

Е.Г. Фурман<sup>1</sup>, Е.С. Мазунина<sup>1</sup>, Е.В. Бойцова<sup>2</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>3</sup>

## ЗАТЯЖНОЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ – «НОВАЯ» «СТАРАЯ» БОЛЕЗНЬ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь,

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

Затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) характеризуется влажным кашлем, отвечающим обычно на 2-недельный курс антибактериальной терапии, при этом отсутствуют другие причины, способные объяснить кашель. ЗББ является ведущей причиной хронического влажного кашля у детей. В обзоре литературы представлена информация об этом заболевании, впервые описанном в 2006 г. Перечислены причины острого и хронического (сухого и влажного) кашля в детском возрасте. Представлены история описания, определение и диагностические критерии ЗББ. Последовательно охарактеризованы эпидемиология, этиология, факторы риска и патогенез, клиническая картина, лабораторно-инструментальная диагностика и лечение ЗББ. Отдельно обсуждаются трудности диагностики ЗББ, в т.ч. дифференциальной диагностики ЗББ с бронхиальной астмой, последствия заболевания и его связь с бронхоэктазами, дискуссионные вопросы терапии. Обосновывается необходимость включения ЗББ в отечественную классификацию бронхолегочных заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** затяжной бактериальный бронхит, бронхоэктазы, бронхиты, бронхиальная астма, дети.

**Цит.:** Е.Г. Фурман, Е.С. Мазунина, Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников. Затяжной бактериальный бронхит у детей – «новая» «старая» болезнь. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 136–144.

E.G. Furman<sup>1</sup>, E.S. Mazunina<sup>1</sup>, E.V. Boytsova<sup>2</sup>, D.Y. Ovsyannikov<sup>3</sup>

## PROTRACTED BACTERIAL BRONCHITIS IN CHILDREN – THE «NEW» «OLD» DISEASE

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Protracted bacterial bronchitis (PBB) is characterized by productive cough, usually after 2-week course of antibiotic therapy, while there are no other reasons that could explain the cough. PBB is a main cause of chronic wet cough in children. The literature review provides information about the disease, first described in 2006. The article lists causes of acute and chronic (wet and dry) cough in children. It presents description history, definition and diagnostic criteria for PBB; consistently characterizes epidemiology, etiology, risk factors, pathogenesis and clinical picture, laboratory instrumental diagnostics and treatment of PBB. Separately it discusses difficulties of PBB diagnostic, including PBB differential diagnosis with bronchial asthma, effects of the disease and its connection with bronchoectasis, therapy discussion questions. It proves the necessity of inclusion of PBB to the national classification of bronchopulmonary diseases in children.

**Keywords:** protracted bacterial bronchitis, bronchoectasis, bronchitis, bronchial asthma, children.

**Quote:** E.G. Furman, E.S. Mazunina, E.V. Boytsova, D.Y. Ovsyannikov. Protracted bacterial bronchitis in children – the «new» «old» disease. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 136–144.

### Контактная информация:

Фурман Евгений Григорьевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. факультетской педиатрии, проректор по научной работе ФГОУ ВО Пермский медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера  
Адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26  
Тел.: (952) 658-11-66, E-mail: furman1@yandex.ru  
Статья поступила 1.02.17, принята к печати 20.03.17.

### Contact Information:

Furman Evgeniy Grigorievich – MD., prof., corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of Faculty Pediatrics Department, Vice-Rector for scientific work, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner  
Address: Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26  
Tel.: (952) 658-11-66, E-mail: furman1@yandex.ru  
Received on Feb. 1, 2017, submitted for publication on Mar. 20, 2017.

Кашель в детском возрасте является одной из наиболее частых жалоб пациентов и одной из основных причин обращения к педиатру [1]. Известно, что в среднем в норме здоровые дети кашляют в среднем 11 раз в день, во время инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) частота и интенсивность кашля увеличиваются [2]. Кашель подразделяют в зависимости от продолжительности (острый, подострый, хронический), продуктивности (сухой, влажный), характера (лающий, приступообразный, «грудной», «кашель курильщика» и др.) и времени появления (утренний, дневной, ночной, после физической нагрузки) [3, 4]. Описание характера кашля зачастую неточно, что зависит от внимательности врача, родителей или окружающих ребенка лиц, а также способности последних описать кашель. Поэтому наиболее распространенными критериями, на основании которых классифицируют кашель, являются его продолжительность и продуктивность.

Причинами острого кашля (длительностью менее 2 недель) у детей являются ИВДП, вирусный «круп» (обструктивный или стенозирующий ларингит), пневмония, воздействие раздражителей, аспирация инородного тела, приступ бронхиальной астмы (БА), острый бронхит, такие нелегочные факторы, как, например, лейкоз или сердечная недостаточность [5].

Согласно различным определениям хроническим кашлем в детском возрасте считают кашель продолжительностью свыше 3 [6], 4 [7, 8] или 8 [9] недель. Тремя основными причинами хронического кашля у взрослых являются гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), синдром постназального затека и кашлевой вариант БА. Однако данные по поводу значимости указанных заболеваний в патогенезе хронического кашля у детей менее убедительны [1]. Британское торакальное общество (BTS) в своих рекомендациях по диагностике и лечению кашля у детей призывает к очень осторожному отношению к этим заболеваниям как причинам кашля у детей в связи отсутствием научных данных, подтверждающих их значимость [9].

