: 2018 update. World Health Organization. Available at: [www.who.int](http://www.who.int).
- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., Arnold F.W., Kelley R., Mattingly W.A., et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806-1812. DOI: 10.1093/cid/cix647
- File T.M. Jr., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130-141.
- Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-79.
- Sinopalnikov A.I., Fesenko O.V. Community-acquired pneumonia in adults. In: *Respiratory Medicine*. 2 ed., Revised and supplemented. Ed. A.G. Chuchalin, M.: GEOTAR-Media. 2017. Vol. 2, pp. 29-67. Russian. (Синопальников А.И., Фесенко О.В. Внебольничная пневмония у взрослых. В кн.: Респираторная медицина. 2 изд., переработанное и дополненное. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. Т. 2, С. 29-67.)
- Sligl W.I., Marrie T.J. Severe community acquired pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29:563-601. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.009
- Hoogewerf M., Oosterheert J.J., Hak E., Hoepelman I.M., Bonten M.J. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(11):1097-1104. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x
- Quah J., Jiang B., Tan P.C., Siau C., Tan T.Y. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):451. DOI: 10.1186/s12879-018-3366-4
- Liapikou A., Rosales-Mayor E., Torres A. The management of severe community acquired pneumonia in the intensive care unit. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(3):293-303. DOI: 10.1586/17476348.2014.896202
- Müller-Redetzky H., Lienau J., Suttrop N., Witzernath M. Therapeutic strategies in pneumonia: going beyond antibiotics. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):516-524. DOI: 10.1183/16000617.0034-2015
- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pul'monologija*. 2014;14(4):13-48. Russian. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014;14(4):13-48.)
- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al. Project: Clinical Guidelines "Community-acquired Pneumonia in Adults," 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Russian. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Проект клинических рекомендаций "Внебольничная пневмония у взрослых", 2018. Доступен на сайте: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.)
- Boyles T.H., Brink A., Calligaro G.L., Cohen C., Dheda K., Maartens G., et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1469-1502. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.31
- Athlin S., Lidman C., Lundqvist A., Naucler P., Nilsson A.C., Spindler C., et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(4):247-272. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316
- Sivapalasingam S., Steigbigel N.H. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, editors. *Principles & Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, 6th ed., 2004, p. 396-417.
- Garnacho-Montero J., Barrero-García I., Gómez-Prieto M.G., Martín-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(9):667-677. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403
- Rachina S.A., Sudilovskaya N.N. Clinical pharmacology of macrolides. In: *A Practical Guide to Anti-Infectious Chemotherapy*. Ed. L.S. Stratchounsky, S.N. Kozlov, Yu.B. Belousov. Smolensk: IACMAC, 2007. P. 101-106. Russian. (Рачина С.А., Судиловская Н.Н. Клиническая фармакология макролидов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Стречунского, С.Н. Козлова, Ю.Б. Белоусова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 101-106.)
- Kozlov S.N., Kozlov R.S. Contemporary Antimicrobial Chemotherapy: A Guide for Physicians. 3<sup>rd</sup> ed., Revised and supplemented. M.: MIA LLC, 2017. 400 p. Russian. (Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3 изд., перераб. и доп. М.: ООО "МИА", 2017. 400 с.)
- Edelstein P.H. Pneumococcal resistance to macrolides, lincosamides, ketolides, and streptogramin B agents: molecular mechanisms and resistance phenotypes. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 4):S322-327. DOI: 10.1086/382687
- Cornick J.E., Bentley S.D. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes Infect*. 2012;14(7-8):573-583. DOI: 10.1016/j.micinf.2012.01.012
- Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M., Carvalhaes C.G., Mendes R.E. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis*. 2018;77:82-86. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.004
- Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)
- Averbuch D., Hidalgo-Grass C., Moses A., Engelhard D., Nir-Paz R. Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Israel, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1079-1082. DOI: 10.3201/eid1706.101558
- Edelstein I.A., Edelstein M.V., Romanov A.V., Zaitsev A.A., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., et al. Four cases of resistance mutations in 23S rRNA gene in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from the hospitalized military personnel. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(3):248-253. Russian. (Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Романов А.В., Зайцев А.А., Раковская И.В., Бархатова О.И. и соавт. Четыре случая выявления мутаций устойчивости в гене 23S рPHK *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных от военнослужащих с пневмонией, находящихся на лечении в военном госпитале. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(3):248-253.)
- 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
- Waites K.B., Xiao L., Liu Y., Balish M.F., Atkinson T.P. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):747-809. DOI: 10.1128/CMR.00114-16
- Edelstein I., Romanov A., Edelstein M., Otvagina M.I., Kozlov R.S. Development and application of real-time PCR assay for detection

- of mutations associated with macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* directly in clinical specimens. Proceedings of 27<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria. April 22-25, 2017. P#1604.
