

УДК 616.24-002.363

Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы

И.В. Андреева, О.У. Стецюк

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Инфекции дыхательных путей, являясь самыми частыми инфекционными заболеваниями у человека, могут стать причиной серьезных осложнений и причинить значительный экономический ущерб. В связи с этим крайне важно обеспечить адекватное лечение различных нозологических форм респираторных инфекций, решить вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии, выбрать препараты, наиболее активные в отношении предполагаемых возбудителей. В последнее время появляется все больше данных, которые заставляют пересмотреть традиционные взгляды на этиологию и патогенез инфекций дыхательных путей.

Это касается и обнаружения ранее неизвестных свойств у давно известных микроорганизмов, и переоценки этиологической значимости «атипичных патогенов» при острых респираторных инфекциях, заболеваниях верхних дыхательных путей, бронхов и ЛОР-органов. В представленном обзоре предпринята попытка обобщить имеющиеся сведения, касающиеся новых взглядов на этиологические и патогенетические аспекты, а также современные подходы к антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, этиология, атипичные возбудители.

Respiratory Tract Infections: New View on the Old Problem

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiouk

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Respiratory tract infections are the most common human infectious diseases. These infections may cause serious complications and cause tremendous economic losses. Therefore the adequate treatment of different types of respiratory infections, consideration regarding the need for antimicrobial therapy and the rational choice of antibiotics highly active against the presumptive pathogens are of extreme importance. During the last years increasingly more data arise, which fairly change the traditional conceptions regarding etiology and pathogenesis of respiratory tract infections. This new knowledge

includes the discovery of some previously unknown characteristics in universally recognized pathogens and also the reappraisal of the role of atypical pathogens in acute respiratory infections, various respiratory tract disorders. Authors of the present review made an attempt to summarize the presently available data supporting new views regarding different aspects of etiology and pathogenesis and contemporary approaches to antimicrobial therapy of respiratory tract infections.

Key words: respiratory tract infections, etiology, atypical pathogens

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: andreeva@antibiotic.ru

Несмотря на совершенствование профилактических и лечебных методик, а также появление в арсенале врачей новых высокоэффективных лекарственных средств, инфекции дыхательных путей продолжают оставаться важнейшей проблемой современной медицины, что связано с высоким уровнем заболеваемости как детей, так и взрослого населения, нередкими осложнениями и значительным экономическим ущербом, причиняемым острыми респираторными заболеваниями. Так, ежегодные экономические затраты на терапию инфекций дыхательных путей (исключая грипп) приближаются к 40 млрд долларов США, при этом прямые медицинские затраты (посещение врача, вызовы неотложной помощи, стоимость назначенного лечения) составляют 17 млрд долларов, а непрямые (пропущенные дни учебы и рабочие дни) – 22,5 млрд долларов США [1].

В последнее время появляется все больше данных, которые заставляют пересмотреть традиционные взгляды на этиологию и патогенез инфекций дыхательных путей. С одной стороны, это касается обнаружения ранее неизвестных свойств у давно известных патогенов, которые помогают им противостоять антимикробным препаратам. С другой стороны, обсуждается роль атипичных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) в этиологии не только инфекций нижних дыхательных путей (в частности внебольничной пневмонии, что уже хорошо известно), но и инфекций верхних дыхательных путей и острого бронхита.

В данной публикации предпринята попытка обобщить сведения, касающиеся новых взглядов на этиологические и патогенетические аспекты, а также современные подходы к антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей.

Острый тонзиллофарингит

Традиционно считается, что наиболее частыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита являются вирусы (риновирусы, доля которых в этиологической структуре составляет 20%, коронавирусы – более 5%, аденовирусы – около 5%, вирусы парагриппа и др.) и стрептококки, а именно, β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) – 15–30%, β -гемолитические стрептококки групп С и G (5–10%); в редких случаях встречается смешанная аэробно-анаэробная микрофлора, другие бактериальные патогены – *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *Corynebacterium haemolyticum*), *Yersinia enterocolitica*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [2]. В 30%

случаев этиологию острого тонзиллофарингита установить не удается.

