© Спичак Т.В., Катосова Л.К., 2008

Т.В. Спичак, Л.К. Катосова

РОЛЬ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Представлен обзор данных литературы, касающихся исследований *Chlamydophila pneumoniae* инфекции при бронхиальной астме (БА). Освещены современные методы диагностики и лечения респираторной хламидийной инфекции. Особое мнение уделено группе макролидов. Приведены результаты собственных клинико-лабораторных исследований, выполненных с использованием иммунофлуоресцентного метода (тест-системы SeroFIA, Израиль) для дифференцированного определения специфических антител классов IgG, IgA и IgM к *Chlamydophila pneumoniae* у 164 детей и подростков с хроническими и рецидивирующими болезнями легких, включая 54 больных БА разной степени тяжести, а также 35 детей группы контроля.

Authors present the review of literature data about studies of *Chlamydophila pneumoniae* infection in cases of bronchial asthma and elucidate current methods of respiratory chlamydiasis diagnosis and threatment with high emphasis of macrolides usage. They present data of proper clinical and laboratory examination performed in 164 children and adolescents with chronic and recurrent respiratory tract deceases (including 54 patients with bronchial astma of different severity) and in 35 children of control group. Examination included differentiated determination of specific antibodies (IgG, IgA and IgM) to *Chlamydophila pneumoniae* with usage of immunifluorescent method (SeroFIA test- system, Israel).

Респираторные инфекции, связанные с атипичными возбудителями, остаются в центре внимания исследователей многих стран [1–3]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении респираторной хламидийной инфекции (ХИ), обусловленной *Chlamydophila pneumoniae (C. pneumoniae),* сохраняются проблемы, связанные с диагностикой и лечением.

Хламидии, как известно, являются облигатными внутриклеточными патогенами. По своей структуре они близки к классическим бактериям, но в отличие от последних не обладают метаболическими механизмами, необходимыми для самостоятельного размножения. Хламидии имеют двухфазный жизненный цикл, уникальность которого обусловлена наличием двух различных форм существования бактерий в виде элементарных (ЭТ) и ретикулярных (РТ) телец. Внутриклеточный цикл развития хламидий длится 48–72 ч. Вновь образовавшиеся инфекционные ЭТ, попадая во внеклеточное пространство, инфицируют новые клетки и поддерживают инфекционный процесс. При нормальном противоинфекционном иммунитете большинство хламидий уничтожаются фагоцитами хозяина. Однако внутриклеточные патогены обладают способностью блокировать механизмы иммунной защиты хозяина [4–6]. Благодаря этому клетки хозяина не только не уничтожают хламидии, но и способствуют их росту и размножению. Важной особенностью *C. pneumoniae* является способность персистировать и вызывать патологию респираторного тракта в виде микст-инфекций в ассоциации с другими респираторными патогенами [7].

Данные о распространенности *C. pneumoniae* инфекции достаточно противоречивы [1–3, 8]. У детей раннего возраста чаще диагностируют инфекцию, связанную с *Chlamydia trachomatis* [9, 10]. Инфицирование *C. pneumoniae* обычно происходит в дошкольном и школьном возрасте, а реинфицирование может произойти в любой период последующей жизни [11].

Респираторная ХИ является этиологической причиной от 6 до 30% внебольничных пневмоний у детей [1, 10, 12, 13], реже ее диагностируют при патологии верхних дыхательных путей [10]. В последнее время отмечают высокую частоту респираторных хламидиозов у больных бронхиальной астмой (БА) (от 24 до 52%) , особенно при ее тяжелом течении (табл. 1).

Однако, как видно из табл. 1, представленные данные не позволяют судить об истинной распространенности *C. pneumoniae* инфекции при БА, так как авторы использовали разные методы диагностики ХИ и в большинстве исследований отсутствовала контрольная группа [10, 14–18].

Методы лабораторной диагностики C. pneumoniae инфекции. В связи с тем, что *C. pneumoniae* инфекция характеризуется стертой клинической симптоматикой, основная роль в ее диагностике принадлежит лабораторным методам. Среди существующих методов диагностики наибольшее распространение получили иммунологические методы. Реже используется полимеразная цепная реакция (ПЦР — молекулярно-биологический метод), а культуральный и морфологический методы применяют лишь в научных целях.