29. 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.* 2012;68(5):479-503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x
  30. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother.* 2001;13:3-8. DOI: 10.1179/joc.2001.13.1.3
  31. Tamaaki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest.* 2004;125:41S-51S. DOI: 10.1378/chest.125.2\_suppl.41s
  32. Plewig G., Schopf E. Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: an *in vivo* study. *J Invest Dermatol.* 1975;65(6):532-536. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12610281
  33. Woo P.C., Lau S.K., Yuen K.-Y. Macrolides as immunomodulatory agents. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2002;1:131-141. DOI: 10.2174/1568014023355944
  34. Demartini G., Esposti D., Marthyn P., Lapidari A., Frascini F., Scaglione F. Effect of multiple doses of clarithromycin and amoxicillin on IL-6, IFN $\gamma$  and IL-10 plasma levels in patients with community acquired pneumonia. *J Chemother.* 2004;16:82-85. DOI: 10.1179/joc.2004.16.1.82
  35. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides – A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol.* 2018; 9:302. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00302.
  36. Tamaaki J., Takeyama K., Tagaya E., Konno K. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1688-1690. DOI: 10.1128/aac.39.8.1688
  37. Tagaya E., Tamaaki J., Kondo M., Nagai A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest.* 2002;122:213-218. DOI: 10.1378/chest.122.1.213
  38. Molinari G., Guzman C.A., Virse A., Schito G.C. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31:681-688. DOI: 10.1093/jac/31.5.681
  39. KawamuraSato K., Inuma Y., Hasegawa T., Yamashino T., Ohta M. Postantibiotic suppression effect of macrolides on the expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *J Infect Chemother.* 2001;7:51-54. DOI: 10.1007/s1015610070051
  40. Wozniak D.J., Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 2004;125:62S-69S. DOI: 10.1378/chest.125.2\_suppl.62s
  41. Anderson R., Steel H.C., Cockeran R., Smith A.M., von Gottberg A., de Gouveia L., et al. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:224-229. DOI: 10.1093/jac/dkl479
  42. Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., Wong C.J., Vandervoort M.K., Feagan B.G. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA.* 2000;283:749-755. DOI: 10.1001/jama.283.6.749
  43. Zaharenkov I.A., Ratchina S.A., Dekhnich N.N., et al. The practice of using antimicrobial agents in adults with severe community-acquired pneumonia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2019;21(Suppl. 1):28-29. Russian. (Захаренков И.А, Рачина С.А., Дехнич Н.Н. и со-авт. Практика применения антимикробных препаратов у взрослых с тяжелой внебольничной пневмонией. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(Приложение 1):28-29.)
  44. Lonks J.R., Garau J., Gomez L., Xercavins M., Ochoa de Echagüen A., Gareen I.F., et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2002;35:556-564. DOI: 10.1086/341978
  45. Rodríguez A., Mendia A., Sirvent J.M., Barcenilla F., de la Torre-Prados M.V., Solé-Violán J., et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med.* 2007;35:1493-1498. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266755.75844.05
  46. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161:1837-1842. DOI: 10.1001/archinte.161.15.1837
  47. Martínez J.A., Horcajada J.P., Almela M., Marco F., Soriano A., García E., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;36:389-395. DOI: 10.1086/367541
  48. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., Feldman C., Ortvist A., Rello J., et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteraemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:440-444. DOI: 10.1164/rccm.200311-1578OC
  49. Gattarello S., Borgatta B., Solé-Violán J., Vallés J., Vidaur L., Zaragoza R., et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest.* 2014;146:22-31. DOI: 10.1378/chest.13-1531
  50. De la Calle C., Ternavasio-de la Vega H.G., Morata L., Marco F., Cardozo C., García-Vidal C., et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *J Infection.* 2018;76:342-347. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.01.003
  51. Gattarello S., Lagunes L., Vidaur L., Solé-Violán J., Zaragoza R., Vallés J., et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care.* 2015;19:335. DOI: 10.1186/s13054-015-1051-1
  52. Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T., Tjosvold L., Marrie T.J., Majumdar S.R. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(2):420-432. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b
  53. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rodriguez A., Putensen C., Annane D, Garnacho-Montero J., et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):612-620. DOI: 10.1007/s00134-009-1730-y
  54. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Waterer G.W., Wunderink R.G., Coalson J.J., Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33(1):153-159. DOI: 10.1183/09031936.00054108
  55. Lee J.H., Kim H.J., Kim Y.H. Is  $\beta$ -Lactam Plus Macrolide More Effective than  $\beta$ -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):77-84. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.1.77
  56. O'Brien M.E., Restrepo M.I., Martin-Loeches I. Update on the combination effect of macrolide antibiotics in community-acquired pneumonia. *Respir Invest.* 2015;53(5):201-209. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.05.003