Известно, что β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – единственный распространенный возбудитель тонзиллофарингита, при выделении которого показана антимикробная терапия, причем целью назначения антибиотиков является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, а, прежде всего, эрадикация БГСА из ротоглотки и профилактика возникновения поздних иммуноопосредованных осложнений (ревматической лихорадки и острого гломерулонефрита) [3]. Учитывая природную чувствительность БГСА к β -лактамам, препаратами выбора в терапии БГСА-тонзиллофарингита являются пенициллины, но при наличии в анамнезе аллергических реакций на β -лактамы – макролиды и линкозамиды [4, 5].

В последние годы появился ряд сообщений о случаях неэффективности применения пенициллина для эрадикации *S. pyogenes* со слизистой миндалин и задней стенки глотки, частота встречаемости которых может достигать 30–40% [6–8]. Среди основных причин неудачной эрадикации выделяют низкую комплаентность 10-дневных курсов пенициллина, повторное заражение стрептококками от инфицированного окружения, инактивация пенициллина ко-патогенами полости рта, явление толерантности стрептококков к пенициллину и др. [8].

Еще одной недавно установленной причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* является наличие способности у пиогенного стрептококка проникать в эпителиальные клетки слизистых оболочек, притом что далеко не все антибактериальные препараты способны эффективно воздействовать на внутриклеточно локализованные патогены.

В ходе исследования, выполненного E.L. Kaplan с соавт. на культуре эпителиальных клеток слизистой оболочки глотки человека (HEp-2), проводилось изучение жизнеспособности внутриклеточно локализованных БГСА после воздействия антибиотиков, рекомендованных для лечения БГСА-инфекций [9]. Результаты воздействия препаратов (пенициллин, эритромицин, азитромицин, цефалотин и клиндамицин) оценивались с применением трёх методик: электронной микроскопии ультратонких срезов внутриклеточно локализованных БГСА, подтверждения наличия антибиотика в эпителиальных клетках и специальной оценки жизнеспособности внутриклеточно локализованных *S. pyogenes* после воздействия препаратов. Как оказалось, пиогенные стрептококки, локализованные внутри клеток, сохраняли жизнеспособность, несмотря на воздействие на эпителиальные клетки пенициллина. В то же время антибиотики группы

макролидов (азитромицин и эритромицин) оказывали бактерицидное действие на данные микроорганизмы. Результаты электронной микроскопии подтвердили отсутствие внутриклеточной фрагментации БГСА (свидетельствующей об их гибели) после воздействия пенициллина, в то время как после воздействия макролидов отмечалась явная фрагментация микроорганизмов. Цефалотин и клиндамицин превосходили пенициллин, но уступали эритромицину и азитромицину по эффективности разрушения внутриклеточно локализованных БГСА. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* у ряда пациентов является внутриклеточное расположение БГСА и недостаточная способность пенициллина проникать в эпителиальные клетки [9].

В последние годы появились данные, свидетельствующие о важной роли бактериальных биопленок при инфекциях ЛОР-органов, снижающих чувствительность возбудителей к антибиотикам [10]. Предполагают, что БГСА также способен к образованию биопленок [11]. Макролиды, в частности азитромицин, хорошо проникают через биологические мембраны, а также в некоторые биопленки, и в этом отношении имеют преимущество перед β -лактамами антибиотиками [12].

Использование макролидов в качестве основных средств для лечения больных с острым тонзиллофарингитом привлекает все большее внимание в связи с тем, что зачастую в качестве этиологических агентов заболевания могут выступать *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* [13]. Следует отметить, что пока до конца не ясно, являются ли эти атипичные возбудители ко-патогенами или ключевыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита, а также сложно говорить об исходах этих инфекций в тех случаях, когда антибиотики не назначаются [14, 15].

