

# Кларитромицин при внебольничной пневмонии у взрослых: фокус на противовоспалительную активность

А.И. Синопальников<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>✉2</sup>, И.С. Васильева<sup>2</sup>, Н.А. Пигусова<sup>3</sup>, О.Ю. Карпова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №8» ФМБА России, Обнинск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить клиническую эффективность, противовоспалительную и иммуномодулирующую активность кларитромицина у взрослых с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП).

**Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включались взрослые госпитализированные пациенты с верифицированной ТВП. Кларитромицин назначался в качестве компонента комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) с β-лактамым антибиотиком (АБ). Выбор β-лактамного АБ осуществлялся лечащим врачом в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рутинной практикой лечебного учреждения. Помимо оценки клинической эффективности регистрировалась динамика маркеров воспаления в сыворотке крови: С-реактивный белок, прокальцитонин (ПКТ), фактор некроза опухоли α, интерлейкины 1-бета (ИЛ-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). Общая продолжительность АБТ составила 7–14 дней.

**Результаты.** Включены 20 (13 мужчин и 7 женщин) пациентов с ТВП в возрасте от 18 до 84 лет. На фоне комбинированной АБТ β-лактамым АБ и кларитромицином отмечено значимое снижение уровня С-реактивного белка к 3–5-му дню терапии (с 74,6 до 14,1 мг/л). Повышение ПКТ наблюдалось у 1/2 больных, на фоне лечения уровень ПКТ значимо снижался. Аналогичная динамика была характерна для ИЛ-6: его содержание в сыворотке крови снизилось к моменту окончания АБТ в 6,8 раза по сравнению с исходным. Снижение уровня фактора некроза опухоли α до референсного значения наблюдалось у большинства пациентов уже в ранние сроки – к 3–5-му дню АБТ. У большинства пациентов отмечалась положительная динамика на фоне АБТ с разрешением дыхательной недостаточности и других осложнений ТВП. Почти у 1/2 больных в ранние сроки достигнуты критерии клинической стабильности, позволившие осуществить переход к пероральной АБТ.

**Заключение.** Результаты исследования согласуются с данными литературы, свидетельствующими о быстром снижении маркеров воспаления при назначении кларитромицина больным ТВП. Его результаты могут быть отправной точкой для выполнения сравнительных рандомизированных исследований с оценкой как клинических исходов, так и иммунологических показателей при использовании разных классов АБ для лечения ТВП.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, кларитромицин, С-реактивный белок, интерлейкин, прокальцитонин

**Для цитирования:** Синопальников А.И., Рачина С.А., Васильева И.С., Пигусова Н.А., Карпова О.Ю. Кларитромицин при внебольничной пневмонии у взрослых: фокус на противовоспалительную активность. Терапевтический архив. 2022;94(12):1394–1400.

DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202008

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

*Пневмония – ...надежный лоцман на пути человека к его смерти.  
(«Pneumonia... captain of the men of death»\*)  
Ульям Ослер (William Osler)*

## Введение

Выбор в качестве эпиграфа к статье о современной антибактериальной терапии (АБТ) тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) у взрослых философского и не лишнего

известного сарказма высказывания У. Ослера (W. Osler) отнюдь не случаен. Сказанное им в «доантибиотическую» эру не утратило, к сожалению, своей актуальности и сегодня, когда мы располагаем большим числом высокоэффективных

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рачина Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф. РАН, зав. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: rachina\_s\_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Синопальников Александр Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-1990-2042

**Васильева Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2654-1561

**Пигусова Нина Афанасьевна** – врач-пульмонолог отделения пульмонологии ФГБУЗ «КБ №8». ORCID: 0000-0003-1779-5623

**Карпова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2912-6793

✉ **Svetlana A. Rachina.** E-mail: rachina\_s\_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Alexander I. Sinopalnikov.** ORCID: 0000-0002-1990-2042

**Irina S. Vasilyeva.** ORCID: 0000-0003-2654-1561

**Nina A. Pigusova.** ORCID: 0000-0003-1779-5623

**Olga Yu. Karpova.** ORCID: 0000-0003-2912-6793

\*Osler W. The Principles and Practice of Medicine. 4th ed. New York: Appleton, 1901; p. 108.