Ведущей причиной сухого (непродуктивного) хронического кашля у детей является гиперреактивность ВДП вследствие персистирующей гиперчувствительности кашлевых рецепторов, которая приводит к постинфекционному кашлю. Другими возможными причинами хронического сухого кашля, помимо БА, ГЭР и синдрома постназального затека, могут быть аллергический ринит; психогенный («привычный») кашель; пассивное или активное (в подростковом возрасте) курение; серные пробки в наружном слуховом проходе; гипертрофия миндалин, давящих на надгортанник; обструктивное апноэ сна; прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента; пластический бронхит; интерстициальные заболевания легких; заболевания сердца [4, 5, 10].

Однако особую настороженность врача должен вызывать хронический влажный кашель, сохраняющийся свыше 3–4 недель. В целом его наличие свидетельствует либо об усилении секреции в дыхательных путях, либо о нарушении мукоцилиарного клиренса (МЦК) [11]. Хронический влажный кашель может быть специфическим индикатором серьезного заболевания легких, сопровождающегося персистирующей эндобронхиальной инфекцией, которая в конечном счете может привести к образованию бронхоэктазов (БЭ). Основными, нашедшими отражение в отечественной медицинской литературе заболеваниями, сопровождающимися хроническим влажным кашлем у детей, являются муковисцидоз, первичные иммунодефициты, первичная цилиарная дискинезия, повторная и хроническая аспирация, хроническое инородное тело дыхательных путей [4]. Гораздо меньше известен затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) как причина хронического влажного кашля у детей. Между тем, информация о ЗББ у детей достаточно широко представлена в современных зарубежных публикациях, а в рекомендациях Шотландский межвузовской сети (SIGN) и BTS по БА ЗББ представлен в качестве альтернативного диагноза у детей со свистящим дыханием и влажным кашлем [12].

*История.* В 40-е годы прошлого века, в «доантибиотиковую эру», с помощью повторных бронхографий было доказано, что затяжной или хронический бронхит у детей, характеризующийся длительным влажным кашлем, может прогрессировать с формированием БЭ [13]. Таким образом, в иностранной литературе поражение бронхов бактериальной этиологии, связанное с длительным влажным кашлем, известно давно. Для определения этого состояния использовались различные термины: «хронический бронхит», «детский хронический бронхит», «гнойный бронхит», «пребронхоэктазы» [14–16].

В 2006 г. австралийский педиатр J.M. Marchant и соавт. впервые описали ЗББ (protracted bacterial bronchitis) на основании обнаружения у 40 из 100 обследованных детей с хроническим кашлем (более 3 недель) гнойного бронхита, вызванного бактериальными возбудителями и эффективно излечивающегося антибиотиками. Средний возраст детей на момент исследования составил 2,6 года, средняя продолжительность кашля на момент консультации – 6 месяцев [17]. Эта публикация вызвала интерес педиатров и детских пульмонологов, заставив вспомнить об этой «новой» и в то же время довольно «старой» проблеме [18].

*Определение и диагностические критерии.* Общепринятым определением ЗББ у детей является наличие влажного кашля продолжительностью более 4 недель, прекращающегося после лечения антибиотиками, при отсутствии каких-либо других симптомов, характерных для хронических заболеваний дыхательных путей

[1]. Критерии диагностики ЗББ, предлагаемые различными авторами, представлены в табл. 1.

**Эпидемиология.** Распространенность ЗББ остается неизвестной. В публикациях, посвященных этой проблеме, число больных с ЗББ среди детей, имеющих хронический кашель, колеблется в широких пределах. Так, в Австралии оно составило 40% из 100 детей [17], в Турции – 23,4% из 108 детей [21], в США – 56% из 197 детей [22], в Китае – 76% из 66 младенцев [23]. Повсеместно указывается на увеличение случаев ЗББ, однако остается неясным – это истинное увеличение или данный факт связан с улучшением диагностики.

**Этиология.** За развитие гнойного ЗББ ответственны бактериальные пневмотропные возбудители. В цитированном выше исследовании из США бактериологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) выявило наличие *Haemophilus influenzae* у 49%, *Streptococcus pneumoniae* у 21%, *Moraxella catarrhalis* у 17% и *Staphylococcus aureus* у 12% пациентов [22]. В педиатрическом центре университетского госпиталя Северного Стаффордшира (Великобритания) были обследованы 50 детей с ЗББ. Возрастная медиана пациентов составила 2,9 (1,7–4,4) года, со средней продолжительностью кашля 11 (8–14) месяцев. Положительная бактериальная культура была выделена у 82% обследованных, при этом у 61% больных был идентифицирован один микроорганизм, у 22% – 2 микроорганизма и у 17% – 3 и более. Обнаруживались *H. influenzae* (61%), *M. catarrhalis* (34%), *S. aureus* (27%), *S. pneumoniae* (20%) [24]. В других исследованиях также чаще всего обнаруживались *H. influenzae* (47,4–81%), *S. pneumoniae* (20–37%), *S. aureus* (12%), *M. catarrhalis* (17%), реже *Escherichia coli* (6,1%) и *Enterobacter aerogenes* (5,3%) [18, 23]. Сравнительно часто при ЗББ выявлялись несколько микроорганизмов, а также респираторные вирусы (риновирусы,

респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа) [25].

Установлено, что аденовирус может выступать в качестве ко-фактора при ЗББ. D.F. Wurzel и соавт. обнаружили аденовирус в ЖБАЛ у 21% детей с ЗББ, при этом в 96% случаев это был аденовирус рода С. У большей части пациентов аденовирус определялся в ассоциации с бактериальными возбудителями – *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. Авторы пришли к заключению, что аденовирус рода С (генотипы 1 и 2) доминирует в нижних дыхательных путях (НДП) у маленьких детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями с гнойным эндо-бронхитом, что предполагает возможную роль аденовируса в патогенезе хронических гнойных заболеваний НДП у детей [26]. В этой связи интересной представляется возможность развития облитерирующего бронхиолита в исходе аденовирусной инфекции у детей, признаваемой в качестве одного из этиологических факторов заболевания [27, 28].