С целью определения роли атипичных возбудителей в этиологии острого фарингита были обследованы 127 пациентов в возрасте от 6 мес до 14 лет (средний возраст 5,33 года) с данным заболеванием и параллельно 130 здоровых детей того же возраста (контрольная группа) – на предмет выявления бактериальных и вирусных возбудителей с использованием ПЦР для исследования назофарингеального аспирата, мазков с задней стенки глотки и серологического исследования в парных сыворотках [16]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Острая микоплазменная инфекция была диагностирована серологически (титр специфических IgM $\geq 1:100$ и/или 4-кратное нарастание титра IgG) у всех пациентов, инфицированных *M. pneumoniae*. Диагноз был подтвержден с использованием ПЦР-диагностики у 16 пациентов с фарингитом (64%) и ни у одного ребенка из контрольной группы. Острая инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, была диагностирована серологически (4-кратное нарастание титра IgG) у 10 из 17 инфицированных пациентов и у 2 детей контрольной группы и подтверждена ПЦР-диагностикой у 60% пациентов и ни у одного ребенка из контрольной группы.

Таким образом, в данном исследовании была подтверждена этиологическая роль вирусов (прежде всего аденовирусов и РС-вирусов) при остром фарингите. Среди бактериальных возбудителей достаточно часто выделялся *S. pyogenes*, нередко в ассоциации с другими вирусами и бактериями, являющимися этиологическими агентами данного заболевания. Проведенное исследование также продемонстрировало, что пиогенный стрептококк может присутствовать и у здоровых лиц, что затрудняет разделение пациентов на носителей и лиц с истинной инфекцией. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о роли атипичных микроорганизмов (прежде всего *M. pneumoniae*) в

Таблица 1. Сравнительная частота выделения различных микроорганизмов при остром фарингите и у здоровых детей [16]

Выделенные микроорганизмы	Группа пациентов с острым фарингитом (n=127)		Контрольная группа (здоровые дети, n=130)		p
	абс.	%	абс.	%	
Вирусы:	43	33,8	5	3,8	<0,0001
аденовирусы	34	26,8	4	3,1	<0,0001
РС-вирусы	27	21,3	1	0,8	<0,0001
Бактериальные патогены:	34	26,0	26	20	0,256
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	25	19,7	3	2,3	<0,0001
<i>Streptococcus pyogenes</i>	24	18,9	21	16,2	0,678
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	17	13,4	2	1,5	0,0006
Вирусы + бактерии	26	20,5	0		<0,0001

развитии острого фарингита, что подтверждается крайне редким выделением данного патогена у здоровых детей, а *S. pneumoniae*, скорее всего, выступает в роли ко-патогена. Микоплазменная этиология фарингита чаще отмечалась у пациентов с предшествующими рецидивами заболевания, что, возможно, свидетельствует о роли *M. pneumoniae* в персистенции инфекции, а также у детей, у которых были старшие братья и сестры, что подтверждает ранее полученные доказательства внутрисемейной передачи *M. pneumoniae*, где основным резервуаром инфекции выступают дети школьного возраста [17].