Таблица 1

Распространенность *C. pneumoniae* инфекции при БА у детей

Авторы	Страна, год	Метод (материал)	Частота *C. pneumoniae*, %		
			бронхиальная астма	бронхиальная астма и другие бронхиты	контрольная группа
Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA et al.	Великобритания, 1998	ПЦР (назофарингеальный аспират)	—	28	—
Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. и др.	Россия, 2004	ИФА (сыворотка крови)	47	—	—
Савенкова М.С.	Россия, 2004	ИФА (сыворотка крови)	27	—	—
Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А.	Россия, 2003	МИФ (сыворотка крови)	26	35	31
Teig N, Anders A, Schmidt SM et al.	Германия, 2001	ПЦР (браш-биопсия назальных образцов и индуцированная мокрота)	24	—	0
Webley WC	США, 2005	ПЦР (жидкость бронхоальвеолярного лаважа)	35	54	—

Для повышения достоверности диагностики принято использовать не менее двух методов исследования из-за возможности получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов. При этом оптимальным является сочетание серологического метода с ПЦР или культуральным исследованием [19].

Серологические методы (микроиммунофлюоресцентный, иммуноферментный анализ и реакция связывания комплемента) с использованием диагностикумов на основе родо- и видоспецифических антигенов позволяют выявлять специфические антитела, которые накапливаются в сыворотке крови и секретах инфицированного организма в процессе иммунного ответа на внедрение возбудителя. В ряде случаев с их помощью можно определить стадию инфекции.

Однако сохраняется проблема, связанная с тем, что *C. pneumoniae* инфекция, подтвержденная культуральным методом, может не сопровождаться сероконверсией, особенно у детей [20]. Так, Block S. и соавт. [20] в исследовании полиочаговых пневмоний у детей с подтвержденной культуральным методом *C. pneumoniae* инфекцией, используя микроиммунофлюоресцентный метод, обнаружили антитела к *C. pneumoniae* лишь у 28% обследованных.

Для выявления антигена возбудителя используют метод иммунофлюоресцентной микроскопии, который, к сожалению, имеет низкую чувствительность (20–60%), а его специфичность зависит от навыков персонала [8, 19].

В основе ПЦР лежит выявление в составе биологического материала фрагментов ДНК или РНК, специфических для вида возбудителя. Метод обладает высочайшей чувствительностью, практически полностью исключает ложноположительные результаты и позволяет ставить диагноз на любой стадии инфекции, а также обнаруживать минимальное количество возбудителя вне зависимости от его жизнеспособности [20]. Однако результаты ПЦР не позволяют дифференцировать острое, хроническое инфицирование и персистенцию *C. pneumoniae*, а также зависят от качества используемых праймеров и соблюдения технических требований при проведении исследований.

Большинство клиницистов и лабораторных работников для диагностики *C. pneumoniae* инфекции используют критерии Grayston G.T. и соавт. [21], основанные на методе микроиммунофлюоресценции и определении специфических к *C. pneumoniae* антител (IgG, IgM, IgA).

В соответствии с критериями Grayston G.T. и соавт. [21] признаком острой респираторной ХИ является 4-кратное увеличение титра IgG антител (АТ) в парных сыворотках, полученных с интервалом 2–3 недели, а также изолированное обнаружение диагностического титра IgM АТ (≥1:16) или IgG АТ в титре > 1:512.

При реинфекции IgM АТ могут отсутствовать. Характерно быстрое (в течение 1–2 недель) появление IgG АТ или так же, как при остром инфицировании, 4-кратное нарастание титра IgG АТ в парных сыворотках.

Современные данные о связи ХИ с БА. В последнее время активно обсуждается участие респираторной ХИ в патогенезе синдрома бронхиальной обструкции и БА. Большинство исследований выполнено у взрослых больных. Полученные при этом результаты оказались достаточно противоречивыми.