**Факторы риска и патогенез.** По мнению большинства специалистов, ЗББ является заболеванием, связанным с образованием бактериальных биопленок [29]. В основе этого механизма, считающегося одним из важнейших причин хронизации инфекции в легких, лежит способность микроорганизмов к адгезии на слизистой оболочке бронхов, образованию скоплений, заключенных в продуцируемую ими полимерную пленку, защищающую от внешних угроз. Бактерии в биопленке демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов. Антибиотики плохо проникают внутрь биопленки, не достигают глубоких слоев и подвергаются воздействию инактивирующих факторов. Низкая чувствительность биопленок к стандартным курсам антибактериальной терапии объясняет существование хронических симптомов и постоянные рецидивы [30]. Адгезия (прикре-

Таблица 1

Диагностические критерии затяжного бактериального бронхита

Авторы, источник	Критерии
J.M. Marchant и соавт. (2006) [17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Влажный кашель более 4 недель</li> <li>• Достоверное уменьшение кашля в ответ на проведение 2-недельного курса амоксициллина/клавуланата</li> <li>• Отсутствие клинических признаков, предполагающих альтернативные причины кашля</li> </ul>
A.B. Chang и соавт. (2009) [19]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анамнез длительного влажного кашля</li> <li>• Положительная бактериальная культура в ЖБАЛ (<math>\geq 10^5</math> КОЕ/мл)</li> <li>• Ответ на антимикробную терапию с разрешением кашля в течение 2 недель</li> </ul>
Clinical Research Coordination Group (2014) [20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изолированный влажный кашель более 4 недель</li> <li>• Положительная бактериальная культура в ЖБАЛ или процент нейтрофилов в ЖБАЛ более 3,5%</li> <li>• Разрешение кашля при проведении антибиотикотерапии в течение 2 недель</li> <li>• Отсутствие альтернативной этиологии кашля</li> </ul>

КОЕ – колониеобразующие единицы.

пление) бактерий к слизистой оболочке бронхов возможна при нарушении МЦК, который является основным механизмом очищения дыхательных путей. Возможными причинами нарушения МЦК и образования биопленок у детей с ЗББ и, следовательно, факторами риска заболевания могут быть: 1) частые повторные вирусные бронхиты, которые приводят к повреждению респираторного эпителия с задержкой репарации; 2) маляция дыхательных путей; 3) иммунодефицит; 4) пассивное или активное курение; 5) воздействие аэрополлютантов [29].

Ларингомаляция отмечалась в 20%, а трахеомаляция – в 14% случаев ЗББ у детей [22]. По другим сведениям, частота маляции дыхательных путей на разных уровнях у данных больных может достигать 44% [23]. Трахеобронхомаляция у детей с ЗББ может быть первичным феноменом как результат врожденной незрелости эластических структур у детей раннего возраста или вторичным явлением как следствие интенсивного воспаления дыхательных путей [22, 29, 31]. Установлено, что пациенты с ЗББ, имеющие маляцию дыхательных путей, были достоверно младше аналогичных больных без таковой, что предполагает наличие незрелости, исчезающей с возрастом как причины ларинготрахеомаляции при данном заболевании [23].

Имеются данные о возможности дисфункции врожденного или адаптивного иммунного ответа как предрасполагающего фактора развития ЗББ. Считается, что бактериальная колонизация НДП у детей с ЗББ может быть связана со снижением экспрессии Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) и гена препроатакинина-1 (TAC1), который кодирует субстанцию P [32]. Субстанция P обладает дефенсин-подобной функцией, которая может объяснять ассоциацию между снижением экспрессии TAC1 и персистирующей бактериальной инфекцией [33]. D. Donnelly и соавт. обнаружили снижение или повышение уровня IgG от нормы у 78%, снижение IgA у 8% и повышение IgE у 28% обследованных пациентов с ЗББ [18].

По данным тех же исследователей, курение в семье отмечалось у 31% детей с ЗББ [18].

По мнению V. Craven и соавт., нарушение МЦК и образование биопленки возможно не только при ЗББ, но и при плохо контролируемой БА, в результате гиперсекреции слизи и образования слизистых пробок. ЗББ и БА могут быть коморбидными заболеваниями [25]. Косвенные подтверждения наличия персистирующей бактериальной инфекции при БА были получены при анализе индуцированной мокроты (ИМ) у 96 детей с БА. В зависимости от преобладающего типа клеток в ИМ обследованные дети были разделены на две основные группы: первая – с эозинофильным паттерном ИМ (при эозинофилии ИМ более 10%), вторая – с нейтрофильным паттерном (эозинофилия ИМ менее 10%). По результатам исследования частота эозинофиль-

ного и нейтрофильного паттернов ИМ составила соответственно 46 и 54%. Нейтрофилия ИМ может указывать, с одной стороны, на непосредственное участие нейтрофилов в воспалительном процессе, с другой – на включение механизмов антибактериальной защиты слизистой оболочки дыхательных путей при бактериальной колонизации [34, 35].

Еще одной причиной персистенции бактерий может быть нерациональная антибиотикотерапия, которая нарушает нормальную флору дыхательных путей и предрасполагает к появлению потенциальных патогенов. Предполагается, что увеличение случаев ЗББ может отражать нерациональное, многократное назначение курсов антибактериальных препаратов для лечения ИНДП первоначально вирусной этиологии [7, 36].