Роль атипичных возбудителей подтверждена и при рецидивировании тяжелого острого тонзиллофарингита у детей, которым проводилась тонзиллэктомия [18]. В исследовании сравнивали 2 группы детей: детям 1-й группы (n=59) тонзиллэктомия проводилась по причине тяжести течения рецидивирующего тонзиллофарингита, пациентам 2-й группы (n=59) аденотомия и тонзиллэктомия выполнялись по поводу наличия у них синдрома обструктивного апноэ сна. За предшествующие оперативному вмешательству 6 месяцев у пациентов 1-й группы отмечалось достоверно ($p < 0,05$) большее число эпизодов инфекций дыхательных путей и курсов лечения антибиотиками по сравнению с пациентами 2-й группы (3-12, в среднем 5, по сравнению с 1-4, в среднем 2, эпизодов инфекций и 2-9, в среднем 3, по сравнению с 1-4, в среднем 1, курсов лечения антибиотиками соответственно). Острая инфекция, вызванная атипичными возбудителями, была подтверждена серологически и с использованием ПЦР-диагностики у 48 (40,7%) пациентов, причем статистически достоверно более часто отмечалась среди пациентов, подвергшихся тонзиллэктомии из-за тяжелого рецидивирующего течения тонзиллофарингита (44/59, 74,6%) по сравнению с детьми с синдромом обструктивного апноэ сна (4/59, 6,8%, $p < 0,0001$) (табл. 2).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что большинство детей с наличием в анамнезе тяжелого течения рецидивирующего тонзиллофарингита инфицированы *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Аденоидные вегетации

Ряд публикаций посвящены частоте выделения *S. pneumoniae* из аденоидных вегетаций. В исследовании М. Zalesska-Krecicka с соавт. за 3,5-месячный зимне-весенний период было обследовано 110 детей (средний возраст 6,1 лет), подвергшихся аденотомии. По данным ИФА, при исследовании мазков с аденоидных вегетаций положительные результаты на наличие *S. pneumoniae* были получены у 26,4% пациентов [19].

В другом исследовании Е. Normann с соавт. использовали иммуногистохимический метод для выявления *S. pneumoniae* в аденоидных вегетациях 69 детей, которым проводилась аденотомия. По данным иммуногистохимического исследования, *S. pneumoniae* была обнаружена в аденоидах 68 (98,6%) детей. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствует о частом обнаружении *S. pneumoniae* в аденоидах у детей, подвергшихся аденотомии. В то же время на основании полученных сведений пока сложно сделать вывод о этиологической значимости *S. pneumoniae* у детей с аденоидными вегетациями [20].

Острые респираторные заболевания

Согласно классическим руководствам считается, что большинство случаев так называемых острых респираторных заболеваний, острого бронхита и ларинготрахеита вызваны вирусами и не требуют назначения антибиотиков. Однако в последнее время появляется все больше информации о роли бактериальных возбудителей, прежде всего атипичных патогенов (таких как *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*) в этиологии подобных инфекций особенно

Таблица 2. Частота выделения атипичных патогенов у пациентов, подвергшихся тонзиллэктомии (1-я группа) и аденотомии в сочетании с тонзиллэктомией (2-я группа) [18]

Инфекция	Наличие в анамнезе тяжелого течения рецидивирующего тонзиллофарингита (1-я группа, n=59)		Наличие в анамнезе синдрома обструктивного апноэ сна (2-я группа, n=59)		P
	абс.	%	абс.	%	
Острая инфекция, вызванная <i>M. pneumoniae</i>	31	52,5	3	5,1	<0,0001
Острая инфекция, вызванная <i>S. pneumoniae</i>	9	15,3	0		<0,05
Острая ко-инфекция, вызванная <i>M. pneumoniae</i> и <i>S. pneumoniae</i>	4	6,8	1	1,7	>0,05

у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии [21, 22] и у детей [23]. Так, частота инфекции, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, при острых респираторных инфекциях составляет до 10% (в среднем) во внеэпидемический период и может достигать 25–50% во время эпидемических вспышек [21]. По данным польских исследователей, проанализировавших случаи рецидивирующих инфекций дыхательных путей у 6335 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, *M. pneumoniae* была причиной 26,9% обострений [24].

M. pneumoniae и *S. pneumoniae* являются причиной в 6–15% случаев острого бронхита [25]. Реальная частота зависит от географического региона, времени года, возраста и популяции пациентов. Так, в популяции детей в возрасте до 5 лет с острым бронхитом частота инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, может достигать 43% [26]. По данным исследования, проведенного в Японии, в ходе которого было обследовано 411 детей, *S. pneumoniae* была выделена в 41,4% случаев острого бронхита и в 24,1% случаев инфекций верхних дыхательных путей [27].