## Clarithromycin for community-acquired pneumonia in adults: focus on anti-inflammatory properties

Alexander I. Sinopalnikov<sup>1</sup>, Svetlana A. Rachina<sup>2</sup>, Irina S. Vasilyeva<sup>2</sup>, Nina A. Pigusova<sup>3</sup>, Olga Yu. Karpova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Clinical Hospital №8, Obninsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate clinical efficacy, anti-inflammatory and immunomodulatory activity of clarithromycin in adults with severe community-acquired pneumonia (sCAP).

**Materials and methods.** A prospective observational study recruited adult hospitalized patients with verified sCAP. Clarithromycin was prescribed as a component of combination antibiotic therapy (ABT) with a  $\beta$ -lactam antibiotic (AB). The choice of  $\beta$ -lactam AB was carried out by the attending physician in accordance with national clinical guidelines and routine practice of the medical institution. Along with assessment clinical efficacy, the dynamics of inflammatory markers in blood serum was recorded: C-reactive protein, procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukins 1-beta (IL-1) and interleukin 6 (IL-6). The total duration of ABT was 7–14 days.

**Results.** Altogether 20 patients (13 males, 7 females) aged from 18 to 84 years old were enrolled. As a result of the use of combined ABT with  $\beta$ -lactam AB and clarithromycin, a significant decrease in the level of C-reactive protein was noted by the 3–5th day of therapy (from 74.6 to 14.1 mg/l). An increase in serum PCT was observed in half of the patients; during treatment, the level of PCT significantly decreased. Similar dynamics was detected for IL-6 – its content in the blood serum decreased by the time of the end of ABT by 6.8 times compared with the baseline. A decrease in the level of tumor necrosis factor  $\alpha$  to the reference value was observed in most patients already in the early stages – by 3–5 days of ABT. The majority of patients showed positive dynamics of clinical signs and symptoms with resolution of respiratory failure and other complications of sCAP. In almost half of the patients, the criteria for clinical stability were achieved in the early stages, which made it possible to switch to oral ABT.

**Conclusion.** The results of the study are consistent with literature data indicating a rapid decrease in inflammatory markers when clarithromycin is administered to patients with sCAP. Its results can be a starting point for comparative randomized trials assessing both clinical outcomes and immunological parameters when using different classes of antibiotics for the treatment of sCAP.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, clarithromycin, C-reactive protein, interleukins, procalcitonin

**For citation:** Sinopalnikov AI, Rachina SA, Vasilyeva IS, Pigusova NA, Karpova OYu. Clarithromycin for community-acquired pneumonia in adults: focus on anti-inflammatory properties. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(12):1394–1400. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202008

антибиотиков (АБ) и вакцин. Так, согласно отчетам экспертов Всемирной организации здравоохранения, инфекции дыхательных путей, прежде всего и главным образом внебольничная пневмония (ВП), на долю которых приходится 6,1% летальных исходов, остаются ведущей инфекционной причиной смерти современного человека [1]. И это печальное лидерство ВП удерживает даже несмотря на то, что за последние годы кумулятивная госпитальная летальность у больных, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), снизилась на 18% [2].

В основном летальные исходы наблюдаются у госпитализированных больных ВП, широко варьируя (6–20%) в зависимости от тяжести течения и исходного клинического статуса пациентов [3–6]. Каждому 9–10-му из их числа из-за развития тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), тяжелого сепсиса или септического шока (СШ) потребуются лечение в условиях ОРИТ [7, 8], при этом госпитальная летальность может достигать 30% и более [7, 9].

В данном контексте следует отметить, что раннее начало адекватной парентеральной АБТ способно улучшить результаты лечения и исходы ТВП, особенно у пациентов с высоким риском летального исхода [10–13]. Согласно действующим рекомендациям у больных ТВП следует использовать двойные комбинации АБ:  $\beta$ -лактамы + макролиды либо  $\beta$ -лактамы + «респираторный» фторхинолон (РХ) – левофлоксацин или моксифлоксацин [14–17]. Справедливости ради необходимо учитывать, что данные рекомендации скорее основываются на вероятности охвата наиболее распространенных возбудителей ТВП, но при этом, очевидно, не достает рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности различных лечебных стратегий у данной категории пациентов [18].

Ряд наблюдательных исследований у госпитализированных взрослых с ВП продемонстрировал благоприятное

влияние на прогноз заболевания использования двойной АБТ, включавшей макролидный АБ [19]. Однако до настоящего времени отсутствуют завершенные РКИ при ТВП по оценке эффективности различных терапевтических подходов. Здесь же следует указать, что анализ многочисленных неантимикробных свойств макролидов (рис. 1) в рамках клинического исследования представляет особый интерес для решения вопроса о том, коррелируют ли результаты экспериментальных исследований с клиническими исходами при ТВП.

