

Об использовании макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей у детей

Клинические проявления микоплазменных пневмоний, а также бронхитов и пневмоний, вызванных *Chlamydia trachomatis*, у детей первых месяцев жизни достаточны для правильного эмпирического выбора антибиотика.

Макролидные антибиотики завоевали большую популярность среди врачей благодаря своей эффективности при многих инфекциях и безопасности. Особое значение они приобрели в связи с внедрением серологических и молекулярных (полимеразная цепная реакция – ПЦР) методов выявления атипичных возбудителей – микоплазм и хламидий (у взрослых также легионелл), инфицирование которыми является основным показанием к использованию макролидов при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ). Поскольку макролиды подавляют и кокковую флору, а азитромицин активен также в отношении *Haemophilus influenzae*, им заменяют β -лактамы антибактериальные препараты при аллергии. Столь широкий диапазон эффективности послужил основанием для включения азитромицина и ряда других макролидов в списки жизненно важных средств и бесплатных лекарств для детей.

Поскольку диагноз атипичной инфекции часто зыбок, как и сведения об аллергии к β -лактамам, эти показания к применению макролидов при ОРЗ у детей достаточно расплывчаты. Это порождает неоправданное применение макролидов, например при вирусных инфекциях, что ведет к выработке устойчивости бактериальной флоры. Так, согласно данным недавнего исследования, проведенного в 4 городах России, частота выявления пневмококков со сниженной чувствительностью к эритромицину составила от 2,3% в г. Томске и до 12,5% в г. Иркутске; к джозамицину – от 1,2% в г. Томске и до 8,6% в г. Москве. Штаммов пиогенного стрептококка группы А со сниженной чувствительностью к эритромицину выявлено от 8,4% в г. Москве и до 25,6% в г. Иркутске; к джозамицину – от 0,0% в г. Томске и до 8,3% в г. Санкт-Петербурге [1]. В Канаде, по данным литературы [2, 3], наблюдается тенденция к более частому использованию макролидов, чем пенициллинов. В ряде российских сообщений указывается, что 86% больных бронхитом получают антибиотики, причем на первом месте стоят макролиды [4].

С другой стороны, применение β -лактамов антибиотиков вместо макролидов при атипичных инфекциях затягивает процесс излечения больных. Неверный выбор препарата связан с недостаточной четким представлением врачей об этиологии заболеваний. Так, в Испании в одном из исследований 40,2% детей с бронхитом получали антибиотики, при этом чаще всего им назначали препараты из группы β -лактамов [5]. Помимо неоправданно широкого использования антибиотиков (основная масса бронхитов имеет вирусную природу), в этом исследовании был сделан их неправильный выбор, т. к. практически единственными (пусть и редкими) бактериальными возбудителями бронхитов у детей являются *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, при которых оправдан был бы азитромицин или другой макролид.

Роль атипичных возбудителей

Значение атипичных возбудителей как причины заболеваний нижних дыхательных путей изучалось многими авторами, которые сходятся в одном: если исключить перинатально получаемую инфекцию *Chlamydia trachomatis*, чаще всего атипичные возбудители выявляются в возрасте старше 4-5 лет и их место в общей структуре ОРЗ сравнительно невелико. В исследовании, проведенном в Нидерландах у детей с ОРЗ, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* были выявлены в 3,1 и 2,4% соответственно, чаще в возрасте старше 4 лет [6]. В Италии *M. pneumoniae* была выявлена у 11,3% детей с поражением нижних дыхательных путей, среди них 63% составляли школьники и подростки [7]. Рост частоты вызванных микоплазмой бронхитов наблюдается в осенние месяцы, когда вообще учащаются инфекции, вызванные *M. pneumoniae* [8, 9].