**Клиническая картина.** Чаще ЗББ отмечается у мальчиков, чем у девочек. Обычно это дети младше 6 лет, посещающие детский сад. В то же время заболевание может быть диагностировано в любом возрасте, как у детей первого полугодия жизни, так и у детей старшего возраста, подростков и взрослых [18, 23, 25].

В анамнезе у пациентов с ЗББ могут отмечаться инвазивные вмешательства (длительная искусственная вентиляция легких, кардиохирургические вмешательства), характерны неблагоприятные социально-экономические условия (бедность) [16]. В отдельных случаях, когда было прослежено начало болезни, ее связывали с вирусной инфекцией или пневмонией, обычно без рентгенологического подтверждения [18].

Типичным симптомом ЗББ является персистирующий влажный кашель. Длительность кашля у больных варьирует от 1 месяца до нескольких лет [18, 23, 25, 36]. По описанию родителей кашель ребенка напоминает кашель взрослого курильщика с длительным стажем. Отличить хронический кашель от интермиттирующего можно с помощью вопроса: «Когда в последнее время ребенок совсем не кашлял?». При ЗББ родители не могут вспомнить такой период времени. Влажный кашель может отмечаться по утрам, при перемене положения тела, при физической нагрузке; часто это ночной кашель, напоминающий кашель при БА. Дети обычно не выглядят больными, пока не будет нарушен дневной и ночной сон, в этом случае качество жизни семьи значительно снижается [7, 19, 25, 36]. Течение болезни может быть волнообразным, при присоединении вирусной инфекции кашель усиливается и затем уменьшается, но никогда не исчезает полностью, если только ребенок не получает лечение [19, 25].

Нередко родители при сборе анамнеза описывают, что дети «задыхаются», и это часто приводит к гипердиагностике БА у больных с ЗББ. При тщательном сборе анамнеза можно установить, что затруднение дыхания связано с эпизодами влажного кашля, в то время как у больных БА приступы удушья далеко не всегда

сопровождаются кашлем, чаще при БА кашель сухой [7, 25].

Другим частым симптомом, который также может затруднять правильную диагностику ЗББ, является феномен шумного дыхания, оцениваемый родителями как «свист». Известно, что родители в большинстве случаев не могут точно определить звук, который они слышат при дыхании ребенка. Шумное дыхание – это грубый немusикальный хрип при дыхании, генерируемый в крупных дыхательных путях в результате гиперсекреции мокроты, который может проводиться и на грудную клетку [18]. В то время как свистящее дыхание – звук, слышимый на выдохе, образующийся в НДП и имеющий музыкальный или полифоничный характер, так как мелкие бронхи резонируют на разной частоте вследствие их различной величины и различной степени обструкции. Трудность в описании звуковых феноменов может потребовать от клиницистов при уточнении данных анамнеза попыток воспроизвести звук при дыхании, например, с помощью аудио- или видеозаписи, полученной с помощью смартфона [37, 38].

Аускультативные симптомы при ЗББ обычно отсутствуют, в редких случаях выявляются грубые сухие (проводные) хрипы на вдохе и выдохе либо влажные хрипы [7, 18, 19, 23]. Согласно российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009), критерием диагноза «бронхит» является наличие распространенных влажных и сухих диффузных хрипов [39]. Такое представление о бронхите в отечественной педиатрии связано с желанием уменьшить гипердиагностику пневмонии, что было очень важным в 70–80-е годы прошлого века, когда диагноз бронхита был очень редким, а пневмонии были самой частой респираторной патологией у детей. Возможно, что диагностическое значение хрипов как аускультативного феномена при поражении бронхиального дерева переоценено и, кроме выявления при аускультации хрипов, необходимо обращать внимание на изменение характера дыхания, наличие жесткого дыхания (с равной длительностью вдоха и выдоха), которые также свидетельствуют о воспалительных изменениях бронхиальной стенки и являются признаком бронхита. В частности, отсутствие бронхиальных хрипов при воспалении в дыхательных путях может наблюдаться при вязкой мокроте, что нередко отмечается у больных муковисцидозом. В табл. 2 суммированы возрастные, гендерные и клинические особенности ЗББ у детей.

**Диагностика.** При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки нормальная картина описывается у 30% детей. В остальных случаях обычно отмечают утолщение стенок бронхов и усиление легочного рисунка. Нередко выявляются участки гиповентиляции и дистелектазов, которые могут мигрировать при проведении повторных исследований. Компьютерная

Таблица 2

### Возрастные, гендерные особенности и клинические симптомы затяжного бактериального бронхита

- Возраст – до 6 лет, чаще до 3 лет
- Чаще у мальчиков
- «Влажный» кашель в течение всех суток – как днем, так и ночью; возможен утренний, ночной («кашель курильщика»), после физической нагрузки
- В отличие от астмы кашель не сухой, а влажный
- Возможен стридор, чаще при наличии ларингомаляции
- Ночной храп
- Наличие свистящих хрипов (у 5–48% больных) симулирует диагноз БА

томография (КТ) легких у детей с ЗББ выполняется редко, обычно при необходимости дифференциальной диагностики и подозрении на БЭ. В случае ЗББ изменения, выявляемые при КТ, подобны тем, что обнаруживаются при рентгенологическом исследовании [7, 18, 19].