В исследованиях ряда авторов установлено, что острая ХИ (или микоплазменная) может инициировать БА у ранее бессимптомных больных [22–24].

Cunningham A.F. и соавт. [14], а также Hahn D.L. и соавт. [22] отметили усиление симптомов БА у взрослых пациентов за счет синергизма ХИ и аллергического воспаления.

Biscione G.L. и соавт. [25] при многократном (каждые 2 недели на протяжении 3 мес) исследовании образцов назального секрета у 74 пар больных БА и «неастматиков» методом ПЦР обнаружили достоверно более частую *C. pneumoniae* инфекцию у больных: у 6,4% по сравнению с 2,3% соответственно. Инфицирование и персистенцию *C. pneumoniae* инфекции у больных БА связывают с низким уровнем интерферона γ и гиперпродукцией ИЛ5 [26].

По данным других исследователей, ХИ является причиной обострений БА у 10% взрослых [27], а в 5–30% случаев у детей она приводит к развитию эпизодов бронхиальной обструкции или обострению БА [10, 24, 28].

Cunningham A.F. и соавт. [14] при обследовании 108 детей 9–11 лет в течение 13 мес выявили корреляцию между хронической *C. pneumoniae* инфекцией и частотой обострений БА. У больных, имевших 7 и более обострений БА за время наблюдения, специфические IgA АТ к *C. pneumoniae* регистрировались в 7 раз чаще, чем у детей, имевших одно обострение [14].

В международном исследовании с участием 619 серопозитивных в отношении *C. pneumoniae* больных 18–60 лет с БА установлена связь между диагностическими титрами антител (IgG и IgA) к *C. pneumoniae* и маркерами тяжести БА: использованием высокой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), частотой дневных симптомов и уровнем снижения объема форсированного выдоха в 1 с ($ОФВ_1$) [29].

Однако более поздние исследования Lieberman D. и соавт. [20], выполненные у 100 взрослых больных, госпитализированных в связи с обострением БА, не выявили достоверных различий в частоте острой *C. pneumoniae* инфекции между основной и контрольной группами (соответственно у 8% больных с БА по сравнению с 6% в группе контроля), что не подтверждает связь обострений БА с ХИ. В этом исследовании было показано, что лишь острая *M. pneumoniae* инфекция сочеталась с необходимостью госпитализации больных по поводу обострения БА [30].

Отсутствие связи между тяжестью или обострением БА у детей и диагностированной атипичной инфекцией было также продемонстрировано в исследовании Thumerelle C. и соавт. [31]. Обследовав 82 ребенка от 2 до 16 лет с БА и 27 детей группы контроля с помощью серологического метода для выявления АТ к *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* и ПЦР для диагностики респираторных вирусов, авторы подтвердили высокую частоту вирусной инфекции, особенно энтеро- или риновирусной, при обострении БА.

Цель нашего исследования заключалась в изучении распространенности и роли *C. pneumoniae* инфекции у детей с БА.

Материалы и методы исследования

Из 164 обследованных детей и подростков от 3 до 18 лет (из них 85% школьников) с различными хроническими и рецидивирующими бронхитами у 54 больных была диагностирована БА разной степени тяжести. Диагностику и определение степени тяжести БА осуществляли в соответствии с критериями, указанными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [32].

В контрольную группу вошли 35 детей, сопоставимых по возрасту и не имевших в анамнезе, а также на момент обследования респираторных жалоб и признаков поражения дыхательных путей.

Диагностику *C. pneumoniae* инфекции осуществляли на основании определения АТ классов IgG, IgA, IgM к *C. pneumoniae* с помощью иммунофлюоресцентного анализа (MIF) и использования тест-систем SeroFIA (фирма Savyon, Израиль).