Значительно больший удельный вес эти два возбудителя имеют у больных пневмонией. В Финляндии *M. pneumoniae* была выявлена в 14% случаев у детей с пневмонией в возрасте до 5 лет и в 42% – у детей старшего возраста, *C. pneumoniae* – в 3% случаев у детей до 5 лет, в 15% – 5-9 лет и 30% – старшего возраста. В аналогичном исследовании, проведенном в штате Техас (США), *M. pneumoniae* была выявлена в 14% случаев у детей до 5 лет и в 22% – у детей старшего возраста, а *C. pneumoniae* – в 7% случаев у детей до 5 лет, в 30% – 5-9 лет и у 24% – у детей старшего возраста [10, 11]. Проспективное исследование пневмоний у японских детей выявило *M. pneumoniae* у 41% больных, чаще в возрасте старше 4 лет; *C. pneumoniae* была обнаружена всего у 2,4% детей [12].

Другие авторы приводят меньшие цифры: в общенациональном исследовании во Франции у взрослых пациентов с рентгенологически подтвержденной пневмонией с помощью ПЦР *C. pneumoniae* выявлена всего у 3,4% больных, *M. pneumoniae* – у 7,3%; столь же редко выявлялись атипичные возбудители и при остром бронхите – у 4,1 и 2,3% соответственно [13].

Заболевания дыхательных путей, вызванные *C. trachomatis*, наблюдаются практически только у детей первого полугодия жизни, генитальный тракт матерей которых инфицирован данным возбудителем. Поэтому частота указанной инфекции у новорожденных связана с частотой материнской инфекции. В наших исследованиях в г. Москве в 1980-1990 гг. эта этиология была серологически идентифицирована у 29% детей 1-6 месяцев жизни с пневмонией [14]. В недавнем чилийском исследовании этот показатель (на основании ПЦР) составил 18% [15].

Приведенные данные показывают, что атипичные возбудители, в первую очередь микоплазма, занимают существенное место в качестве возбудителей пневмонии, особенно у детей школьного возраста и подростков. Их доля значительно меньше в группе детей с поражением нижних дыхательных путей, среди которых преобладают бронхиты, вызванные респираторными

вирусами. *C. trachomatis* является частым возбудителем пневмонии у детей в возрасте 1-6 месяцев.

Диагностика атипичных инфекций

При диагностике атипичных инфекций у детей прежде всего необходимо учитывать клинические данные, несмотря на расширяющийся арсенал лабораторных методик [16]. Правда, в литературе часто высказывается мнение о том, что поражения нижних дыхательных путей, вызванные микоплазмой и хламидиями (в основном пневмонии у взрослых), не имеют характерных клинических симптомов [17, 18]. Это связано, по-видимому, с тем, что установить этиологию пневмонии вообще трудно, а коинфекция типичными и атипичными возбудителями – далеко не редкость. Так, в цитированном выше японском исследовании пневмококки, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* были выявлены у 89 из 141 больного пневмонией ребенка и в 28 (31%) случаях параллельно выявлялись атипичные возбудители [12].

Нередко и *M. pneumoniae*, и *C. pneumoniae* колонизируют дыхательные пути, не вызывая патологии, или же персистируют после перенесенной инфекции. Так, при обследовании в дошкольном учреждении было выявлено носительство микоплазм у многих детей с низкими (1:10-1:20) уровнями специфических антител в крови [19]. Персистенция антител после перенесенной инфекции, выявляемое с помощью ПЦР, в среднем составляет 7 нед, но может длиться до 7 мес [20]. Очевидно, что интерпретировать этиологию нового заболевания у таких детей трудно.

Сложно базировать диагноз атипичной инфекции в остром периоде у старших детей и на выявлении IgM-антител. Так, антитела к микоплазме в течение 1-й нед от начала болезни появились всего у 21% больных, на 2-й неделе – у 56 и только на 3-й – у 100% [20]. Таким образом, основываясь только на серологических данных, нельзя поставить правильный диагноз в остром периоде у большинства пациентов.

Надежный тест для диагностики инфекций *C. pneumoniae* еще не разработан, используются различные критерии, например выявление IgM-антител в титре выше 1:16 (со 2-3-й недели) или 4-кратное нарастание титра IgG-антител (с 6-8-й недели). Антибиотики могут тормозить выработку антител. При реинфекции могут нарастать титры IgG-антител и, по-видимому, характерно нарастание титров IgA-антител. Обнаружение хламидий (как и микоплазм) в респираторных секретах без соответствующей клинической картины не будет иметь диагностического значения.

