

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ

Каримджанов И.А.

заведующий кафедрой детских болезней в семейной медицине, проф., д.м.н.

Закирова У.И., доцент этой кафедры, д.м.н.

Ташкентская медицинская академия

Автор для переписки: dr.ilhomjon@mail.ru

Аннотация

Хронический кашель определяется как ежедневный кашель, сохраняющийся более 4 недель. Затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) является частой причиной хронического влажного кашля у детей дошкольного возраста без симптомов или признаков других специфических причин, и его разрешение обычно наступает после 2-недельного курса соответствующего перорального антибиотика. Диагноз в основном клинический; как правило, инструментальные исследования не требуются.

Ключевые слова: затяжной бактериальный бронхит; дети; кашель, бронхоэктазы, антибактериальная терапия

Наиболее распространенные бактерии, обнаруживаемые в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с ЗББ, включают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. В настоящее время нет достоверных данных о роли вирусов в патогенезе ЗББ, несмотря на то, что в БАЛ у детей с ЗББ обнаружены разные типы вирусов.

Размягчение дыхательных путей обычно встречается у детей с ЗББ, и наоборот, нет корреляции с каким-либо типом иммунодефицита. Амоксициллин-клавуланат является наиболее часто используемым антибиотиком, поскольку в качестве первой линии иногда требуется длительная терапия (более 2 недель) для купирования кашля. Если влажный кашель не проходит, несмотря на длительное лечение антибиотиками, следует заподозрить основное заболевание.

Кроме того, существует несколько гипотез о связи между ЗББ и бронхоэктазами, поскольку недавние данные показывают, что рецидивирующий ЗББ (> 3 эпизодов в год) и наличие инфекции *H. influenzae* в нижних дыхательных путях, по-видимому, являются значительными факторами риска развития бронхоэктазов. Это подчеркивает важность



тщательного наблюдения за детьми с ЗББ и необходимость рассмотрения компьютерной томографии грудной клетки (КТ) у пациентов с факторами риска бронхоэктатической болезни.

Ключевые слова: затяжной бактериальный бронхит; дети; кашель, бронхоэктазы, антибактериальная терапия

Введение. Хронический кашель согласно международным руководствам, определяется как ежедневный кашель, сохраняющийся более 4 недель [1–4].

В то же время, британские авторы определяют хронический кашель как кашель, продолжающийся более 8 недель. Основная причина такой классификации кашля заключается в том, что период в 3-4 недели позволяет устранить наиболее распространенные инфекционные причины кашля, позволяя выявить тех детей, которым может потребоваться дальнейшее обследование [5]. Тем не менее, рекомендации Британского Торакального Общества (БТО) в последний раз обновлялись в 2008 году, а рекомендуемая продолжительность хронического кашля в настоящее время составляет 4 недели.

Хронический кашель в детском возрасте связан со значительной заболеваемостью и снижением показателей качества жизни (КЖ), влияя на сон ребенка, его способность играть и успеваемость в школе. Это также может вызвать состояние беспокойства у родителей. Тем не менее реальное влияние хронического кашля на КЖ трудно оценить количественно (6). Как общие показатели качества жизни, связанные со здоровьем, так и специфические для хронического кашля показатели качества жизни у детей с ЗББ аналогичны показателям детей с другими респираторными заболеваниями, такими как астма или бронхоэктазы [1].

Этиология хронического кашля включает несколько гетерогенных заболеваний, таких как астма, синдром кашля верхних дыхательных путей и ЗББ. Хронический влажный кашель также может быть симптомом хронического гнойного заболевания дыхательных путей, включая бронхоэктазы [7, 8].



Таблица 1 Критерии диагностики затяжного бактериального бронхита

Клинически выраженный ЗББ	Микро ЗББ	Распространенный ЗББ	Рецидивирующий ЗББ
Непрерывный хронический (длительностью > 4 недель) влажный или продуктивный кашель	Хронический влажный кашель в анамнезе длительностью более 4 недель	Клинически выраженный ЗББ или микро ЗББ	Рецидивирующие эпизоды (>3 в год)
Отсутствие симптомов или признаков, указывающих на другие причины влажного или продуктивного кашля.	Положительная культура респираторного возбудителя в БАЛ (бактериальный рост $\geq 10^4$ КОЕ/мл в БАЛ), полученная при гибкой бронхоскопии.	Клинически выраженный ЗББ	
Кашель разрешился после 2-недельного курса соответствующего перорального лечения.	Кашель разрешился после 2-недельного курса соответствующих пероральных антибиотиков (амоксциллин-клавулановая кислота).	Кашель исчезает после – 4 недельного лечения антибиотиками	

В соответствии с новым определением руководства Европейского респираторного общества (ЕРО) ЗББ клинически основывается на всех трех следующих критериях: «наличие хронического (длительностью > 4 недель) влажного или продуктивного кашля; отсутствие симптомов или признаков (т. е. специфических признаков кашля), указывающих на другие причины влажного или продуктивного кашля (таблица 2); исчезновение кашля после 2–4-недельного курса соответствующего перорального антибиотика» [1, 4].