В России описана эпидемическая вспышка внебольничной пневмонии, острого бронхита и ОРЗ в организованной группе людей молодого возраста, которая произошла в декабре 1997 г. – мае 1998 г. [28]. При этом, по данным непрямо́й иммунофлюоресценции, этиологическую роль пневмококка можно было предположить в 81,9% случаев внебольничной пневмонии, в 80% – острого бронхита и 92,5% эпизодов ОРЗ. Однако при этом, по данным ИФА в парных сыворотках, хламидийная этиология острого бронхита была установлена в 60% случаев острого бронхита и 50% эпизодов ОРЗ.

Хламидийная и микоплазменная этиология острого бронхита была также продемонстрирована в японском исследовании, проведенном у детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей [29]. За период с июля 1995 г. по декабрь 1998 г. 1104 ребенка были обследованы с использованием метода микроиммунофлюоресценции с целью выявления *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Так, из 799 пациентов с острым бронхитом у 102 (12,8%) детей была диагностирована инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, а у 35 (4,4%) пациентов – *M. pneumoniae*. Следует отметить, что пациенты с хламидийной инфекцией были младше и у них чаще отмечались эпизоды свистящего дыхания, чем при инфекции, вызванной *M. pneumoniae*.

Еще более высокая частота выделения респираторных хламидий и микоплазм была установлена в исследовании, проведенном в Великобритании. Из 316 обследованных практически здоровых пациентов с острым бронхитом возбудители были

идентифицированы в 173 случаях (55%), из них бактериальные патогены (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*) были идентифицированы в 82 (25,9%) случаях, атипичные возбудители – в 75 (23,7%) случаях и, в частности *S. pneumoniae* – в 17,4%, *M. pneumoniae* – в 7,3%, вирусы – в 61 (19,3%) случае [30].

В исследовании, проведенном S. Esposito с соавт. [31], был изучен вопрос о том, могут ли *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* вызывать острые инфекции дыхательных путей у детей с рецидивирующими ОРЗ и способна ли специфическая антибактериальная терапия улучшить состояние пациентов при остром заболевании и уменьшить частоту возникновения рецидивов. В исследовании приняло участие 353 ребенка в возрасте от 1 до 14 лет; контрольную группу составили 208 здоровых детей. Пациенты были рандомизированы на терапию азитромицином (10 мг/кг в сутки 3 дня в неделю на протяжении 3 недель) совместно с симптоматической терапией, либо только на получение симптоматической терапии. Острая инфекция, вызванная *M. pneumoniae* и/или *S. pneumoniae*, диагностировалась, если у ребенка отмечалось выраженное нарастание титра специфических антител при исследовании в парных сыворотках и/или в назофарингеальном аспирате обнаруживалась ДНК бактерии. Инфекции, вызванные «атипичными» возбудителями, были диагностированы у 54% пациентов (по сравнению с 3,8% среди здоровых лиц, $p < 0,0001$). Краткосрочный (на протяжении 1 месяца) клинический эффект отмечался значительно более часто среди пациентов, получавших азитромицин совместно с симптоматической терапией, чем среди детей, получавших только симптоматическую терапию, однако различия были статистически значимыми только в группе пациентов с инфекцией, вызванной «атипичными» возбудителями. В то же время долговременный клинический эффект (на протяжении 6 месяцев) достоверно чаще отмечался у пациентов, получавших дополнительно к симптоматической терапии азитромицин, независимо от того, была ли инфекция у этих пациентов вызвана «атипичными» патогенами или другими возбудителями. Авторы полагают, что «атипичные» бактерии, возможно, играют определенную роль в возникновении рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей, и длительная терапия азитромицином может значительно улучшить течение острого эпизода и уменьшить риск возникновения рецидивов [31].

