

Е.В. Середа, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Место азитромицина в комплексном лечении заболеваний органов дыхания у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН АНАЛИЗ РОЛИ АЗИТРОМИЦИНА (СУМАМЕД) В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО АЗИТРОМИЦИН ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИИ И ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА — ПРИ АТИПИЧНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ПНЕВМОНИИ, А ТАКЖЕ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АЗИТРОМИЦИНУ ОСНОВНЫХ ПНЕВМОТРОПНЫХ И АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ, УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ, НАЛИЧИЕ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОКРАЩЕНИЕ КРАТНОСТИ ПРИЕМА ДО 1 РАЗА В СУТКИ ПРИ КОРОТКИХ КУРСАХ, ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОТСУТСТВИЕ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ АНТИБИОТИК КАК ДОСТУПНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И СТАРШЕГО ВОЗРАСТА НЕ ТОЛЬКО В СТАЦИОНАРЕ, НО И В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АЗИТРОМИЦИН, ЛЕЧЕНИЕ, БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

105

Контактная информация:

Середа Елена Васильевна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения
наследственных и врожденных болезней
органов дыхания Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-93-31
Статья поступила 26.05.2007 г.,
принята к печати 28.01.2008 г.

Болезни органов дыхания занимают одно из первых мест в структуре причин детской заболеваемости и летальности. Совершенствование терапевтической тактики при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях остается одной из главных и далеко не решенных проблем. Антибиотикотерапия — важнейший компонент комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей. Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор представляют сложную для врача задачу. В настоящее время фармацевтическая промышленность располагает огромным арсеналом антибактериальных пероральных средств, которые широко применяются в детской практике в связи с наличием детских лекарственных форм (суспензий, сиропов, таблеток) с соответствующей дозировкой. Оценивая парентеральный и пероральный пути введения антибиотиков, в ряде случаев у детей следует отдать предпочтение последнему как наиболее щадящему, исключающему психотравмирующий эффект.

Особо подчеркнем значение новых пролонгированных форм антибиотиков, способствующих сокращению кратности их введения, которые обладают не только широким спектром действия, но и низкой токсичностью, что особенно важно для детей. Внимания заслуживает также внедрение в детскую практику ступенчатого метода лечения, сокращающего сроки парентерального введения антибиотиков до 1–3 дней. Он заключается в переходе на пероральный прием адекватного антибиотика при наметившемся положительном клиническом эффекте.

Y.V. Sereda, L.K. Katosova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Role of azithromycin in complex treatment of respiratory diseases in children

THE ARTICLE CONTAINS THE ANALYSIS OF THE ROLE OF AZITHROMYCIN (SUMAMED) IN TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN. IT IS NOTED THAT AZITHROMYCIN IS AN EFFICIENT ANTIBACTERIAL DRUG FOR TREATMENT OF EXTRAMURAL AND UNCOMPLICATED PNEUMONIA AND IS THE DRUG OF CHOICE FOR ATYPICAL MYCOPLASMAL AND CHLAMIDIA TRACHOMATIS PNEUMONIA, AS WELL AS FOR RELAPSES OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN. HIGH SENSITIVITY TO AZITHROMYCIN OF MAIN PNEUMOTROPIC AND ATYPICAL AGENTS, CONVENIENCE OF APPLICATION, PRESENCE OF CHILDREN'S PHARMACEUTICAL FORMS, REDUCTION OF ADMINISTRATION TO 1 TIME PER DAY IN CASE OF SHORT TREATMENT SCHEDULES, HIGH EFFICIENCY AND ABSENCE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS MAKE IT POSSIBLE TO RECOMMEND THIS ANTIBIOTIC AS AN AVAILABLE MEANS FOR TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN INFANTS AND SENIOR CHILDREN NOT ONLY AS IN-PATIENTS BUT AS OUTPATIENTS AS WELL.

KEY WORDS: CHILDREN, AZITHROMYCIN, TREATMENT, RESPIRATORY DISEASES.