Результаты и их обсуждение

Респираторная ХИ, обусловленная *C. pneumoniae*, диагностирована у 58 (35%) из 164 обследованных с рецидивирующими и хроническими бронхитами. При этом наиболее часто встречались АТ класса IgG, обнаруженные у 32,9% больных (см. рисунок). В группе контроля АТ к *C. pneumoniae* класса IgG выявлены практически у такого же числа подростков (у 31,4%), что указывает на до-

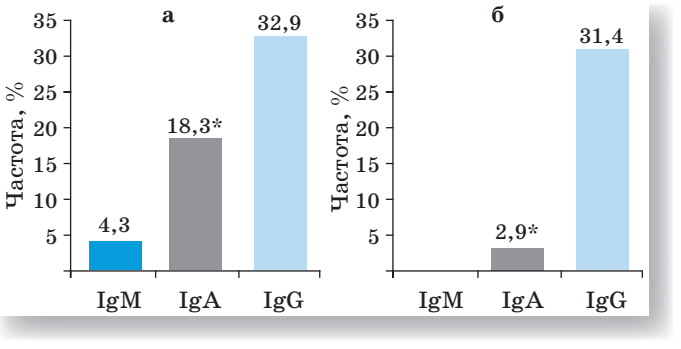

Рисунок. Частота выявления хламидийных АТ у больных бронхолегочной патологией (а) и в группе сравнения (б).
* $p<0,05$.

Таблица 2

Характеристика больных с разной степенью тяжести БА

Характеристика	Все больные (n=54)	Степень тяжести БА		
		легкая персистирующая (n=15)	среднетяжелая (n=19)	тяжелая (n=20)
Пол: мальчики/девочки	36/18	11/4	11/8	14/6
Возраст, годы	10,7±0,36	10,4±0,38	10,5±4,36	11,3±1,84
Фаза заболевания: обострение/ремиссия, %	33/67	33/67	37/63	30/70
Кожные тесты, %: поливалентные моно(би)валентные	62,9 37,1	13,3 86,7	63,2 36,8	100 0
IgE, IU/ml	446,6±53,0	391,0±118,0	512,63±2,83	415,6±3,87
Аллергический риносинусит, %	46,3	73,3	26,3	45,0
Сопутствующая патология, %	57,4	46,7	53,0	70,0
Очаги хронической инфекции в носоглотке, %	18,5	26,7	26,0	5,0

статочную распространенность ХИ в данной возрастной группе. Однако больные с бронхолегочной патологией имели более высокие титры IgG АТ и более частое выявление АТ класса IgA (у 18,3% и 2,9% соответственно, p<0,001) по сравнению с контрольной группой.

Частота выявления АТ классов IgM, IgA и IgG к *C. pneumoniae* у детей с БА составила 25,9%, что в целом согласуется с данными других авторов [10, 15]. АТ классов IgM, IgA и IgG были обнаружены соответственно у 6,1%, 12,5% и 22,2% обследованных с БА. Обнаружение АТ класса IgM изолированно или в сочетании с АТ класса IgA свидетельствовало об острой респираторной ХИ. В остальных случаях имели место реинфекция или хроническое инфицирование.

Таблица 3

Клинические признаки у серопозитивных и серонегативных детей с БА

Клинические признаки		Частота, %	
		АТ+ (n=14)	АТ– (n=40)
Степень тяжести БА	легкая (n =15)	21,4	30
	среднетяжелая (n=19)	35,7	35
	тяжелая (n =20)	42,9	35
Фаза болезни	обострение	28,6	35
	ремиссия	71,4	65
Лейкоциты>$8 \cdot 10^9$/л и/или СОЭ>10 мм/ч		35,7	15
Очаги хронической инфекции в носоглотке		7,14	27,5*
Отек слизистой оболочки носа и/или придаточных пазух носа		50,0	47,5

* p<0,05.

Общая характеристика больных с разной степенью тяжести БА представлена в табл. 2. Как видно из табл. 2, больные с разной степенью тяжести БА были сопоставимы по возрасту. Признаки обострения БА при поступлении имел каждый 3-й ребенок как в общей группе, так и при различной степени тяжести. По результатам кожного тестирования у 34 (62,9%) из 54 обследованных выявлена поливалентная сенсибилизация, которая преобладала у больных со среднетяжелым (63,2%) и, особенно, с тяжелым (100%) течением болезни. Уровень общего IgE колебался от 155 до 1467 МЕ/мл, не имея достоверных отличий у больных с разной степенью тяжести БА. Более половины больных имели сопутствующую аллергическую патологию (атопический дерматит, пищевую и/или лекарственную аллергию), частота которой возрастала с тяжестью болезни. Очаги хронической патологии в носоглотке встречались относительно редко (у 18,5%).