Бронхоскопическое исследование позволяет оценить характер воспаления в бронхиальном дереве и получить содержимое бронхов для цитологического, микробиологического и иммунологического исследования. В то же время это инвазивная процедура и ее проведение у детей должно иметь строгие показания. Во всех случаях при эндоскопии у детей с ЗББ обнаруживались гиперемия и отечность слизистой оболочки бронхиального дерева, гиперсекреция слизи и коллабирование бронхов при отсасывании секрета. В большинстве случаев гиперсекреция имела слизистый характер, реже описывался вязкий секрет, обтурирующий просветы бронхов, или гнойный секрет [23]. У больных с ЗББ нередко обнаруживаются различные маляции дыхательных путей: ларинго-, трахео-, бронхомаляции, причем эти изменения часто сочетаются и обычны для детей младшего возраста [40].

Микробиологическое подтверждение ЗББ – сложная задача, особенно на амбулаторном этапе, связанная в первую очередь с тем, что дети плохо выделяют (откашливают) мокроту. При исследовании ЖБАЛ частота выявления патогенной микробной флоры колеблется от 30 до 82% [18, 23]. Методом «золотого» стандарта диагностики ЗББ являются забор образцов из НДП у маленьких детей путем применения гибкой фибробронхоскопии и исследование ЖБАЛ. Микробиологическое исследование ЖБАЛ может выполняться в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (ERS): тройная проба из средней доли правого легкого [41], либо в соответствии с рекомендациями по лечению муковисцидоза, когда проводится забор образцов ЖБАЛ из 5 долей, включая язычковые сегменты [42]. По данным R. Narang и соавт. (2014), частота положительных посевов у детей с ЗББ зависела от числа исследованных образцов из разных долей. Так, положитель-

ная бактериальная культура обнаруживалась при исследовании образцов ЖБАЛ из 5 долей и язычковых сегментов в 82% случаев, при исследовании правой средней доли и язычковых сегментов – в 70% и в случае исследования одной доли (средней доли правого легкого) только в 66% [24]. Использование курса антибиотиков в течение месяца до исследования часто приводит к отрицательному посеву ЖБАЛ, что важно помнить при назначении данной процедуры [43].

При исследовании цитологии ЖБАЛ у детей с ЗББ Y. Wang и соавт. было показано увеличение содержания нейтрофилов до  $29,2 \pm 30,2\%$  по сравнению с контрольной группой ( $2,9 \pm 3,5\%$ ) при одновременном снижении числа макрофагов ( $61,0 \pm 32,7\%$ , в контрольной группе –  $87,7 \pm 3,6\%$ ). При этом содержание лимфоцитов и эозинофилов в ЖБАЛ не отличалось от нормальных значений. По мнению авторов, увеличение числа нейтрофилов может рассматриваться как косвенный признак бактериального инфицирования, даже в случае отсутствия роста микроорганизмов [23].

Таким образом, для правильной диагностики ЗББ очень важно определить характер кашля, возможность ЗББ предполагает наличие жалоб на длительный влажный кашель. Диагностика ЗББ у детей трудна, ключевым исследованием является фибробронхоскопия с микробиологическим и цитологическим исследованием ЖБАЛ.

**Лечение.** Не существует достаточного числа рандомизированных клинических исследований, позволяющих оценить эффективность терапии при ЗББ, поэтому лечебная тактика при данном заболевании основывается в большей степени на личном опыте клиницистов. Цель лечения ЗББ – эрадикация бактериальных возбудителей и создание условий для восстановления эпителия слизистой оболочки бронхов. Основой терапии ЗББ является оральная антибактериальная терапия, хотя имеются сообщения о внутривенном и ингаляционном введении антибактериальных препаратов [18, 25, 44–46].

Для эмпирической терапии ЗББ препаратом первого выбора является комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (АМК) [44, 46]. D. Donnelly и соавт. рекомендуют использовать АМК внутрь в течение 2 недель, возможно продолжить курс до 6–8 недель для предотвращения повторной колонизации и полного восстановления поврежденной слизистой оболочки бронхов. При такой схеме у 51% детей с ЗББ отмечалось полное разрешение длительного влажного кашля после двух курсов антибиотиков, в то время как 13% требовали 6 и более курсов антибактериального лечения [18]. В исследовании J. Marchant и соавт. изучалась эффективность антибактериальной терапии у 50 детей раннего возраста с длительным влажным (>3 недель) кашлем. Пациенты были рандомизированы – основная группа получала АМК в разовой дозе 22,5 мг/кг 2 раза в день внутрь в течение

2 недель, пациенты группы сравнения получали плацебо. Доля детей основной группы, которые в результате лечения АМК достигли разрешения влажного кашля, была статистически значимо больше (48%) по сравнению с теми, кто получал плацебо (16%,  $p > 0,05$ ) [46]. Этот подход согласуется с рекомендациями профессиональных медицинских обществ Бельгии [6], Австралии и Новой Зеландии [7, 8], Великобритании [9], Китая [20], которые рекомендуют антибактериальную терапию для детей с ЗББ. Однако у части детей с ЗББ описаны рецидивы симптомов в виде усиления влажного кашля и потребность в повторных курсах антибиотиков для достижения клинического выздоровления.

При наличии подтвержденного высева патогенной микрофлоры рекомендуется использовать антибактериальную терапию согласно результату микробиологического исследования. По данным R. Narang и соавт., большинство выделенных от больных ЗББ микроорганизмов были чувствительны к АМК, однако некоторые штаммы неожиданно оказались резистентными к этому препарату и чувствительны к амоксициллину, а при выделении *S. aureus* было рекомендовано лечение макролидами (кларитромицин) или пенициллинами (флуклоксациллин) [24].