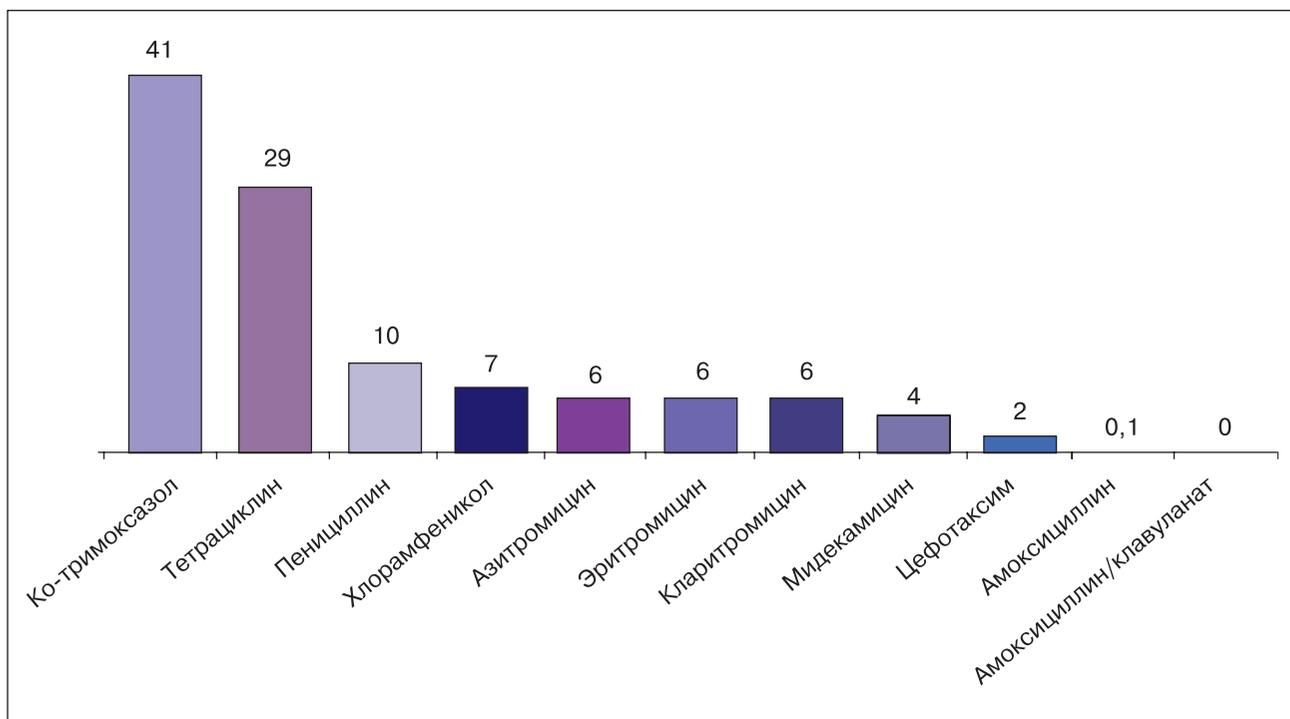
Использование антибиотиков внутрь, особенно пролонгированных форм, значительно уменьшает риск распространения инфекционных заболеваний, снижает нагрузку на медицинский персонал, сокращает число использованных шприцев и позволяет шире применять препараты не только в стационаре, но и в поликлинических условиях. Следует подчеркнуть, что оральная антибактериальная терапия как стартовое лечение оптимальна при легких и среднетяжелых формах заболевания, в том числе при неосложненной острой пневмонии и обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Этиологическая структура заболеваний органов дыхания у детей имеет свои особенности и зависит от формы, тяжести течения заболевания и возраста ребенка, что необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антибиотиков. Наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии, особенно осложненных ее форм, в первые месяцы жизни ребенка являются *Staphylococcus aureus* (58%). Значительно реже выделяются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (10–15%). В более старшем возрасте увеличивается роль *S. pneumoniae* (35–60% и более) [1].

Многолетний клинико-бактериологический мониторинг хронических бронхолегочных заболеваний у детей, проведенный в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, позволил установить, что микробный спектр в период обострения представлен в основном 2 пневмотропными микроорганизмами. Один из них — *H. influenzae* является доминирующей причиной инфекционного процесса (составляя 61–70%), часто (27%) в сочетании с пневмококком [4]. Пневмококк выделяется у 36% больных. Значительно реже причиной хронического воспаления являются *Moraxella catarrhalis* (4–10%), *Proteus mirabilis* (2%), *Klebsiella pneumoniae* (1%), *S. pyogenes* (1%), *S. aureus* (0,1%) [2].