Все указанное побудило нас провести пилотное проспективное открытое исследование иммунологических и клинических параметров при назначении кларитромицина в качестве компонента комбинированной АБТ взрослых пациентов с ТВП. **Цель исследования** – изучение клинической эффективности, противовоспалительной и иммуномодулирующей активности кларитромицина у взрослых с ТВП.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы и ФГБУЗ «Клиническая больница №8» ФМБА России в 2018–2019 гг.

В исследование проспективно включались пациенты с ВП, соответствующие следующим критериям:

- 1) наличие добровольного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании до проведения каких-либо процедур;
- 2) возраст 18 лет и старше;
- 3) установленный диагноз ВП согласно национальным клиническим рекомендациям [14];
- 4) наличие критериев ТВП, предполагавших, по мнению исследователя, необходимость госпитализации

пациента в ОРИТ и назначения внутривенной комбинированной АБТ.

Критерии невключения в исследование:

- 1) госпитализация по любому поводу в предшествующие 90 дней;
- 2) наличие бронхоэктазов, муковисцидоза, тяжелой хронической обструктивной болезни легких и других факторов риска инфекции *Pseudomonas aeruginosa*;
- 3) активный туберкулез, опухоли легких;
- 4) первичный или вторичный иммунодефицит любого генеза, включая ВИЧ-инфекцию с количеством CD4-лимфоцитов  $<200/\text{мм}^3$ , реципиенты трансплантатов органов и тканей, химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, включая прием системных глюкокортикостероидов в дозе  $>10$  мг/сут по преднизолону;
- 5) алкоголизм;
- 6) наркомания;
- 7) беременность, грудное вскармливание;
- 8) наличие противопоказаний к применению кларитромицина и аллергических реакций на применение любого  $\beta$ -лактамоного АБ в анамнезе.

Обследование и лечение пациентов проводились в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ТВП [14] и принятой в лечебном учреждении рутинной практикой.

Все пациенты получали АБТ, включавшую комбинацию одного из  $\beta$ -лактамоных АБ (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазолин) с кларитромицином. Кларитромицин назначался в дозе 500 мг 2 раза в день в виде внутривенной инфузии с последующим переводом на его пероральный прием. Режим дозирования других АБ определялся инструкциями по медицинскому использованию лекарственных средств (ЛС), одобренными для использования в Российской Федерации. С 3 по 5-й день ежедневно проводилась оценка соответствия критериям клинической стабильности с целью возможного перевода на пероральный прием АБ: снижение температуры тела до субфебрильных цифр ( $<37,8^\circ\text{C}$ ) при двух измерениях с интервалом 8 ч, отсутствие нарушения сознания, частота дыхания  $<24/\text{мин}$ , частота сердечных сокращений  $<100/\text{мин}$ , систолическое артериальное давление  $>90$  мм рт. ст.,  $\text{SpO}_2 >90\%$  или  $\text{PaO}_2 >60$  мм рт. ст. (артериальная кровь), отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Выбор  $\beta$ -лактамоного АБ для пероральной терапии осуществлялся лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой лечебного учреждения. Общая продолжительность АБТ составила 7–14 дней. Наряду с АБ пациентам назначались антикоагулянты в профилактической дозе, проводилась коррекция ДН, по показаниям – другая фармакотерапия.

При включении в исследование проводился сбор анамнеза, истории настоящего заболевания, регистрация демографических данных, в день 1-й и в динамике регистрировались симптомы и признаки заболевания, проводились стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, рекомендованные взрослым больным ТВП, регистрировались назначенные ЛС, респираторная поддержка, нежелательные лекарственные реакции, которые требовали модификации режима или отмены АБТ. Через 7–10 дней после завершения АБТ проводилась оценка эффективности лечения.