У детей первого полугодия жизни диагноз инфекции *C. trachomatis* подтверждается обнаружением в крови антител класса IgM в титре 1:8 и более и/или IgG в титре 1:64 и более (если он превышает титр антител у матери). Выделение хламидий в отсутствие клинически диагностического значения не имеет.

Легионеллез у детей встречается редко, обычно речь идет о тяжелой пневмонии, которая развилась у ребенка, находившегося в помещении с центральным кондиционированием (чаще всего в международном аэропорту).

Клиническая картина микоплазменной инфекции

Клиническая картина микоплазменной инфекции у детей описана достаточно полно [9, 21, 22]. Заболеваемость повышается каждые 4-5 лет, обычно в августе-ноябре, в закрытых коллективах она может достигать 10 случаев на 1000 человек. Инкубационный период составляет 1-3 нед.

Бронхиты, вызываемые *M. pneumoniae* и по частоте выявления значительно уступающие респираторным вирусам, чаще встречаются у детей после 4-5 лет. В наших наблюдениях такой бронхит был заподозрен, по клиническим данным, у 26 (13%) из 204 госпитализированных детей с бронхитом и подтвержден лабораторно у 23; две трети пациентов (17 детей) были старше 3 лет. У 15 больных была лихорадка 38-39 °С, у 6 – выше 39 °С, обычно без существенных нарушений общего состояния. У всех больных наблюдались скудные катаральные явления, конъюнктивит без выпота, обилие мелкопузырчатых хрипов или крепитации, как правило, с двух сторон, чаще всего асимметричных, что напоминало картину обструктивного бронхита у маленьких детей. Выраженная бронхиальная обструкция отмечена у 8 детей в отсутствие указаний на бронхиальную астму в анамнезе. В анализе крови число лейкоцитов у 20 больных не превышало $15 \times 10^9/\text{л}$, а у 6 было несколько выше этого уровня. Рентгенография позволила исключить пневмонию – выявлялось лишь усиление мелких элементов легочного рисунка.

Пневмонии, вызванные микоплазмой, имеют сходную картину с бронхитом той же этиологии. Отличие практически состоит лишь в наличии при пневмонии тени на рентгенограмме – обычно негетерогенной с размытыми границами, часто двусторонней. Нередко вовлекается плевра, чаще междолевая. Ведущими симптомами являются упорный кашель и высокая температура при относительно нетяжелом состоянии, что часто ведет к позднему (на 9-12-й день) обращению к врачу. Начало, как правило, постепенное, старшие дети жалуются на мышечные боли. Пульс может не соответствовать температуре, одышка наблюдается редко. Гематологические сдвиги обычно незначительны, лейкоцитоз иногда превышает $10 \times 10^9/\text{л}$ и редко $15 \times 10^9/\text{л}$. Дифференцировать с типичной пневмонией помогают низкие уровни С-реактивного белка (в 75% случаев ниже 30 и в 100% ниже 60 мг/л) и прокальцитонина (всегда ниже 2 нг/мл). Важным признаком является отсутствие быстрого эффекта от β -лактамов антибиотика.

Начало обратного развития без лечения совпадает с падением температуры на 10-15-й день болезни. Осложнения (энцефалит, синдром Стивенса-Джонсона и др.) наблюдаются редко.

Продолжение на стр. 40.

Об использовании макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей у детей

Продолжение. Начало на стр. 39.

Клинические особенности и инфекции *S. pneumoniae*

Клинические особенности инфекции *S. pneumoniae* описывают редко. Эта инфекция в 70% случаев не вызывает (или вызывает минимальную) патологию органов дыхания. Инкубационный период составляет 21 день.