В последние годы отмечается рост распространенности атипичных внутриклеточных микроорганизмов при заболеваниях органов дыхания у детей и взрослых: *Chlamyphila trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionela pneumoniae*. Атипичные возбудители пневмонии у детей в возрасте от 1 до 6 мес выявляются более чем в 10–20% случаев, чаще это *C. trachomatis*, реже — *M. hominis* [1–3]. *M. pneumoniae* определяется у 10–15% больных в возрасте от 1 года до 6 лет. В школьном возрасте (7–15 лет) частота атипичной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, еще выше (20–40%). Кроме того, у 7–24% детей этой возрастной группы причиной пневмонии является *C. pneumoniae*. Атипичные бактерии определяются также при рецидивирующем бронхите (15–20%) и при обострении хронических бронхолегочных заболеваний (хламидийная инфекция — 30–40%) у детей [1, 3, 4]. В свою очередь, частота атипичных микробов, вызывающих внебольничную пневмонию у взрослых, составляет 8–30%. При этом почти у каждого 2-го больного отмечается ассоциация пневмококковой и хламидийной или микоплазменной инфекций [5]. Данные, накопленные в разных странах, свидетельствуют о возрастающей роли устойчивых штаммов микроорганизмов (пневмококка, гемофильной палочки и *M. catarrhalis*) в развитии инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Однако при выборе адекватной антибиотикотерапии следует ориентироваться на результаты региональных исследований резистентности пневмотропных микроорганизмов, в частности, полученных в России. Проведенное в 1999–2005 гг. многоцентровое исследование антибиотикорезистентности (ПеГАС I и ПеГАС II) указывает на сохранение высокой чувствительности основных пневмотропных бактерий, в том числе и *S. pneumoniae*, к аминопеницилинам, макролидам и цефалоспорином при высокой их резистентности к котримоксазолу (41%) и тетрациклину (29%) (рис. 1) [6].

Рис. 1. Показатели антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* (по данным исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, 1999-2005 гг.)



Сумамед®
азитромицин

— **ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ
ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ**



ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

**Сумамед® в лечении внебольничных
инфекций респираторного тракта у детей**

 **PLIVA**

Компания в составе Барр Груп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.» 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел.: (495) 937-23-20; факс: (495) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

Регистрационные удостоверения: П № 015662/01 от 17.02.2006, П № 015662/02 от 17.02.2006,
П № 015662/03 от 10.03.2006, П № 015662/04 от 17.02.2006, П № 011923/01 от 22.09.2006.

H. influenzae также сохраняет высокую чувствительность к азитромицину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, левомицетину, аминогликозидам и цефалоспорином II–III поколения. Почти все штаммы *H. influenzae* обладают резистентностью к таким антибиотикам, как оксациллин (84%), олеандомицин (97%), линкомицин (100%), что подтверждает нецелесообразность их применения в этих случаях. Штаммы *M. catarrhalis* обладают резистентностью к пенициллину (70–80%), но сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, макролидам, азитромицину, цефалоспорином II и III поколения [2].

Приведенные выше данные по этиологии и чувствительности основных пневмотропных бактерий, а также распространенности атипичных внутриклеточных возбудителей инфекций при острых и хронических болезнях органов дыхания у детей обосновывают применение макролидов, одним из представителей которых является азитромицин (Сумамед, Плива, Хорватия).

По происхождению макролиды подразделяются на природные и полусинтетические. По химической структуре выделяют 14-, 15- и 16-членные макролиды — в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце (рис. 2). В детской практике более широкое применение нашли такие препараты, как азитромицин, мидекамицин, джозамицин.

Внедрение в лечебную практику новых макролидов позволило расширить возможности применения пероральных антибактериальных препаратов, что способствовало снижению необходимости в парентеральном введении антибиотиков. Кроме того, макролиды считаются одной из самых безопасных групп антибиотиков. Новые макролиды обладают лучшими, чем эритромицин, органолептическими и фармакокинетическими свойствами, большей биодоступностью, отличаются более длительным периодом полувыведения при лучшей переносимости. Это позволяет сократить число приемов препарата в сутки (мидекамицина и джозамицина — до 2–3 раз, азитромицина — до 1 раза) и повысить их терапевтическую эффективность.

Макролидные антибиотики являются препаратами выбора при атипичной пневмонии, вызванной внутриклеточными возбудителями (микоплазменной, хламидийной инфекциями), а также при внебольничной пневмонии, вызванной пневмококком и *M. catarrhalis*, особенно у детей с аллергическими проявлениями и по-

вышенной чувствительностью к пенициллиновым препаратам [3, 7, 8].

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия, отличающимся от других макролидов по структуре, фармакологическим свойствам, длительности периода полувыведения. В связи с уникальными свойствами он был выделен в новую группу антибиотиков — азалиды. Стабильность в кислой среде, целенаправленный транспорт в очаг инфекции, длительный период полувыведения обеспечивают его высокую эффективность при коротком курсе применения (3–5 дней) с кратностью введения 1 раз в сутки. Спектр действия этого пролонгированного антибиотика значительно шире, чем других макролидов.

Азитромицин выпускается в виде:

- суспензии 100 мг/5 мл со шприцем-дозатором;
- суспензии Форте 200 мг/5 мл;
- таблеток 125 мг;
- таблеток 250 мг;
- лиофилизата для приготовления раствора для инфузии.