При включении в исследование и в динамике (1–2-й день, 3–5-й и 7–10-й день после завершения АБТ) помимо рутинных лабораторных тестов (развернутый общий ана-

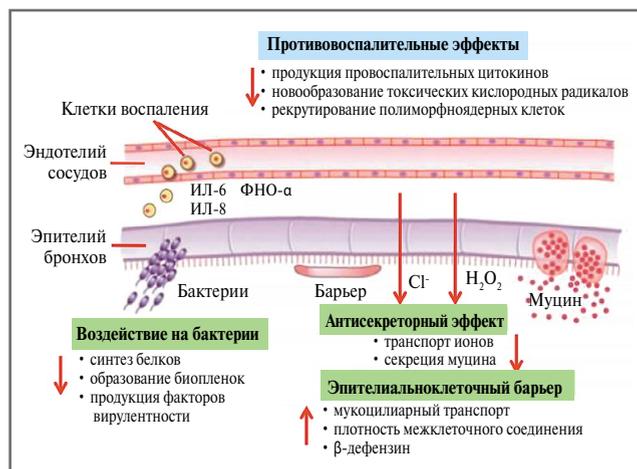


Рис. 1. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты макролидов [20].

Fig. 1 Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of macrolides [20].

лиз крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологические исследования, уровень С-реактивного белка – СРБ) выполнялось определение провоспалительных цитокинов и воспалительных биомаркеров в сыворотке крови – фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 1-бета (ИЛ-1) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) и прокальцитонина (ПКТ).

Определение концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ проводилось методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуоферментного анализа с использованием наборов ИФА-Бест ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на ИФА-ридере Multiscan EX (Thermo Labsystems, Китай). Референсные значения биомаркеров составили: ИЛ-1  $<5$  пг/мл, ИЛ-6  $<10$  пг/мл, ФНО- $\alpha$   $<4$  пг/мл.

Определение уровня ПКТ проводилось методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе mini-VIDAS (BioMerieux, Франция) с использованием диагностических наборов BioMerieux (VIDAS BRANMS, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (VIDAS BRANMS, Франция). Референсные значения биомаркера составили  $<0,1$  нг/мл.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft® Inc., США). Используются методы описательной статистики, закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку закон распределения количественных показателей отличался от нормального, количественные показатели представляли в виде медианного значения показателя, нижнего и верхнего квартилей –  $M(Q_{25}; Q_{75})$ . Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и, где применимо, долю в процентах.

При сравнении значений показателей на разных этапах использовали непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. В качестве уровня статистической значимости различий принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 84 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди сопутствующих

**Таблица 1. Характеристика пациентов с ТВП (n=20)****Table 1. Characteristics of patients with severe out-of-hospital pneumonia – sCAP (n=20)**

Параметр	N
Возраст, M (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ), лет	44 (28; 58)
Доля мужчин	13/20 (65%)
Доля пациентов с хроническими заболеваниями	14/20 (70%)
Осложненное течение ТВП:	17/20 (85%)
ДН	16/20 (80%)
тромбоцитопения	7/20 (35%)
экссудативный плеврит	3/20
сепсис	4/20
острое повреждение почек	3/20
СШ	2/20
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	1/20
Частота искусственной вентиляции легких	3/20
Летальный исход в стационаре	3/20

**Таблица 2. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с ТВП****Table 2. Dynamics of proinflammatory cytokine levels in patients with sCAP**

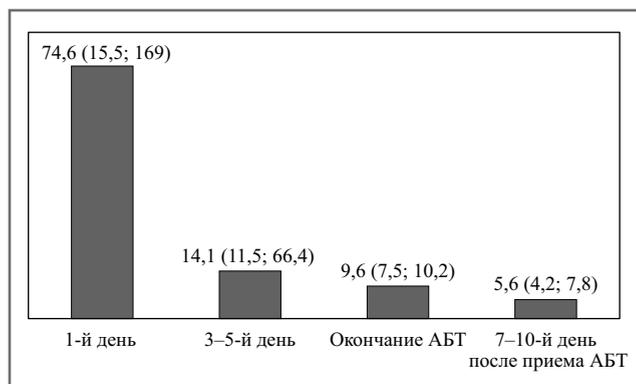
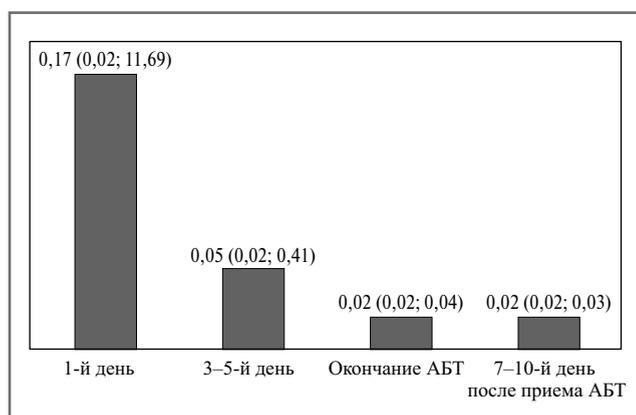
День наблюдения	Значения показателя, M (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ), пг/мл
<b>ИЛ-1</b>	
1-й день	6,9 (0; 12,1)
3–5-й день	6,0 (0; 17,8)
Окончание АБТ	5,5 (0; 13,7)
7–10-й день после АБТ	4,2 (0; 8,5)
<b>ИЛ-6</b>	
1-й день	42,7 (18,1; 5759,0)
3–5-й день	34,2 (6,3; 217,7)
Окончание АБТ	6,25 (3,6; 44,1)*
7–10-й день после АБТ	4,0 (3,8; 11,5)*