Бронхиты, вызванные *S. pneumoniae*, обычно регистрируются в возрасте старше 3 лет, они составляют 10-13% всех бронхитов [23, 24]. Кашель может длиться более 2 нед и иметь двуфазный характер. Вопреки прежним данным о роли этого возбудителя как триггера астмы позднего начала было показано отсутствие его влияния на уровень бронхиальной гиперреактивности [25]. В то же время многими авторами показано, что у больных астмой *S. pneumoniae* нередко является триггером обострения.

Пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, согласно классическим описаниям, протекают с выраженным фарингитом и/или шейным лимфаденитом, предшествующим или сопутствующим пневмонии [26]. Заболевание сопровождается нарушением общего состояния, болями в горле и охриплостью, лихорадкой, нередко развитием бронхоспазма (в отсутствие мелкопузырчатых хрипов). Рентгенологически в легких выявляют неомогенные очаги или инфильтрат; изменения крови не характерны. Без лечения протекает длительно, в диагностике помогает отсутствие эффекта от β-лактамов.

В последнее время характерные признаки хламидийной пневмонии не указываются, скорее всего, в связи с тем, что часто инфекция носит смешанный характер. Так, в серии наблюдений в Германии у 428 детей, больных бронхитом и пневмонией, в 33% случаев с помощью ПЦР в бронхиальном секрете были выявлены хламидии, причем часто — как коинфекция с пневмококком, реже — с микоплазмой. Авторы подчеркивают ассоциацию хламидий с наличием гнойного бронхита и рестриктивных изменений вентиляции [27].

S. trachomatis вызывает пневмонии у детей первых 6 мес жизни, у которых клиническая картина характеризуется усилением отрывистого кашля (стаккато) и тахипноэ без температурной реакции. Обычны мелкопузырчатые хрипы, вздутие легких без клинических признаков бронхиальной обструкции. Нередко присутствуют высокий лейкоцитоз ($>30 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилия (выше 5%). При наложении респираторно-синцитиальной вирусной инфекции может развиться обструкция и не быть лейкоцитоза. Рентгенологически на фоне вздутия выявляются усиление рисунка легких и множество мелких очажков, напоминающих картину милиарного туберкулеза.

Клинически диагноз хламидийной пневмонии несложен при наличии у ребенка 1-6 мес следующих признаков, таких как:

- нарастающая одышка при нормальной или субфебрильной температуре;
- длительный конъюнктивит на 1-м мес жизни;
- выделения из гениталий у матери во время беременности;
- сухой кашель стаккато (коклюшеподобный, но без реприз);
- рассеянные влажные хрипы в отсутствие бронхиальной обструкции;
- необычно высокие лейкоцитоз и эозинофилия.

Иногда у грудных детей эта инфекция протекает как острый бронхит (в основном необструктивный) без выраженной одышки и лейкоцитоза при наличии признаков инфекции *S. trachomatis* [26, 28].

Антибактериальное лечение атипичных инфекций

Антибактериальное лечение атипичных инфекций, как и других острых заболеваний, проводится эмпирически, лабораторное подтверждение диагноза (с указанными выше ограничениями), конечно, повышает уверенность в правильности выбора препарата.

В литературе нет разногласий в отношении выбора препаратов для лечения атипичных инфекций — это макролиды, среди которых на первое место обычно ставят азитромицин как препарат, в наибольшей степени накапливающийся в клетке и допускающий более короткие курсы лечения. У взрослых пациентов рекомендуют также применять фторхинолоны, доксициклин.

Основной вопрос, с чего начинать эмпирическое лечение больного ребенка с пневмонией — с β-лактама или макролида, — мы решаем на основании клинических данных. Как показано выше, пневмония, вызванная микоплазмой, имеет достаточно четкую симптоматику, отличную от таковой типичных пневмоний. Это позволило нам более чем у 90% больных пневмонией сделать правильный выбор — назначить азитромицин или иной макролидный антибиотик. В тех случаях, когда лечение пневмонии было начато амоксициллином и оказалось безрезультативным, замена его через 1-2 дня на азитромицин дает быстрый эффект.