Таблица 2 Специфические признаки, связанные с кашлем и возможным диагнозом.

Связанные с кашлем:	С возможным диагнозом:
<ul style="list-style-type: none"> - Спонтанно разрешающийся кашель, хорошее самочувствие - Свистящее дыхание, сухой ночной кашель, атопия, сходство с астмой/аллергией - Затяжные инфекции дыхательных путей, влажный кашель, положительная культура 	<ul style="list-style-type: none"> Постинфекционный кашель Астма ЗББ, бронхоэктазы



<p>мокроты/БАЛ на респираторный возбудитель ЗББ, бронхоэктазы</p> <ul style="list-style-type: none"> - Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, задержка роста, хронический синусит, кровохарканье, стеаторея - Постоянный влажный кашель, «барабанные палочки», одышка при физической нагрузке, деформация грудной клетки, аускультативные данные - Рецидивирующая, тяжелая или атипичная инфекция - Рвота, слюнотечение, нарушения неврологического развития - Стридор, металлический или двухфазный кашель - Транспозиция органов, рецидивирующий синусит и/или отит, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей 	<p>Муковисцидоз</p> <p>Хронические гнойные заболевания легких</p> <p>Иммунодефицит (первичный или вторичный)</p> <p>Гастр-эзофагеальная рефлюксная болезнь, аспирация инородного тела</p> <p>Аномалии дыхательных путей (трахеомаляция-бронхомаляция)</p> <p>Первичная цилиарная дискинезия</p>
--	---

В клинической практике используются следующие дополнительные определения: ЗББ-распространенный – это ЗББ-микро или ЗББ-клинический, требующий 4-недельного лечения антибиотиками для купирования кашля; рецидивирующий ЗББ используется для определения повторяющихся эпизодов (>3 в год) ЗББ (таблица 1)[10].

В соответствии с методологическими рекомендациями Американского колледжа пульмонологов (CHEST), определение ЗББ на микробиологической основе (или ЗББ-микро) следует использовать «для детей в возрасте ≤ 14 лет с ЗББ с подтверждением из нижних дыхательных путей (бронхоальвеолярный лаваж или мокрота). клинически значимой плотности респираторных бактерий (≥ 10⁴ КОЕ/мл)», чтобы отличить его от клинически значимого ЗББ[3].

Известно, что ЗББ является частой причиной стойкого влажного кашля у детей дошкольного возраста в возрасте 0–6 лет во всем мире (хотя иногда он



может возникать и у детей более старшего возраста). Его диагностируют у 11-41% детей, обратившихся к пульмонологу. Эти данные подтверждаются двумя основными исследованиями: первое представляет собой проспективное многоцентровое исследование причин хронического кашля, включающее 346 детей в возрасте до 18 лет (средний возраст 4,5 года), набранных из пяти крупных австралийских больниц и трех отдаленных сельских клиник, направленных с хроническим кашлем, где было обнаружено, что основной причиной (41%) является ЗББ [11]. Последнее, более позднее исследование, включало 563 ребенка в возрасте до 17 лет (средний возраст $5,4 \pm 3,8$ года), поступивших в педиатрическое отделение по поводу хронического кашля. Среди этих пациентов наиболее частыми окончательными диагнозами были астма (24,9%), астмоподобные симптомы (19%), ЗББ (11,9%) и синдром кашля верхних дыхательных путей (9,1%)[12].

Диагностика и клинические признаки

Как было сказано выше, наиболее частым симптомом у детей с ЗББ является упорный влажный кашель. Как правило, средний возраст колеблется от 1,8 до 4,8 лет, хотя ЗББ может возникать и позже (> 12 лет) (11). Часто нет ни связи с воспалением верхних дыхательных путей, таким как отит или синусит, ни признаков основного хронического гнойного заболевания легких (ХГЗЛ), таких как утолщение пальцев, деформация грудной клетки и аускультативно влажных хрипов[10, 13]. Распространенность атопических признаков аналогична таковой у детей без ЗББ, и не было выявлено специфической корреляции с воздействием табачного дыма (1, 13). Тем не менее известно, что воздействие табака является фактором риска развития хронических респираторных заболеваний [14].

Хотя, как правило, родители сообщают о хрипах, чаще всего слышны «хрипы в груди» и хрипы при аускультации. Иногда симптомы ЗББ путают с симптомами астмы из-за схожих элементов, а иногда они могут сосуществовать. Эти две картины различаются главным образом типом кашля (влажный при ЗББ и часто сухой и/или ночной при астме) и реакцией на лечение антибиотиками при ЗББ [10].

Если у ребенка хронический влажный кашель и подозрение на астму, не реагирующую на неотложные и базовые препараты, следует оценить эмпирическое лечение ЗББ [8].