\*Значимые различия при сравнении с исходным значением.

заболеваний чаще других встречалось ожирение – 8/20 (40%) пациентов, далее следовали хронический бронхит, гипертоническая болезнь и фибрилляция предсердий – по 2/20 случаев соответственно.

Осложненное течение ТВП наблюдалось у 17/20 (85%) пациентов, среди осложнений чаще всего регистрировалась ДН и тромбоцитопения. Сепсис и развитие СШ диагностированы в 4/20 и 2/20 случаев соответственно.

Среди стартовых режимов АБТ наиболее часто использовалась комбинация кларитромицина с цефтриаксоном 9/20 (45%) и с цефтаролином – 5/20 (25%) пациентов соответственно, реже применялись цефотаксим, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат (по 2 случая каждый). Критерии клинической стабильности в сроки 3–5 дней достигнуты у 9/20 (45%) больных. Эффективность

**Рис. 2. Динамика СРБ у пациентов с ТВП на фоне АБТ, M (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), мг/л.****Fig. 2. Dynamics of C-reactive protein in patients with sCAP treated with combination of antibiotics, M (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), mg/L.****Рис. 3. Динамика ПКТ у пациентов с ТВП на фоне АБТ, M (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), нг/мл.****Fig. 3. Dynamics of procalcitonin in patients with sCAP treated with combination of АBs, M (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), ng/ml.**

АБТ составила 17/20 (85%), летальный исход в стационаре констатирован в 3/20 случаев.

При включении в исследование у пациентов отмечался значительный разброс уровня СРБ в сыворотке крови (от 12,3 до 359,2 мг/л), медиана составила 74,6 (15,5; 169) мг/л. В дальнейшем наблюдалось статистически значимое снижение уровня данного параметра, при этом во все сроки исследования СРБ был значимо ниже соответствующего значения на момент включения в исследование (рис. 2).

Уровень ПКТ до начала терапии варьировал от нормальных значений до 56,57 нг/мл; превышение порогового значения выявлено у 10/20 (50%) пациентов. Медианы показателя в динамике на фоне АБТ представлены на рис. 3. Отмечалось статистически значимое снижение ПКТ в процессе наблюдения по сравнению с первым визитом.

Исследование динамики концентраций цитокинов в плазме крови обследуемых пациентов показало, что медиана ФНО-α на визите 1 составила 5,5 (4; 23,4) пг/мл, ФНО-α снизился до порогового значения к визиту 2 у большинства пациентов [медиана составила 4 (4; 4,5) пг/мл], на визитах 3 и 4 концентрация данного цитокина у всех обследуемых была ниже референсного значения.

Аналогичная динамика установлена и в отношении уровня ИЛ-6 (табл. 2), тогда как концентрация ИЛ-1 в плазме крови больных, включенных в исследование, существенно не изменилась в процессе наблюдения.

## Обсуждение

Проблема оптимизации исходов лечения ТВП не теряет актуальности даже на фоне пандемии COVID-19. Как уже говорилось, данную форму ВП отличает быстрое прогрессирование симптомов, высокая летальность и частые клинические неудачи даже при своевременном обращении за медицинской помощью [7, 9, 18].

Причины тяжелого течения ВП могут быть связаны как с возбудителем заболевания, так и с особенностями пациента (коморбидность, генетически детерминированные «дефекты» иммунной системы и др.) [21–25]. Дисрегуляция работы иммунной системы, наблюдающаяся у многих пациентов с ТВП, усиливает легочное повреждение и ухудшает прогноз [26].