Что касается контролируемых испытаний эффективности макролидов у детей, то их результаты, как правило, не дают четкого ответа в отношении преимуществ препарата той или иной группы. Ввиду недостаточно четко обоснованных диагнозов у детей необходимо проведение более индивидуализированных исследований [29]. У взрослых в подобных испытаниях показано преимущество азитромицина перед аминопенициллинами при лечении бронхита [30].

К сожалению, признаки, указывающие на вероятность атипичной этиологии пневмонии, учитываются недостаточно. По нашим данным, до госпитализации детям с типичной, в основном пневмококковой, пневмонией макролиды были назначены в 44% случаев, а с атипичной, вызванной микоплазмой, — только в 36%. Очевидно, что такой выбор говорит о слабом представлении поликлинических педиатров об этиологии пневмоний и их клинических проявлениях, а также о том, что использование антибиотиков во многом определяется не предполагаемой этиологией, а выраженностью клинической симптоматики (уровнем температуры, силой кашля и т. д.) [31]. Видна зависимость характера назначений от обилия хрипов: при атипичных пневмониях, где их много, чаще назначали более мощные, чем макролиды, β-лактамы.

Многие авторы указывают на то, что при подборе антибиотиков для стартовой терапии пневмонии нужно учитывать возможность как пневмококковой, так и атипичной этиологии, тем более

в условиях роста устойчивости кокковой флоры. Это заложено в ряде стандартов лечения пневмоний у взрослых [17]. Такой подход рекомендован в определенных ситуациях и у детей [32]. Однако в большинстве недостаточно ясных случаев оправданно начинать лечение с β-лактама и быстро заменять его на макролид при неэффективности. К сожалению, этой возможностью врачи редко пользуются в амбулаторной практике, госпитализируя ребенка при неэффективности терапии β-лактамом и не пытаясь провести замену последнего на макролид.

Неоправданно широкое применение антибиотиков, в т. ч. макролидов, при лечении бронхитов, отмеченное выше, поддерживается представлениями о том, что бронхиты у детей, в т. ч. обструктивный, имеют бактериальную природу, поскольку при них легко культивируются бескапсульные *H. influenzae* и пневмококки. Это мнение опровергается отсутствием при таких бронхитах признаков микробного воспаления и эффекта от антибиотиков, в т. ч. назначенных соответственно с чувствительностью флоры [33]. В контролируемом исследовании нами показано, что применение макролидов у грудных детей не оказывает никакого влияния на течение обструктивных форм бронхита.

Из этого правила есть исключение: бронхит, вызванный микоплазмой, в отличие от других форм бронхитов может служить показанием к назначению макролидов. Мы обычно используем азитромицин в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 дней, иногда другие макролиды (джозамицин, кларитромицин) в соответствующих дозировках сроком 7-8 дней. Эффект от терапии проявляется снижением температуры ниже 38 °С, чаще в течение первых суток от начала терапии. Купирование обструкции происходит в течение 1-2 дней. Кашель и хрипы в легких купируются за 4-5 дней.

При атипичных пневмониях у детей 1-6 мес жизни препаратом выбора является азитромицин. Он эффективен как в дозе 10 мг/кг/сут курсом 5 дней, так и в виде однократной дозы 30 мг/кг. Его можно использовать и при хламидийном бронхите. У детей первых 2 мес жизни, особенно недоношенных, применение 14- и 15-членных макролидов может сопровождаться развитием пилоростеноза [34, 35]. Поэтому для лечения хламидиоза (пневмонии, конъюнктивита) у таких детей лучше применять 16-членные макролиды (мидекамицин, джозамицин) с менее выраженным прокинетическим действием.

Лечение легионеллезной пневмонии проводят с помощью внутривенных инфузий эритромицина или азитромицина (разрешен с 16 лет), а также рифамицином и фторхинолонами.

Литература

1. Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия, 2008, т. 17, № 2. С. 1-4.
2. Marra F., Patrick D.M., Chong M., Bowie W.R. Antibiotic use among children in British Columbia, Canada J Antimicrob Chemother 2006; 58 (4): 830-39.
3. Stille C.I., Andrade S.E., Huang S.S. et al. Increased use of second-generation macrolide antibiotics for children in nine health plans in the United States. Pediatrics 2004; 114 (5): 1206-11.
4. Бондарь Г.Н., Лучанинова В.Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока // Педиатрическая фармакология, 2007, т. 4, № 1. С. 19-22.