При сопоставлении клинических проявлений БА у детей с лабораторными признаками *C. pneumoniae* инфекции и без таковых нами обнаружена тенденция к увеличению частоты инфицирования ХИ по мере возрастания тяжести БА (табл. 3).

Нередко подобные результаты связывают с прямым влиянием ХИ на тяжесть БА. Однако не надо забывать о том, что тяжелых больных чаще госпитализируют и они имеют больше возможностей для инфицирования ХИ в условиях стационара.

Наши исследования не подтверждают связь обострений БА с ХИ, так как число детей, находившихся в обострении БА, не имело достоверных отличий среди серопозитивных и серонегативных больных (28,6% и 35% соответственно, p>0,05).

Показанием к назначению лечения при *C. pneumoniae* инфекции является острое инфицирование, реинфекция или обострение хронической инфекции.

Нецелесообразно назначать лечение при изолированном обнаружении IgG АТ в низких титрах, так как это связано со «следовой» реакцией после перенесенной инфекции. Однако при нарастании титров IgG АТ или их исходно высоких значениях, которые могут быть обусловлены реинфекцией или хроническим инфицированием, больных следует лечить.

Для лечения респираторного хламидиоза используют лишь те группы антибиотиков, которые способны проникать внутрь клеток и действовать на внутриклеточные патогены: макролиды, тетрациклины, реже — фторхинолоны и рифампицин.

Поскольку при выборе антибиотика для лечения ребенка необходимо учитывать не только эффективность, но и максимальную безопасность, спектр перечисленных препаратов сужается до группы макролидов [33–36].

Макролиды [37, 38] представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактоновое кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин — Сумамед) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин).

Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Нежелательные реакции в виде нарушения функции желудочно-кишечного тракта, транзиторного повышения активности трансаминаз отмечены, главным образом, при применении эритромицина. Аллергические реакции (сыпь, крапивница) регистрируются крайне редко.

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в тканях значительно выше сывороточных.

Ряд уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств азитромицина делают его одним из наиболее используемых макролидных антибиотиков на протяжении последних 10 лет [39].

Азитромицин создает наиболее высокие внутриклеточные концентрации [37, 38, 40]. Благодаря этому азитромицин может проявлять бактерицидный эффект в отношении ряда возбудителей, в то время как большинство макролидов обладают лишь бактериостатическим действием. Установлена способность азитромицина повышать фагоцитоз полиморфноядерных лейкоцитов и противоинфекционную защиту [41, 42].

Азитромицин обладает противовоспалительной активностью за счет подавления синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ1, 6, 8, фактора некроза опухоли α) и усиления секреции противовоспалительных цитокинов (ИЛ2, 4, 10) [42].

Фармакокинетические особенности макролидов последних поколений позволяют назначать их не более 2–3 раз, а азитромицин — 1 раз в сутки, что также выгодно отличает их от эритромицина, который назначается 4 раза в сутки.

Несмотря на рост резистентности возбудителей ко многим группам антибактериальных препаратов, *C. pneumoniae* не имеет клинически значимой резистентности к макролидам [43]. Большинством авторов признана высокая эффективность и перспективность использования макролидов при лечении респираторного хламидиоза [34–36, 43].

Имеются публикации, указывающие на то, что использование макролидов у взрослых больных с неконтролируемой стероидзависимой БА существенно уменьшает симптомы болезни и снижает зависимость от стероидов [44]. При этом отмеченный эффект может быть связан не только с антимикробной, но и с противовоспалительной активностью макролидов [45] , а также с их способностью уменьшать гиперреактивность бронхов, что, возможно, обусловлено угнетением высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний [46].

Эффект от лечения азитромицином больных с легкой и/или среднетяжелой персистирующей БА подтвержден в двух рандомизированных, контролируемых исследованиях, в которых азитромицин назначался по 250 мг 2 раза в неделю в течение 8 нед [45, 47]. Исследования показали, что клинико-функциональный эффект был получен лишь у больных с подтвержденной хронической ХИ.