В связи с этим интерес к использованию макролидов в составе комбинированной АБТ ТВП обусловлен наличием у препаратов не только антимикробной активности, но и дополнительных свойств, включая противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Макролиды оказывают влияние на такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз [27, 28]. Под их влиянием происходит ингибирование окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных окисляющих соединений, в первую очередь NO, способных повреждать собственные ткани. Взаимодействуя с различными клетками иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и/или секрецию провоспалительных цитокинов и усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов [29].

Макролиды уменьшают выработку микроорганизмами ряда факторов вирулентности, таких как пневмококковый пневмолизин, препятствуют их взаимодействию в рамках бактериального кворума и, таким образом, могут ускорять разрешение симптомов ВП и улучшать выживаемость [30, 31].

Неантимикробные эффекты наиболее выражены у 14- и 15-членных макролидов. Так, в эксперименте изучалось действие кларитромицина на воспалительный каскад, приводящий к нейтрофильной инфильтрации в легких после интраназального введения липополисахарида мышам [32]. Показано, что предварительное введение кларитромицина уменьшало выраженность инфильтрации и число нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, приводило к снижению уровня гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и sE-селектина.

В исследовании G. Demartini и соавт. у пациентов с ВП кларитромицин значительно снижал концентрацию ИЛ-6 и повышал уровень ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10 в плазме крови на 3 и 7-й день лечения по сравнению с исходным уровнем [33].

В нашем исследовании, включавшем взрослых пациентов с ТВП, на фоне комбинированной АБТ  $\beta$ -лактамам АБ и кларитромицином отмечено значимое снижение уровня известного маркера воспаления СРБ уже к 3–5-му дню терапии (с 74,6 до 14,1 мг/л). Повышение ПКТ в данной популяции наблюдалось лишь у 1/2 больных, при этом на фоне лечения повышенный уровень ПКТ быстро и значительно снижался.

Нужно отметить, что сходная динамика была характерна и для хорошо изученного при пневмонии провоспалительного маркера ИЛ-6. Его содержание в сыворотке крови снизилось к моменту окончания АБТ в 6,8 раза по сравнению с исходным.

Быстрая динамика на фоне лечения также была характерна для ФНО- $\alpha$  – одного из известных индукторов воспалительного ответа. Снижение уровня ФНО- $\alpha$  до референсного значения наблюдалось у большинства пациентов уже в ранние сроки – к 3–5-му дню АБТ.

Следует отметить, что нормализация уровней маркеров воспаления коррелировала с клиническими данными. У большинства пациентов отмечалась положительная динамика на фоне комбинированной АБТ с разрешением ДН и других осложнений ТВП. Почти у 1/2 больных в ранние сроки достигнуты критерии клинической стабильности, позволившие осуществить переход к пероральной АБТ.

Исследуемый режим АБТ, включавший кларитромицин, отличался хорошей переносимостью – ни в одном случае не зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций, которые явились бы причиной изменения режима АБТ или его отмены.

Следует отметить, что в ряде нерандомизированных исследований и метаанализов показаны преимущества режимов комбинированной АБТ ТВП, содержащих макролиды, по сравнению с РХ [34–37]. При этом улучшение исходов наблюдалось и в случае выявления устойчивых к макролидам возбудителей, что подчеркивает потенциальный вклад в суммарный эффект неантимикробных эффектов данного класса ЛС [36].

Е. Kyriazopoulou и соавт. в рамках проспективного регистрового исследования в Греции изучали влияние разных режимов АБТ на 28-дневную летальность у 1174 пациентов с ТВП ( $\beta$ -лактамный АБ + кларитромицин vs  $\beta$ -лактамный АБ + азитромицин vs монотерапия РХ vs монотерапия  $\beta$ -лактамам АБ) [38]. При проведении регрессионного анализа показано, что добавление кларитромицина сопровождалось улучшением выживаемости пациентов с ТВП по сравнению с другими режимами АБТ.

## Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные литературы дают основания рассматривать 14–15-членные макролиды как важную опцию комбинированных режимов АБТ ТВП, направленную на улучшение прогноза. Выполненное нами небольшое пилотное исследование с кларитромицином согласуется с исследованиями, свидетельствующими о быстром снижении маркеров воспаления при назначении препарата больным ТВП. Его результаты могут быть отправной точкой для выполнения сравнительных РКИ с оценкой как клинических исходов, так и иммунологических показателей при использовании разных классов АБ для лечения ТВП.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

АБ – антибиотик  
АБТ – антибактериальная терапия  
ВП – внебольничная пневмония  
ДН – дыхательная недостаточность  
ИЛ – интерлейкин  
ЛС – лекарственное средство  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитонин  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
РХ – «респираторный» фторхинолон  
СРБ – С-реактивный белок  
СШ – септический шок  
ТВП – тяжелая внебольничная пневмония  
ФНО-α – фактора некроза опухоли α

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. 2000–2016, June 2018, Geneva. Available at: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html). Accessed: 24.06.2019.
- Vallés J, Diaz E, Martín-Loeches I, et al. Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Med Intensiva*. 2016;40(4):238-45. DOI:10.1016/j.medin.2015.07.005
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-9. DOI:10.1136/thx.2009.129502
- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806-12. DOI:10.1093/cid/cix647
- Teixeira-Lopes F, Cysneiros A, Dias A, et al. Intrahospital mortality for community-acquired pneumonia in mainland Portugal between 2000 and 2009. *Pulmonology*. 2019;25(2):66-70. DOI:10.1016/j.pulmoe.2018.06.004
- Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302-18. DOI:10.1007/s12325-020-01248-7
- Rello J, Perez A. Precision medicine for the treatment of severe pneumonia in intensive care. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(3):297-316. DOI:10.1586/17476348.2016.1144477
- Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality: A validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1287-97. DOI:10.1164/rccm.201611-2262OC
- Nair GB, Niederman MS. Updates on community-acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2021;217:107663. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107666
- Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther*. 2010;32(2):293-9. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.02.006
- Morgan AJ, Glossop AJ. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Educ*. 2016;16(5):167-72. DOI:10.1093/bjaed/mkv052
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96. DOI:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
- Leroy O, Santré C, Beuscart C, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995;21(1):24-31. DOI:10.1007/BF02425150
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):84-125 [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(2):84-125 (in Russian)].
- Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295-355 [Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):295-355 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1:6-35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2022;1:6-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20220116
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-67. DOI:10.1164/rccm.201908-1581ST
- Torres A, Chalmers JD, Dela Cruz CS, et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):159-71. DOI:10.1007/s00134-019-05519-y
- Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):371-80. DOI:10.1093/cid/cis414
- Meijvis SC, van de Garde EM, Rijkers GT, Bos WJ. Treatment with anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2012;272(1):25-35. DOI:10.1111/j.1365-2796.2012.02554.x
- Sligl WI, Marrie TJ. Severe community acquired pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):563-601. DOI:10.1016/j.ccc.2013.03.009
- Hoogewerf M, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(11):1097-104. DOI:10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x
- Quah J, Jiang B, Tan PC, et al. 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, Witzenthrath M. Therapeutic strategies in pneumonia: going beyond antibiotics. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):516-24. DOI:10.1183/16000617.0034-2015
- Anderson R, Joone G, van Rensburg CEJ. An in-vitro evaluation of the cellular mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(7):1980-2. DOI:10.1128/AAC.44.7.1980-1982.2000

27. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;71:102095. DOI:10.1016/j.pupt.2021.102095
28. Синопальников А.И., Рачина С.А., Захаренков И.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(3):217-23 [Sinopal'nikov AI, Rachina SA, Zaharenkov IA. Antibacterial therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: the potential of macrolides. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(3):217-23 (in Russian)].
29. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. 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. Anderson R, Steel HC, Cockeran R, 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(2):224-9. DOI:10.1093/jac/dkl479
31. Kano S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590-615. DOI:10.1128/CMR.00078-09
32. Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(1):104-13. DOI:10.1124/jpet.109.155838
33. Demartini G, Esposti D, Marthyn P, et al. 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(1):82-5. DOI:10.1179/joc.2004.16.1.82
34. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(2):420-32. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b
35. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):612-20. DOI:10.1007/s00134-009-1730-y
36. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33(1):153-9. DOI:10.1183/09031936.00054108
37. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. 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
38. Kyriazopoulou E, Sinapidis D, Halvatzis S, et al. Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: A matched comparator study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(1):105836. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.10.017

Статья поступила в редакцию/The article received: 14.11.2022



OMNIDOCTOR.RU