В другом исследовании, в котором участвовало 1706 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с рецидивирующими инфекциями дыхательных

путей, в том числе группа *часто болеющих детей* (ЧБД) с количеством эпизодов ОРЗ ≥ 8 в год, если возраст ребенка < 3 лет и ≥ 6 эпизодов в год, если возраст ребенка ≥ 3 лет, было показано, что, независимо от возраста и клинического диагноза, назначение макролидов пациентам с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей приводило к статистически более выраженной клинической эффективности терапии по сравнению с терапией бета-лактамами ($p < 0,0001$) или назначением только симптоматической терапии ($p < 0,0001$) [24].

Немецкие исследователи изучили распространенность инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, у 1028 школьников с симптомами со стороны дыхательных путей (кашель, ринит, боль в ушах и горле) в 2 возрастных группах среди учащихся 1–2 классов и 7–8 классов [32]. Для диагностики использовались ПЦР и ИФА мазков из ротоглотки. Положительный результат ПЦР был получен у 5,6% детей. Эпидемические вспышки с уровнем заболеваемости до 24% были зарегистрированы у учеников начальной школы в декабре и апреле. Таким образом, данное исследование показало, что инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, довольно часто встречается в изученной детской популяции, причем заболеваемость меняется в зависимости от времени года и носит эпидемический характер.

Длительный кашель

Длительный кашель – весьма распространенный клинический симптом, в особенности у детей, и нередко является признаком респираторной инфекции (в первую очередь – коклюша) [33]. Несмотря на наличие эффективной и безопасной вакцины, заболеваемость коклюшем составляет 44,6 случаев на 100 тыс. детского населения, а в мегаполисах достигает 214,4 случаев на 100 тыс. детского населения [34]. Таким образом, *Bordetella pertussis* продолжает оставаться значимой причиной заболеваемости и выявляется в 17–37% случаев длительного кашля [33, 35].

Напряженность поствакцинального иммунитета снижается через 5 лет, что обуславливает возникновение резервуаров инфекции среди детей старшего возраста, подростков и взрослых [36]. Коклюш следует заподозрить при сохранении кашля на протяжении 3–6 недель [33, 37].

Препаратом выбора для лечения и постэкспозиционной профилактики коклюша считается эритромицин, который назначается в течение 14 дней [38]. Тем не менее, несмотря на эффективность терапии эритромицином, необходимость применения 4 раза в сутки и достаточно высокая частота возникновения *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР)

со стороны ЖКТ являлись причиной низкой комплаентности в отношении рекомендованного 14-дневного курса [39]. В последние десятилетия в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована активность азитромицина в отношении *B. pertussis*, а в клинических исследованиях подтверждена эффективность данного препарата.

Согласно результатам Кокрановского систематического обзора, посвященного применению антибиотиков для терапии и профилактики коклюша, в который было включено 12 рандомизированных и псевдорандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 1720 человек, не отмечено статистически значимых различий между клинической и микробиологической эффективностью, а также частотой возникновения микробиологических рецидивов инфекции, вызванной *B. pertussis*, при использовании длительного режима терапии (эритромицин в течение 14 дней) и коротких курсов терапии (азитромицин – 3 дня, кларитромицин – 7 дней или эритромицина эстолат – 7 дней). Однако при использовании коротких курсов антибактериальной терапии частота возникновения НЛР была достоверно ниже. Авторы обзора заключают, что наилучшим выбором для терапии коклюша, с точки зрения клинической и микробиологической эффективности и частоты возникновения НЛР, является назначение азитромицина в течение 3 дней или кларитромицина в течение 7 дней, при этом применение антибиотиков для постэкспозиционной профилактики коклюша не является оправданным [38].

В настоящее время азитромицин включен в рекомендации Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) по лечению коклюша. Его необходимо назначать детям до 6 месяцев в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 5 дней; детям старше 6 месяцев – 10 мг/кг в первый день (но не более 500 мг), далее по 5 мг/кг (2–5-й дни терапии) [39].

