

Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы

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.

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 не прямые (пропущенные дни учебы и рабочие дни) – 22,5 млрд долларов США.

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*. 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). 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.

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%. Среди основных причин неудачной эрадикации выделяют низкий комплаенс 10-дневных курсов пенициллина, повторное заражение стрептококками от инфицированного окружения, инаktivация пенициллина копатогенами полости рта, явление толерантности стрептококков к пенициллину и др.

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

В ходе исследования, выполненного К.Л. Kaplan и 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. Результаты воздействия препаратов (пенициллин, эритромицин, азитромицин, цефалотин и клиндамицин) оценивались с применением трех методик: электронной микроскопии ультратонких срезов внутриклеточно локализованных БГСА, подтверждение 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.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о важной роли бактериальных биопленок при инфекциях

ЛОР-органов, снижающих чувствительность возбудителей к антибиотикам. Предполагают, что БГСА также способен к образованию биопленок. Макролиды, в частности азитромицин, хорошо проникают через биологические мембраны, а также в некоторые биопленки, и в этом отношении имеют преимущество перед β -лактамами антибиотиками.

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*. Следует отметить, что пока до конца не ясно, являются ли эти атипичные возбудители копатогенами или ключевыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита, а также сложно говорить об исходах этих инфекций в тех случаях, когда антибиотики не назначаются.

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. Полученные результаты представлены в таблице 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

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 развитии острого фарингита, что подтверждается крайне редким выделением данного патогена у здоровых детей, а *S. pneumoniae*, скорее всего, выступает в роли копатогена. 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.

Роль атипичных возбудителей подтверждена и при рецидивировании тяжелого острого тонзиллофарингита у детей, которым проводилась тонзиллэктомия. В исследовании сравнивали 2 группы детей: пациентам 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 мес 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

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

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

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

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*.

Продолжение на стр. 38.

Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы

Продолжение. Начало на стр. 37.

Аденоидные вегетации

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

роль пневмококка можно было предположить в 81,9% случаев внебольничной пневмонии, 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. За период с июля 1995 по декабрь

пациентов с инфекцией, вызванной атипичными возбудителями. В то же время долговременный клинический эффект (на протяжении 6 мес) 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.

В другом исследовании, в котором участвовали 1706 детей в возрасте от 6 мес до 14 лет с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, в том числе группа часто болеющих детей 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 β -лактамами ($p < 0,0001$) или назначением только симптоматической терапии ($p < 0,0001$).

Немецкие исследователи изучили распространенность инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, у 1028 школьников с симптомами со стороны дыхательных путей (кашлем, ринитом, болью в ушах и горле) в 2 возрастных группах среди учащихся 1-2 и 7-8 классов. 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, особенно у детей, и нередко является признаком респираторной инфекции (в первую очередь, коклюша). Несмотря на наличие эффективной и безопасной вакцины, заболеваемость коклюшем составляет 44,6 случая на 100 тыс. детского населения, а в мегаполисах достигает 214,4 случая на 100 тыс. детского населения. Таким образом, *Bordetella pertussis* продолжает оставаться значимой причиной заболеваемости и выявляется в 17-37% случаев длительного кашля.

Напряженность поствакцинального иммунитета снижается через 5 лет, что обуславливает возникновение резервуаров инфекции среди детей старшего возраста, подростков и взрослых. Коклюш следует заподозрить при сохранении кашля на протяжении 3-6 нед.

Препаратом выбора для лечения и пост-экспозиционной профилактики коклюша считается эритромицин, который назначается в течение 14 дней. Тем не менее, несмотря на эффективность терапии эритромицином, необходимость применения 4 р/сут и достаточно высокая частота возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) со стороны желудочно-кишечного тракта являлись причиной низкой приверженности в отношении рекомендованного 14-дневного курса. 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 лучшим 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 пост-экспозиционной профилактики коклюша не является оправданным.

В настоящее время азитромицин включен в рекомендации Центра США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) по лечению коклюша. Его необходимо назначать детям до 6 мес в дозе 10 мг/кг 1 р/сут в течение 5 дней; детям старше 6 мес — 10 мг/кг в 1-й день (но не более 500 мг), далее по 5 мг/кг (2-5-й день терапии).

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*. 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%.

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. 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.

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.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2009, т. 11, № 2.

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

Острая 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.	%	
<i>M. pneumoniae</i>	31	52,5	3	5,1	<0,0001
<i>S. pneumoniae</i>	9	15,3	0		<0,05
<i>M. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	6,8	1	1,7	>0,05

В другом исследовании E. Norgann и 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 свидетельствуют о частом обнаружении *S. pneumoniae* в аденоидах у детей, подвергшихся аденотомии. В то же время на основании полученных сведений пока сложно сделать вывод об этиологической значимости *S. pneumoniae* у детей с аденоидными вегетациями.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ)

Согласно классическим руководствам считается, что большинство случаев т. н. 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 (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*), в этиологии подобных инфекций, особенно у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии и у детей.

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. По данным польских исследователей, проанализировавших случаи рецидивирующих инфекций дыхательных путей у 6335 детей в возрасте от 3 мес до 17 лет, *M. pneumoniae* была причиной 26,9% обострений.

M. pneumoniae и *S. pneumoniae* являются причиной 6-15% случаев острого бронхита. 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%. По данным исследования, проведенного в Японии, в ходе которого были обследованы 411 детей, *S. pneumoniae* была выделена в 41,4% случаев острого бронхита и в 24,1% случаев инфекций верхних дыхательных путей.

В России описана эпидемическая вспышка внебольничной пневмонии, острого бронхита и ОРЗ в организованной группе людей молодого возраста, которая произошла в декабре 1997 — мае 1998 гг. При этом, по данным непрямои иммунофлюоресценции, этиологическую

1998 года 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.

В исследовании, проведенном S. Espósito и соавт., 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 приняли 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/сут 3 дня/нед на протяжении 3 нед) 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 мес) клинический эффект отмечался значительно чаще среди пациентов, получавших азитромицин совместно с симптоматической терапией, чем среди детей, получавших только симптоматическую терапию, однако различия были статистически значимыми только в группе