При рецидиве болезни антибактериальную терапию рекомендуется сочетать с кинезитерапией, ингаляциями гипертонического раствора. Макролиды оказались высокоэффективными при гнойных заболеваниях легких, так как обладают иммуностропными свойствами и противодействуют образованию микробной биопленки [11, 25, 47].

В публикациях, посвященных ЗББ, большое значение придается оценке эффективности лечения. Подчеркивается, что лечебный эффект антибиотиков на симптомы болезни имеет и диагностическое значение. Именно впечатляющее исчезновение симптомов и возобновление их при отмене лечения подтверждает правильный диагноз [7, 25, 36].

**Затяжной бактериальный бронхит: проблемы и противоречия.** Несмотря на сравнительно короткую историю изучения ЗББ, этой «новой» «старой» болезни, в отношении диагностики, терапии, профилактики и исходов заболевания существует немало проблем и противоречий, диктующих направления дальнейших исследований и необходимость накопления клинического опыта.

1. В нашей стране одной из причин длительного (до 3–4 недель) кашля у детей считается рецидивирующий бронхит, который связывают с повторными вирусными инфекциями. Лечение этого заболевания не предусматривает назначения антибиотиков [3]. Другой нозологической формой бронхитов, которая характеризуется хроническим кашлем, согласно классификации клинических форм бронхолегочных забо-

леваний у детей 2009 г., является хронический бронхит [39]. Хронический бронхит у детей, в отличие от взрослых, является вторичным, связанным с наследственными и генетическими заболеваниями (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия и др.), пороками развития легких. Существование первичного хронического бронхита как нозологической формы в детском возрасте дискутируется, так как его практически не удается диагностировать в соответствие с имеющимися критериями [3]. Концепция первичного хронического бронхита у детей непопулярна на Западе, в особенности в США. Непринятие термина «хронический бронхит» у детей связано с прочной его ассоциацией с курением [1]. Вероятно, развитие первичного хронического бронхита возможно у детей в очень редких случаях при раннем начале курения. В то же время в отечественной классификации бронхолегочных заболеваний у детей отсутствует ЗББ, необходимо его скорейшее включение в классификацию, после чего можно надеяться на «официальную» диагностику данного заболевания и у наших детей. ЗББ не соответствует ни одной из форм бронхитов, представленных в отечественной классификации бронхолегочных заболеваний, хотя рецидивирующий бронхит, как было указано выше, может являться фактором риска ЗББ. Неосведомленность врачей о ЗББ, как причине длительного кашля и бронхообструктивного синдрома, приводит к поздней диагностике заболевания, неправильному лечению, необоснованному назначению ингаляционной и системной стероидной терапии, которая может вредна и небезопасна. Справедливости ради стоит отметить, что еще целый ряд вариантов бронхитов у детей пока не нашел своего отражения в нашей классификации. Это относится к пластическому бронхиту, хроническим бронхолитам, включающим в себя, помимо представленного в классификации облитерирующего бронхолита, также фолликулярный бронхолит, диффузный панбронхолит, респираторный бронхолит, облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией [28, 48]. Обсуждая пересмотр классификации, по нашему мнению, требуется возвращение в нее диагноза рецидивирующий обструктивный бронхит [49], аналогом которого в зарубежной литературе являются повторные свистящие хрипы, представленные в т.ч. в международном согласительном документе по астме GINA [50]. Можно согласиться с авторитетным мнением В.К. Таточенко, что «изъятие из классификации рецидивирующего обструктивного бронхита – два шага назад в развитии детской пульмонологии» [3].

2. Весьма актуальна проблема дифференциальной диагностики ЗББ и БА. Это связано с тем, что у значительной доли больных с ЗББ персистирующий влажный кашель может сопровождаться бронхообструктивным синдромом или свистящим дыханием [36]: свистящее дыхание

отмечают у 82% больных с ЗББ [23]. Целый ряд публикаций, посвященных ЗББ, свидетельствует о том, что большая часть детей с этим заболеванием первоначально имела диагноз БА, получала стероидную, в т.ч. системную, терапию, и именно отсутствие эффекта от лечения заставило предположить альтернативный диагноз. Так, при анализе первичного и окончательного диагноза у детей с кашлем длительностью более 3 недель, поступивших для обследования в специализированный центр, было установлено, что 54% имели первоначальный диагноз БА. После обследования с проведением бронхоскопии наиболее частым диагнозом оказался ЗББ (в 40%), хотя первоначально этот диагноз был заподозрен лишь у 2% пациентов [36]. Высказывается предположение, что в ряде случаев «недиагностированная» БА у больных с хроническим кашлем на самом деле может быть ЗББ [36]. Необходимо обязательное включение ЗББ в дифференциально-диагностический ряд при БА [37]. Отличительными признаками ЗББ являются наличие влажного, а не сухого, как при БА, кашля; затруднение дыхания, связанное с кашлем; отсутствие эффекта от противоастматической терапии.