5. Ochoa C., Inglada L., Eiros J.M. et al. Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (8): 751-58.
6. Tjhe J.H., Dorigo-Zetsma J.W., Roosendaal R. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in children with acute respiratory infection in general practices in The Netherlands. *Scand J Infect Dis* 2000; 32 (1):13-7.
7. Defilippi A., Silvestri M., Tacchella A. et al. Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1762-68.
8. Marguet C. Bronchopulmonary infections in the infant and the child. *Rev Prat* 2007; 57 (11): 1237-44.
9. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия // *Consilium medicum (Педиатрия)*, 2006, № 2. С. 23-26.
10. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C. et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (11): 986-99.
11. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18 (2): 98-104.
12. Bamba M., Izaki K., Sugaya N. et al. Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan. *Infect Chemother* 2006; 12 (1): 36-41.
13. Gaillat J., Flahault A., de Barbeyrac B. et al. Community epidemiology of Chlamydia and Mycoplasma pneumoniae in LRTI in France over 29 months. *Eur J Epidemiol* 2005; 20 (7): 643-51.
14. Острые пневмонии у детей / Под ред. В.К. Таточенко. — Чебоксары, 1994.
15. Martinez M.A., Millan F., Gonzalez C. Chlamydia trachomatis genotypes associated with pneumonia in Chilean infants. *Scand J Infect Dis* 2009; 41 (4): 313-16.
16. Nelson C.T. Mycoplasma and Chlamydia pneumonia in pediatrics. *Semin Respir Infect* 2002; 17 (1): 10-14.
17. Principi N., Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1 (5): 334-44.
18. Gupta S.K., Sarosi G.A. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85 (6): 1349-65.
19. Попова Л.А. Острые респираторные заболевания в детских учреждениях / Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А. Острые заболевания органов дыхания у детей. — М., 1981. — С. 10-16.
20. Nilsson A.C., Bjorkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008; 11 (8): 93.
21. Таточенко В.К. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. 2004, 2006.
22. Hueston W.J., Mainous A.G. Acute bronchitis. *Am Fam Physician* 1998; 57 (56): 1270-84.
23. Бурова А.А. Роль Chlamydia pneumoniae в этиологии острого бронхита у детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 4. С. 53-55.
24. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. Chlamydia pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (1): 29-35.
25. Suttithawil W., Ploysongsang Y., Nunthapisud P. et al. Acute primary Chlamydia pneumoniae bronchitis and bronchial hyperresponsiveness in young nonasthmatic Thai military recruits. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99 (5): 413-18.
26. Федоров А.М. Шадящие методы диагностики и лечения острой пневмонии. Автореф. дисс. док. мед. наук. М., 1992.
27. Schmidt S.M., Muller C.E., Gurtler L. et al. Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection aggravates therapy refractory bronchitis or pneumonia in childhood. *Clin Paediatr* 2005; 217 (1): 9-14.
28. Шамансурова Э.О. Респираторный хламидиоз у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1988.
29. Gavranich J.B., Chang A.B. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections (LRTI) secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20 (3): CD004875.
30. Panpanich R., Lertrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1): CD001954.
31. Brookes-Howell L., Butler C., Hood K. et al. Attitudes and perceptions of doctors and patients to antibiotic use for LRTI in Europe. *ESCMID, Helsinki 16-19 May 2009* [S374] <http://www.escmid.org/eccmid2009>.
32. Строчунский Л.С. Устное сообщение. 2001.
33. Наймушина Н.Б. Клиническая оценка роли гемофильной палочки в развитии острых заболеваний дыхательных путей у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1986.
34. Honem M.A., Paulozzi M.J., Himeright I.M. et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin. A case review and cohort study. *Lancet* 1999; 354: 2101-5.
35. Morrison W. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (2): 186-88.