При 5-дневном курсе лечения препарат дают в 1-й день в дозе 10 мг/кг в сутки, в следующие 4 дня — по 5 мг/кг в сутки; при 3-дневном курсе лечения — ежедневно по 10 мг/кг в сутки; при пульс-терапии — однократный прием 30 мг/кг в сутки.

Преимуществами азитромицина являются:

- оптимальные формы дозирования для детей раннего и старшего возраста;
- прием препарата 1 раз в сутки;
- удобные короткие курсы: 3 или 5 дней, пульс-терапия;
- возможность использования препарата при ступенчатой терапии.

Важна способность азитромицина максимально накапливаться в бронхиальном секрете и легочной ткани, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания [9–11].

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает бактериологической активностью в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, метициллинчувствительных штаммов *S. aureus*. К азитромицину чувствительны грамотрицательные бактерии *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoea*, а также *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.* и др. Азитромицин в отличие от других макролидов, применяемых в детской практике, является единственным пре-

Рис. 2. Классификация макролидных антибиотиков по химической структуре



Таблица. Чувствительность к различным антибиотикам основных пневмотропных возбудителей, выделенных у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями

Антибиотик	Чувствительные штаммы, %		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Эритромицин	95	31	95
Мидекамицин	93	16	96
Спирамицин	89	14	97
Рокситромицин	90	35	96
Джозамицин	96	–	93
Азитромицин	98	98	96

паратом, обладающим бактериологической активностью в отношении *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу (см. таблицу). Важной особенностью азитромицина является высокая бактерицидная активность в отношении атипичных внутриклеточных возбудителей [11].

Механизм антибактериального действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 5-0S субъединицей рибосомы. Биодоступность препарата составляет около 40%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5–3 ч. Большое значение имеет быстрое проникновение азитромицина в очаг воспаления с созданием высокой концентрации в тканях при внутриклеточной локализации. Благодаря этому уровень антибиотика в миндалинах, аденоидах, слизистой оболочке бронхов, альвеолярной жидкости значительно выше, чем в плазме крови, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания [9–11]. В отличие от других макролидов, азитромицин характеризуется длительным периодом полувыведения. У детей этот показатель достигает 32–55 ч, с медленным высвобождением антибиотика из тканей и медленным выведением, что позволяет применять его 1 раз в сутки [11, 12].

Достоинство азитромицина заключается в отсутствии взаимодействия с теофиллином и антигистаминными препаратами, что обосновывает его применение у детей с аллергическими болезнями, в том числе при бронхиальной астме в случае необходимости назначения антибиотиков.

Макролиды вместе с бактериологическим действием обладают и рядом иных, неантибактериальных свойств. Так, азитромицин:

- оказывает модулирующее влияние на процессы фагоцитоза, хемотаксиса и апоптоза нейтрофилов;
- подавляет окислительный «взрыв», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;
- ингибирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α ;
- усиливает секрецию противовоспалительных ИЛ;
- уменьшает гиперреактивность бронхов, снижает бронхоконстрикцию, обусловленную угнетением выработки ацетилхолина.

Азитромицин на раннем этапе воспаления подавляет продукцию ИЛ 8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты, что повышает способность клеток к фагоцитозу и антиинфекционной защите [13–15]. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые носят обратимый и дозозависимый характер [16]. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство и регулирует локализацию белков межклеточных контактов эпителия (клаудин-1, -4, адгезивная молекула-A), которые обеспечивают целостность эпителиальной ткани и являются ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важно отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия [16, 17].

Новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина могут иметь определенное значение при определении показаний для его применения при таких заболеваниях, как диффузный панбронхиолит, внебольничная пневмония, муковисцидоз [18–20]. Это позволяет расширить границы использования азитромицина как вспомогательного средства, обеспечивающего повышение неспецифической резистентности к инфекциям при лечении широкого спектра заболеваний.

Многочисленные клинические исследования эффективности азитромицина в педиатрической практике, проведенные в России при лечении детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, включая острую внебольничную пневмонию, показали достаточно высокую эффективность антибиотика (88–91%), в том числе при эмпирическом применении препарата. Переносимость его была хорошей [2–4, 9, 21]. В рандомизированных многоцентровых исследованиях показана высокая эффективность азитромицина при лечении внутрибольничной пневмонии у детей (91–98%), в ряде случаев превышающая эффективность β -лактамов (87%).