3. В последние два десятилетия отмечено увеличение случаев диагностики БЭ у детей и взрослых [51]. Как БЭ, так и ЗББ характеризуются хроническим влажным кашлем, гнойным эндобронхитом, выраженной нейтрофилией секретов дыхательных путей, а также дисрегуляцией воспалительных и иммунологических реакций. К. Douras и соавт., обследовав 93 ребенка с влажным кашлем продолжительностью более 6 недель, ни у одного из которых не была диагностирована БА, установили корреляцию между продолжительностью кашля, уровнем нейтрофилии ЖБАЛ и ухудшением показателей КТ легких. Изменения на КТ в виде утолщения стенки бронхов или БЭ были обнаружены у 75,2% больных. Авторами делается вывод о том, что КТ высокого разрешения является менее чувствительным методом, чем фибробронхоскопия с исследованием ЖБАЛ. Эти два метода должны рассматриваться как взаимодополняющие в оценке продолжительного влажного кашля [52]. Существует гипотеза, что ЗББ и БЭ представляют собой клинический континуум [36], хотя пока точно не установлено, предшествует ли ЗББ развитию хронической обструктивной болезни легких у взрослых [4]. Недавно D.F. Wurzel и соавт. сообщили о результатах 2-летнего когортного исследования 161 ребенка с ЗББ, у 43,5% из них имело место рецидивирующее течение ЗББ (>3 эпизодов в год). При проведении КТ и бронхоскопии у 13 (8,1%) больных были диагностированы БЭ. Анализ показал, что основными факторами риска развития БЭ явились инфицирование *H. influenzae* НДП ( $p=0,013$ ) и повторяющиеся эпизоды ЗББ ( $p=0,003$ ). Наличие инфекции

*H. influenzae* более чем в 7 раз повышало риск БЭ (коэффициент рисков 7,55; 95% доверительный интервал 1,66–34,28;  $p=0,009$ ) по сравнению с теми, у кого данной инфекции не было. В большинстве образцов (82%) были обнаружены нетипируемые штаммы *H. influenzae* [53]. В этой связи по-новому можно осмыслить некогда популярную концепцию стадийного развития хронической пневмонии от бронхита к БЭ С.П. Борисова (1955), в настоящее время расцениваемую как устаревшую и недоказанную [54, 55]. Предполагается, что частота ЗББ и БЭ увеличивается в связи с уменьшением использования антибиотиков при заболеваниях бронхов у детей, которые, по общепринятым представлениям, считаются имеющими вирусную или аллергическую этиологию [7, 19, 22, 56].

4. Несмотря на то, что вопрос оптимального лечения ЗББ остается до конца нерешенным, терапией первого выбора является 2-недельный курс защищенных аминопенициллинов. Впечатляющее улучшение состояния больного с полным исчезновением симптомов на фоне терапии подтверждает диагноз. Вместе с тем, окончательная длительность курса антибиотикотерапии при ЗББ не установлена, существуют

рекомендации продолжать лечение в течение 3–6 месяцев [18]. Считается, что длительность курса лечения зависит от длительности течения болезни. При ранней диагностике будет достаточен короткий курс, продолжительность заболевания в течение года и более будет требовать длительной терапии [25]. Не решен вопрос и о необходимой суточной дозе АМК, имеются данные об использовании более высоких, по сравнению с обычными, доз, например, 60–90 мг/кг/сут [57]. При неэффективности пероральной антибактериальной терапии рекомендуется введение антибиотиков внутривенно. D. Donnelly и соавт. с успехом использовали ингаляции колистина при тяжелом течении болезни и неэффективности внутривенной антибиотикотерапии [18].

5. Самым частым бактериальным патогеном, связанным с ЗББ, является *H. influenzae*. Эффективность вакцинации против *H. influenzae* не установлена. Считается также, что введение пневмококковой конъюгированной вакцины неэффективно в профилактике ЗББ [58].

**Конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии финансовой поддержки и конфликте интересов.

## Литература

1. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Ю.Л. Мизерницкий, А.Д. Царегородцев, ред. Вып. 12. М.: Медпрактика-М, 2012: 39–50.
2. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? Arch. Dis. Child. 1996; 74: 531–534.
3. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Практические руководства. М.: ПедиатрЪ, 2012: 480.
4. Шилдс М.Д., Доэрти Г.М. Хронический кашель у детей. Клиническая и неотложная педиатрия. Новости, мнение, обучение. 2015; 1: 11–20.
5. Kantar A, Shields M, Cardinale F, Chang AB. Cough. Pediatric Respiratory Medicine. E. Eber, F. Midulla, eds. ERS, 2013: 44–49.
6. Lecote S, Paulus D, Degryse J, et al. Prolonged cough in children: a summary of the Belgian primary care clinical guideline. Prim. Care Respir. J. 2008; 17: 206–211.
7. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al. The Thoracic Society of Australia and New Zealand. Position statement. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med. J. Aust. 2006; 184: 398–403.
8. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129: 260–283.
9. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. British Thoracic Society Guidelines recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax. 2008; 63 (Suppl. 3): iii1–iii15.
10. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые. Педиатрия. 2015; 94 (4): 171–176.
11. Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (4): 24–32.
12. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax. 2008; 63 (Suppl. 4): iv1–21.
13. Field CE. Bronchiectasis in childhood II. Aetiology and pathogenesis, including a survey of 272 cases of doubtful irreversible bronchiectasis. Pediatrics. 1949; 4: 231–248.
14. Phelan PD, Landau LI, Robertson CF. Suppurative lung disease. In: Respiratory illness in children. 4<sup>th</sup> ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1994: 295–306.
15. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, et al. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. Thorax. 2002; 57: 935–938.
16. Seear M, Wensley D. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma? Eur. Respir. J. 1997; 10: 342–345.
17. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. Chest. 2006; 129: 1132–1141.
18. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. Thorax. 2007; 62: 80–84.
19. Chang AB. Cough. Pediatr. Clin. North Am. 2009; 56: 19–31.
20. Clinical Research Coordination Group of the Causes Constituents Ratio of Chronic Cough in Chinese Children. Prospective multicenter clinical study on the causes constituents ratio of chronic cough in Chinese children. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2012; 50: 83–92.
21. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al. Evaluation of chronic cough in children. Chest. 2008; 134: 1122–1128.
22. Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. Bronchoscopic Findings in Children With Chronic Wet Cough. Pediatrics. 2012; 129: 364–369.
23. Wang Y, Chuangli H, Fan Fan C, et al. Clinical characteristics of protracted bacterial bronchitis in Chinese infants. Sci. Rep. 2015; 5: 13731.
24. Narang R, Bakewell K, Peach J, et al. Bacterial Distribution in the Lungs of Children with Protracted Bacterial Bronchitis. PLoS ONE. 2014; 9 (9): 108523.
25. Craven V, Everard ML. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease Arch. Dis. Child. 2013; 98: 72–76.
26. Wurzel DF, Mackay IM, Marchant JM, et al. Adenovirus Species C Is Associated With Chronic Suppurative Lung Diseases in Children. Clinical Infectious Diseases. 2014; 59 (1): 34–40.
27. Castro-Rodrigues JA, Daszeenies C, Garcia M, et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5 – year follow-up. Pediatr. Pulmonol. 2006; 10: 947–953.
28. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхиты у детей и подростков. Педиатрия. 2014; 93 (3): 118–124.
29. Pohunek P, Svobodova T. Bacterial bronchitis with chronic wet cough. Pediatric Respiratory Medicine. E. Eber, F. Midulla, eds. ERS, 2013: 266–269.
30. Rodney DM, Costerton JW. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. Clinical Microbiology Reviews. 2002; 15 (2): 167–193.
31. Baets F. De, Schutter I. De, Aarts C, et al. Malacia,



inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 392–395.

32. *Grissell T, Chang AB, Gibson PG.* Impaired toll-like receptor 4 and substance P gene expression is linked to airway bacterial colonisation in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 380–385.

33. *Brogden KA, Guthmiller JM, Salzet M.* The nervous system and innate immunity: the neuropeptide connection. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 558–564.

34. *Фурман Е.Г., Корякина И.П., Хузина Е.А.* Мониторирование бронхиальной астмы у детей. Пермь: Книжный формат, 2010: 77.

35. *Хузина Е.А., Фурман Е.Г., Яруллина А.М.* Паттерны локальных маркеров воспаления и степень контроля над бронхиальной астмой у детей, получающих ингаляционную кортикостероидную терапию. *Пермский медицинский журнал.* 2012; 29 (2): 51–58.

36. *Chang AB, Redding GJ, Everard ML.* Chronic Wet Cough: Protracted Bronchitis, Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis. *Pediatric Pulmonology.* 2008; 43: 519–553.

37. *Stephen Oo, Peter Le Souëf.* The wheezing child: an algorithm. *Australian Family Physician.* 2015; 44 (6): 337–432.

38. *Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, et al.* Survey of respiratory sounds in infants. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84: 35–39.

39. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009: 18.

40. *Kompare M, Weinberger M.* Protracted Bacterial Bronchitis in Young Children: Association with Airway Malacia *J. Pediatr.* 2012; 160: 88–92.

41. *de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al.* Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur. Respir. J.* 2000; 15: 217–231.

42. *Gilchrist FJ, Salamat S, Clayton S, Peach J, Alexander J, et al.* Bronchoalveolar lavage in children with cystic fibrosis: how many lobes should be sampled? *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 215–217.

43. *De Schutter I, De Wachter E, Crokaert F, et al.* Microbiology of bronchoalveolar lavage fluid in children with acute nonresponding or recurrent community-acquired pneumonia: identification of nontypeable *Haemophilus influenzae* as a major pathogen. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 52: 1437–1440.

44. *Gottfarb P, Brauner A.* Children with persistent cough

do it come with treatment and role of *Moraxella catarrhalis*? *Scand. J. Infect. Dis.* 1994; 26: 545–551.

45. *Darelid J, Lofgren S, Malmvall BE.* Erythromycin treatment is beneficial for longstanding *Moraxella catarrhalis* associated cough in children. *Scand. J. Infect. Dis.* 1993; 25: 323–329.

46. *Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB.* Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax.* 2012; 67: 689–693.

47. Муковисцидоз. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, ред. М.: Медпрактика-М, 2014: 469–487.

48. *Овсянников Д., Гитинов Ш., Беляшова М. и др.* Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией у детей. *Врач.* 2015; 9: 2–7.

49. *Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Болибок А.М. и др.* Бронхиальная астма – трудный диагноз в педиатрии. Клиническая и неотложная педиатрия. Новости, мнения, обучение. 2016; 2: 18–29.

50. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). А.Г. Чучалин, ред. М.: Атмосфера, 2007: 103.

51. *Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, et al.* Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest.* 2012; 142 (2): 432–439.

52. *Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, et al.* Bronchoscopic and high-resolution CT scan findings in children with chronic wet cough. *Chest.* 2011; 140 (2): 317–323.

53. *Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al.* Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest.* 2016; 150 (5): 1101–1108.

54. *Борисов С.П.* Хронические пневмонии у детей. Пневмонии у детей. М.: Медгиз, 1955: 103–114.

55. *Розинова Н.Н., Захаров П.П., Ковалевская М.Н., и др.* Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту. Пульмонология. 2002; 1: 85–89.

56. *Arnold SR, Bush AJ.* Decline in inappropriate antibiotic use over a decade by pediatricians in a Tennessee community. *Ambul. Pediatr.* 2006; 6: 225–229.

57. *Gedik AH, Cakir E, Torun E, et al.* Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Italian Journal of Pediatrics.* 2015; 41: 73.

58. *Priftis KN, Litt D, Manghani S, et al.* Bacterial bronchitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae* in children: the impact of vaccination. *Chest.* 2013; 143: 152–157.