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Бактериальная этиология обострений ХОБЛ имеет место примерно в половине всех случаев обострений заболевания, причем наиболее частыми возбудителями обострений хронического бронхита являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [40]. Треть обострений ХОБЛ обусловлена вирусами. Частота выделения *S. pneumoniae* у пациентов с обострением хронического бронхита варьирует от 4–5% до более 30% в различных исследованиях, составляя в среднем 10–15% (табл. 3) [41, 42].

Таблица 3. Частота выделения *S. pneumoniae* у пациентов с обострением хронического бронхита

Автор, год публикации	Страна проведения исследования	Использованный диагностический метод	Частота выделения <i>S. pneumoniae</i> , абс. (%)
Beaty C.D., et al., 1991 [43]	США	МИФ	2/44 (5)
Blasi F., et al., 1993 [44]	Италия	ИФА	5/142 (4)
Miyashita N., et al., 1998 [45]	Япония	МИФ	6/77 (7,8)
Soler N., et al., 1998 [46]	Испания	Серологическое обследование (диагностический метод не указан)	7/38 (18)
Mogulkoc N., et al., 1999 [47]	Турция	МИФ	11/49 (22)
Karnak D., et al., 2001 [48]	Турция	МИФ	13/38 (34)
Seemungal T.A., et al., 2002 [49]	Великобритания	ПЦР	9/33 (28%)
Blasi F., et al., 2002 [50]	Италия	ПЦР и МИФ	2/34 (6)

Примечание: МИФ – микроиммунофлюоресценция, ИФА – иммуноферментный анализ, ПЦР – полимеразная цепная реакция

Современные практические рекомендации по выбору антибиотиков для лечения бактериального обострения ХОБЛ в первую очередь направлены на препараты, активные в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. Однако в практических рекомендациях Европейского респираторного общества отмечено, что атипичные возбудители, а именно *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, могут быть причиной обострений ХОБЛ, и назначение макролидов, респираторных фторхинолонов и тетрациклинов в такого рода случаях будет целесообразным [51]. Именно поэтому при неэффективности

начальной антибактериальной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ (как правило, это β -лактамы) следует помнить о возможной роли хламидий и микоплазм в этиологии обострений хронического бронхита [21].

Таким образом, появление новых данных побуждает пересмотреть некоторые традиционные представления об этиологии и патогенезе инфекций дыхательных путей, а также более взвешенно подходить к назначению антибактериальной терапии при данной патологии.

Литература

- Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 487-94.
- Bisno A.L. Pharyngitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churhill Livingstone; 2005. p. 752-8.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:113-25.
- Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., et al. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005; 294(18):2315-22.
- Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации под ред. А.А. Баранова и Л.С. Страчунского. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2007; 9(3):200-10.
- Kaplan E.L., Johnson D.R. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001; 8:1180-6.
- Ovetchkine P., Levy C., de la Rocque F., et al. Variables influencing bacteriological outcome in patients with streptococcal tonsillopharyngitis treated with penicillin V. *Eur J Pediatr* 2002; 161:365-7.
- Pichichero M.E., Casey J.R., Mayes T., et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:917-23.
- Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: Clinical and pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 2006; 43(11):1398-406.
- Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., et al. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:185-90.
- Niederman M.S., Sarosi G.A., Glassroth G. Editors. *Respiratory Infections*. Lippincott Williams and Wilkins; 2nd Edition, 2001.
- Stewart P.S. Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2517-22.
- Esposito S., Bosis S., Begliatti E., et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):206-9.
- Principi N., Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma*

- pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:334-4.
15. Esposito, S., Cavagna, R., Bosis, S., et al. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:607-10.
 16. Esposito S. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004; 53:645-51.
 17. Dorigo-Zetsma J. W., Wilbrink B., van der Nat H., Bartelds A. I. M., Heijnen M.-L. A., Dankert J. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis* 2001; 183:675-8.
 18. Esposito S., Marchisio P., Capaccio P., et al. Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(12):1233-7.
 19. Zaleska-Krecicka M., Choroszy-Król I., Skrzypek A., et al. *Chlamydia pneumoniae* occurrence in children with adenoid vegetations. *Otolaryngol Pol* 2006; 60(6):859-64.
 20. Normann E., Gnarp J., Nääs H., et al. *Chlamydia pneumoniae* in children undergoing adenoidectomy. *Acta Paediatr* 2001; 90:126-9.
 21. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24:171-81.
 22. Gonzales R., Sande M.A. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2001; 135 (9):839-40.
 23. Principi N., Esposito S., Cavagna R., et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother* 2003; 15(1):53-9.
 24. Stelmach I., Podsiadłowicz-Borzecka M., Jurałowicz D., et al. Analysis of possible causes of recurrent respiratory tract infections in children from Lodz, Poland. *Pneumonol Alergol Pol* 2003; 71 (5-6):237-44.
 25. Mayaud C. Epidemiology of acute lower respiratory tract infections in adults. Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. *Presse Med* 1997; 26(26):1248-53.
 26. Wangroongsarb P., Geenkajorn K., Pektkanchanapong W., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection among young children with respiratory diseases in Thailand. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56(4):146-50.
 27. Ikezawa S. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in acute respiratory tract infection and detection of anti-*Chlamydia pneumoniae*-specific IgE in Japanese children with reactive airway disease. *Kurume Med J* 2001; 48(2):165-70.
 28. Vishniakova L.A., Zhogolev S.D., Moshkevich I.R. Pneumococcal and chlamydial infections in a closed community. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2001; 4:60-4.
 29. Ouchi K., Komura H., Fujii M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73(12):1177-82.
 30. Macfarlane J., Holmes W., Gard P., et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56(2):109-14.
 31. 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; 24(5):438-44.
 32. Schmidt S.M., Muller C.E., Mahner B., et al. Prevalence, rate of persistence and respiratory tract symptoms of *Chlamydia pneumoniae* infection in 1211 kindergarten and school age children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(8):758-63.
 33. Versteegh F.G., Weverling G.J., Peeters M.F., et al. Community-acquired pathogens associated with prolonged coughing in children: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(10):801-7.
 34. Сиземов А. Н., Комелева Е. В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач* 2005; 7:82-7.
 35. Harnden A., Grant C., Harrison T., et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ* 2006; 333 (7560):174-7.
 36. Sabella C. Pertussis: old foe, persistent problem. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(7):601-8.
 37. Boulouffe C., Vanpee D. Increasing cause of cough among adults. *Emerg Med Australas* 2008; 20(3):280-3.
 38. Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD004404.
 39. Tiwari T., Murphy T.V., Moran J.; National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-14):1-16.
 40. Murphy T.F., Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging* 2002; 19:761-75.
 41. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2):380S-5S.
 42. Ito T., Yoshida S. Administration of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Nippon Rinsho* 2003; 61(12):2170-4.
 43. Beaty C.D., Grayston J.T., Wang S.P., et al. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1408-10.
 44. Blasi F., Legnani D., Lombardo V.M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6:19-22.
 45. Miyashita N., Niki Y., Nakajima M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998; 114:969-71.
 46. Soler N., Torres A., Ewig S., et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
 47. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B., et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary dis-

- ease and *Chlamydia pneumoniae* infection. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:349-53.
48. Karnak D., Beng-sun S., Beder S., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 2001; 95:811-6.
49. Seemungal T.A., Wedzicha J.A., MacCallum P.K., et al. *Chlamydia pneumoniae* and COPD exacerbation. Thorax 2002; 57:1087-8.
50. Blasi F., Damato S., Cosentini R., et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax 2002; 57:672-6.
51. European study on community-acquired pneumonia committee. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir Rev 1998; 8:391-426.