Изученные нами результаты применения азитромицина у детей с острой пневмонией и при обострении хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (хроническая пневмония, хронический бронхит) подтвердили высокую эффективность этого препарата. При острой пневмонии выздоровление отмечено в 94% случаев, снижение выраженности обострения или его ликвидация при хронической патологии — у 92% больных. Только у 4 (3%) пациентов наблюдались легкие нежелательные побочные реакции (диспепсические явления — у 3 пациентов и аллергическая сыпь — у 1 ребенка), не потребовавшие отмены препарата.

Основными показаниями для назначения азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей являются:

- атипичные воспалительные заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония) хламидийной и микоплазменной этиологии;
- внебольничная неосложненная пневмония легкого или среднетяжелого течения при установленной или вероятной этиологии (с учетом чувствительности возбудителя);
- обострения рецидивирующего бронхита и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (легкое или среднетяжелое течение);

- неэффективность β-лактамов антибиотиков;
- непереносимость препаратов пенициллинового ряда;
- наличие общего аллергологического анамнеза или аллергических заболеваний у ребенка;
- необходимость проведения антибактериальной терапии больным бронхиальной астмой.

Анализ литературы и собственных наблюдений позволяет заключить, что азитромицин является эффективным антибактериальным препаратом при лечении внебольничной неосложненной пневмонии и препаратом выбора — при атипичной микоплазменной и хламидийной пневмонии, а также при обострении хронических бронхолегочных заболеваний (легкое и среднетяжелое течение) у детей. Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмотропных и атипичных возбудителей, удобство применения, наличие детских лекарственных форм, сокращение кратности приема до 1 раза в сутки при коротких курсах, высокая эффективность и отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать этот антибиотик для широкого применения при легком и средне тяжелом течении заболеваний органов дыхания у детей раннего и старшего возраста как в стационаре, так и в поликлинических условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — Т. 45, № 5. — С. 33–40.
2. Середа Е.В., Катосова Л.К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 16–17. — С. 706–709.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — С. 302.
4. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А. и др. Этиологическое значение Chlamydia pneumoniae у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких // Вопр. совр. педиатр. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 47–50.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (Практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике) // Росс. мед. вестн. — 2006. — № 12. — С. 4–18.
6. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // КМАХ. — 2000. — № 2. — С. 74–81.
7. Кашimoto К. Место макролидов в педиатрической практике. Материалы Международной конференции «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». — М., 1999. — С. 52–55.
8. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — V. 24, № 5. — P. 438–444.
9. Onodera S., Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin. 3rd JCMAS. — Lisbon, 1996. — P. 414.
10. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. — М., 2000. — С. 191.
11. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons. — Wolters Kluwer Health Inc., 2005. — P. 14.
12. Ballou C., Amsden G. Azithromycin the first azalide antibiotic // Ann. Pharmacother. — 1992. — V. 26, № 10. — P. 1253–1261.
13. Woo P., Lau S., Yuen K. Macrolides as immunomodulatory agents // Curr. Med. Chem. — 2002. — № 1. — P. 131–141.
14. Amsden G. 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. — V. 55, № 1. — P. 10–21.
15. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма: фармакодинамика/иммуномодуляция // Клин. фармакол. и терап. — 2005. — № 5. — С. 20–23.
16. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G. et al. Novel Effects of Azithromycin on Tight Junction Proteins in Human Airway Epithelia // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2006. — V. 50, № 5. — P. 1805–1812.
17. Mullin J., Agostino N., Rendon-Huerta E. et al. Keynote review: epithelial and endothelial barriers in human disease // Drag. Discov. Today. — 2005. — V. 10, № 6. — P. 395–408.
18. Keicho N., Kuboh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy // Am. J. Respir. Med. — 2002. — V. 1, № 2. — P. 119–131.
19. Saiman L., Marshall B., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003. — V. 290, № 13. — P. 1749–1756.
20. Schultz M. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis // J. Antimicrob. Chemother. — 2004. — V. 54, № 1. — P. 21–28.
21. Жарикова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру? // Фарматека. — 2007. — № 17. — С. 31–37.

Из истории медицины

Вильгельм Гис (1831–1904) — известный швейцарский анатом, гистолог и эмбриолог. Был профессором Базельского (с 1857 г.) и Лейпцигского (с 1872 г.) университетов. Первые работы Гиса посвящены анатомии и гистологии роговицы, лим-

фатических желез, кожных покровов, а также краниологии. Вильгельм Гис предложил метод «реконструкции» строения зародышей путем изучения их на последовательных срезах, для чего ввел (1870) в практику эмбриологических исследований

микротом. Ему принадлежит идея «органобразующих участков» зародыша — участков, дающих начало отдельным органам. Гис объяснял изменения строения зародыша механическими причинами и пытался моделировать эти изменения.