В работе Ekici A. и соавт. [48] оценивалось влияние азитромицина на бронхиальную гиперреактивность у 11 больных с легкой БА, которые получали низкие дозы азитромицина (250 мг 2 раза в неделю) в течение 8 нед. Результаты исследования выявили достоверное снижение чувствительности к гистамину и, следовательно, снижение гиперреактивности бронхов к концу курса лечения.

Продолжительность лечения респираторной ХИ макролидами, по данным литературы, варьирует от 1–3 дней до нескольких месяцев.

Короткие курсы лечения даже при исчезновении хламидийного антигена вряд ли можно признать эффективными, зная об особенностях жизненного цикла хламидий и учитывая устойчивость ЭТ к антибактериальным препаратам.

Однако длительное непрерывное лечение макролидами на протяжении нескольких месяцев, которое в ряде случаев практикуется при хронических формах хламидиоза, также вызывает возражения из-за проблемы формирования резистентности бактериальных патогенов к антибактериальным препаратам и опасности развития дисбиоценоза в организме.

Наиболее распространенными остаются 10–14-дневные курсы для лечения острой ХИ и ее реинфекции [33, 49].

«Пульс-терапия» азитромицином относится к оригинальным и перспективным методам лечения. Она успешно использована в лечении урогенитального хламидиоза [50], у новорожденных детей [34], а также у детей с рецидивирующими и хроническими бронхолегочными болезнями и признаками *C. pneumoniae* инфекции [51].

При «пульс-терапии» азитромицин назначается в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в день по схеме 1–7–14 день или по схеме 10 мг/кг массы тела 1 раз в день 3 дня подряд в течение 3 недель, что позволяет охватить несколько циклов генераций хламидий.

Последняя схема была использована Esposito S. и соавт. [52] в рандомизированном слепом контролируемом исследовании, включавшем 352 детей 1–14 лет с острыми или повторными респираторными инфекциями в анамнезе. Группу контроля составили 208 здоровых детей. Авторами установлено, что пульс-терапия азитромицином значительно улучшает течение острых эпизодов и сокращает рецидивы респираторной инфекции, но лишь у детей с диагностированной атипичной инфекцией.

Наш опыт «пульс-терапии» азитромицином (Сумамед) в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в неделю в течение 3 недель у 12 больных с рецидивирующими и хроническими бронхитами, имевшими *C. pneumoniae* инфекцию, выявил клинический эффект у всех больных и положительную динамику серологических показателей у 9 (75%) из 12 больных. Она проявлялась в снижении в 2–4 раза уровня АТ класса IgG при одновременном исчезновении АТ класса IgA или снижении их титра. Достигнутый лабораторный эффект сохранялся в течение 6–13 мес [51].

Несмотря на то, что макролидные антибиотики обладают определенным иммуномодулирующим эффектом, для коррекции иммунологических нарушений, связанных с ХИ, при лечении хронических форм хламидиоза нередко используют комбинацию антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов (лейкинферон, интрон А и др.) [6, 53, 54].

Оценка эффективности лечения осуществляется либо по исчезновению антигена возбудителя, либо по снижению титра или исчезновению специфических АТ к *C. pneumoniae*. Однако, учитывая динамику АТ к *C. pneumoniae*, контрольное исследование целесообразно проводить не ранее, чем через 2–3 месяца.

Заключение

Таким образом, *C. pneumoniae* инфекция достаточно распространена среди детей подросткового возраста.

В связи с противоречивыми данными о взаимосвязи *C. pneumoniae* инфекции и БА у детей необходимы дальнейшие исследования, которые следует начинать со стандартизации методов диагностики, оснащения микробиологических лабораторий современным оборудованием и высококачественными тест-системами, а также с соблюдения в ходе исследований правил Качественной клинической практики (Good Clinical Practice).

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в частоте обнаружения IgG АТ у больных с бронхолегочной патологией и в группе сравнения, нами выявлено более частое обнаружение IgA АТ и более высокие титры IgG АТ у детей с болезнями нижних дыхательных путей, что скорее свидетельствует о хронической респираторной ХИ или ее реинфекции.

Результаты наших исследований, выявивших у 25,9% детей с БА лабораторные признаки *C. pneumoniae* инфекции, указывают на тенденцию к увеличению числа инфицированных больных при нарастании тяжести БА, но не подтверждают связь обострений БА с ХИ.

Макролидные антибиотики по-прежнему остаются основными препаратами для лечения респираторного хламидиоза у детей. Как показывают результаты большинства исследований, их назначение при БА целесообразно лишь в случае доказанной ХИ.

Курсы и схемы терапии респираторной ХИ нуждаются в совершенствовании. В этой связи особый интерес представляет продолжение исследований по оценке эффективности «пульс-терапии» азитромицином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Esposito S, Bosis S, Cavagna R et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and Atipical Bacterial Infections in Children 2-5 Years of Age with Community-Acquired Pneumoniae. Clinical Infectious Diseases 2002; 35:1345-1352.
2. Hammerschlag MR. Pneumoniae due to Chlamydia pneumoniae in Children: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. Pediatric Pulmonology 2003; 36: 384-390.
3. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur. Respir J 2004; 24: 171-181.
4. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 320 с.
5. Справочник по иммунотерапии для практического врача/ Под ред. А.С. Симбирцевой. - СПб.: Диалог, 2002.
6. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Карзакова Л.М., Кичигин В.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности Ронколейкина при микоплазменной и хламидийной пневмониях. Пульмонология, 2004; № 3: 25-31.
7. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Mycoplasma pneumoniae и Chlamydia pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. М.: ООО «ИПХ»ЭХО», 2002.- 64С.
8. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., Ямникова С.С. Пневмония, вызванная Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae: клиника, диагностика и лечение. Антибиотики и химиотерапия, 2001; 46: 22-29.
9. Шамансурова Э.А. Хламидийные пневмонии и бронхиты у детей. Педиатрия, 1989; № 10: 57-60.
10. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра. Consilium Medicum/ Приложение №1, Педиатрия, 2005; №1: 10-17.
11. Blasi F. Chlamydia pneumoniae in respiratory infections. Pros. 4th Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. 20-23 Aug 2000, Helsinki. Finland. – c. 32-36.
12. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumoniae in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J -1999; 18:98-104.
13. Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections. Clinical Infectious Diseases - 2001; 32:1281-1289.
14. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. Eur. Respir J - 1998; 11: 345-349.
15. Teig N, Anders A, Schmidt C, et al. Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in respiratory specimens of children with chronic lung diseases. Thorax 2005; 60(11): 962-966.
16. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А. с соавт. Этиологическое значение Chlamydia pneumoniae у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких// Вопросы современной педиатрии.-2003.- том 2, №1.- С.47-50.
17. Овсяников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., с соавт. Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с микоплазменной и хламидийной инфекцией// Аллергология и Иммунология в педиатрии.-2004.-№2-3.-С.146-149.

18. Webley WC. Infectious chlamydia often present in lungs of asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1083-1088.
19. Хламидийные инфекции. Материалы 4-го Европейского конгресса по хламидиям Европейского общества по изучению хламидий, 20-23 августа 2000, Хельсинки, Финляндия. ИППП.- 2001.- №2.- С.32-36.
20. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR. Cassel GH. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. J Pediatr Infect Dis 1995; 14: 471-477.
21. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, et al. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. J Infect Dis 1990; 161:618-625.
22. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A, Zeitz H. Evidence for Chlamydophila pneumoniae Infection in steroid-dependent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 45-49.
23. Daian CM, Wolff AH, Bielory L. The role atypical organisms in asthma. Allergy Asthma Proc 2000; 21: 107-111.
24. Esposito S, Pricipi N. Asthma in children: are Chlamydia or mycoplasma involved? Peadiatr Drugs 2001; 3: 159-168.
25. Biscione GL, Corne J, Chauhan AJ and Johnston SL. Increased frequency of detection of Chlamydophila pneumoniae in asthma. Eur Respir J - 2004; 24: 745-749.
26. Зайцева О.И., Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.В. «Новая» хламидийная инфекция. – Медицинская библиотека сервера MedLinks.ru, опубликована 11-12 2006.
27. Allegra L, Blasi F, Centanni S, et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection. Eur Respir J 1994; 7: 2165-2168.
28. Isaacs D, Joshi P. Respiratory infection and asthma. Med J Aust 2002; 177 (Suppl.): 50-51.
29. Black PN, Scicchiitano R, Jenkins CR. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. Eur Respir J 2000; 15: 254-259.
30. Lieberman D, Lieberman D, Printz S, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 406-410.
31. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitaliized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). Pediatric Pulmonology 2003; 35: 75-82.
32. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва 1997, 94С.
33. Самсыгина Г.А., Левшин И.Б., Бородина Т.М. Функциональная активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови при лечении рулидом (рокситромицином). Russian Journal of Immunology, 1997; 2(1): 92-94.
34. Евсюкова И.И., Миничева Т.В., Савичева А.М., Ковалевская О.В. Опыт использования азитромицина (сумамед) в терапии внутриутробных инфекций у новорожденных. Педиатрия, 1998, №1, 43-45.
35. Исмагилова З.И., Эткина Э.И., Мавзютов А.Р. и др. Спирамицин в терапии респираторной патологии, ассоциированной с Chlamydia trachomatis и Mycoplasma pneumoniae. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000, т.2, Приложение 1, С.21-22.
36. Страчунский Л.С. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний (обзор зарубежной литературы). Терапевтический архив, 2001, №3, С.68-73.

37. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск.: «Русич», 1998. – 303 с.
38. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес – 2000. - С. 42-47, 125-126.
39. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения// Клин микробиол антимикроб химиотер. – 2006. – Т.8, №1. – С.18-32.
40. Чеботарев В.В., Левшин И.Б. Новые возможности лечения азитромицином (Сумамедом) осложненных форм урогенитального хламидиоза. Клиническая фармакология и терапия, 2001, 10(2): 23-25.
41. Microlide Antibiotics. - 2nd edition. / Ed. Omura S. - Academic Press, 2002.
42. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells// Chest – 2004. - Vol. 125. – P. 41-51.
43. Carbone C, Poole MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. A review of experimental and clinical data. J Chemother 1999; 11: 107-118.
44. Black PN, Blasi F, Christine RJ, et al. Trial of Roxithromycin in subject with Asthma and Serological Evidence of Infection with Chlamydia pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 536-541.
45. Cazzola M, Matera MG, Blasi F. Macrolide and occult infection in asthma. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 7-14.
46. Woo PC, Lau SK, Yuen K-Y. Macrolides as immunomodulatory agents // Curr Med Chem – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents – 2002. - Vol.1. – P.131-141.
47. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Применение азитромицина у пациентов с бронхиальной астмой и серологическими признаками Chlamydia pneumoniae инфекции. Фарматека, 2007, №12, С.59-65.
48. Ekici A, Ekici M, Erdemoglu AK. Effect of azithromycin on severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma // J Asthma - 2002 39: 181-185.
49. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний. Consilium medicum 2001; 3(3): 138-141.
50. Ильин И.И., Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В. Размышления о лечении урогенитального хламидиоза. Вестник дерматологии, 1994, №1, С.30-33.
51. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Бобылев В.А., Пономаренко О.А. Первый опыт пульс-терапии азитромицином респираторной хламидийной инфекции у детей // Инфекционные болезни. – 2004. - №4. – С. 76-79.
52. Esposito S, Bosis S, Faelli N, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. The Pediatric Infectious Disease Journal 2005; 24(5): 438.
53. Мартенова А.А., Сотникова Н.Ю., Семенов А.В., Панкратов К.Д. Экспериментальное обоснование применения иммуномодулирующей терапии при урогенитальном хламидиозе. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000, т.2, Приложение 1, 29 с.
54. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Бактериальные иммуномодуляторы. Русский медицинский журнал, 2001, т. 9, № 16-17, с.703-705.