Таким образом, диагностика ЗББ в основном клиническая; как правило, инструментальные исследования не требуются. У детей, подвергающихся рентгенографии грудной клетки, существенных изменений нет, поэтому результаты обследования в большинстве случаев в норме (иногда рентгенограммы грудной клетки показывают только перибронхиальные изменения) [8, 15]. При выполнении функционального теста легких результаты обычно нормальные [10].

Хотя ЗББ может сосуществовать с другими заболеваниями, такими как астма, на сегодняшний день нет исследований, оценивающих объективное обратимое ограничение скорости воздушного потока [1].

Компьютерную томографию (КТ) следует выполнять только после неэффективного лечения для оценки возможного наличия признаков лежащих в основе бронхоэктазов. БАЛ гибким бронхоскопом из нижних дыхательных путей следует проводить в случаях рецидива после трех курсов антибиотикотерапии; тем не менее, время также должно быть согласовано с родителями. Согласно заключению Европейского Респираторного Общества (ЕРО), обычно БАЛ проводят из наиболее пораженной области легкого (выявляемой рентгенологически и/или эндоскопически) [8, 16,17].

У младенцев часто легче выполнить БАЛ в правой нижней доле, которая наряду с язычком является предпочтительным местом, поскольку эти области обеспечивают лучшее восстановление жидкости. БАЛ обычно плохо переносится пациентами, и хотя это безопасная процедура, она может вызвать гипоксемию; поэтому в недавнем исследовании сравнивали результаты БАЛ и бронхиальный аспират (БА), чтобы выяснить, приведет ли последний к аналогичным результатам [17, 18, 19]. Посевы БАЛ и БА дали одинаковый результат у большинства пациентов (66%). Различия, влияющие на выбор лечения, были обнаружены лишь у небольшого числа пациентов с ЗББ (10% получали избыточное лечение, 6% недолечились, 4% получали бы другую терапию). В исследовании сделан вывод о том, что БАЛ по-прежнему остается золотым стандартом, даже несмотря на то, что БА можно рассматривать в тех случаях, когда БАЛ не проводится, учитывая, что в большинстве случаев результаты сходные [19].

В отличие от вышеизложенного, рекомендации Британского торакального общества предполагают, что среди детей с ЗББ следует исключить сопутствующие заболевания и провести посев мокроты до постановки диагноза [5].



Аналогичным образом, если влажный кашель сохраняется после 4 недель приема соответствующих антибиотиков, руководство CHEST также предлагает провести «дальнейшие исследования (например, гибкую бронхоскопию с количественными культурами и чувствительностью с компьютерной томографией грудной клетки или без нее)»[3].

Этиология и патогенез

Известно, что *Haemophilus influenzae* является наиболее распространенной бактерией, обнаруживаемой в БАЛ пациентов с ЗББ (47–81%), с высокой бактериальной нагрузкой (≥ 105 КОЕ/мл) (1). Большинство штаммов *H. influenzae* представляют собой нетипируемые (NTHi) штаммы, представляющие разные генотипы (10). *Streptococcus pneumoniae* (24–39%) и *Moraxella catarrhalis* (19–43%) следуют с разным процентным соотношением в разных исследованиях (10). Наконец, следует отметить, что полимикробные инфекции с участием более чем одной патогенной бактерии были зарегистрированы в БАЛ детей с ЗББ (30-50%) [1, 20, 21].

В различных исследованиях изучалась микробиота нижних дыхательных путей у детей с ЗББ. Первое исследование не выявило существенных различий по составу микробиоты между детьми с бронхоэктазами, муковисцидозом и ЗЗБ; основная микробиота накладывалась с преобладанием *H. influenzae* и оральных аэробных и анаэробных (например, *Prevotella melaninogenica*). Это контрастирует с данными, полученными среди взрослых, и позволяет предположить, что хроническая инфекция дыхательных путей начинается аналогичным образом с неадекватной очистки дыхательных путей от нормальной микробиоты, но со временем микробиота в этих группах заболеваний постепенно расходится друг от друга в результате применения антибиотиков [10, 22].

Второе исследование, проведенное в 2016 г., выявило некоторые существенные различия между микробиотой верхних и нижних дыхательных путей у детей с ЗББ, бронхоэктазами и контрольной группой (23). В 2017 году группа британских исследователей сравнила защищенную чистку зубов 20 здоровых детей из контрольной группы и 24 детей с ЗББ и обнаружила, что микробиота последних меньше отличалась по насыщенности и однородности [23].

В бактериальных сообществах у детей с ЗББ преобладали протеобактерии, а анализ видов-индикаторов показал, что *Haemophilus* и *Neisseria* в



значительной степени связаны с группой пациентов. В более позднем исследовании было установлено, что в БАЛ детей с ЗББ выявляются один или несколько респираторных патогенов [24].

Более того, у детей с ЗББ было показано, что более высокая бактериальная биомасса БАЛ сильно коррелирует с нейтрофильным воспалением. ЗББ-микробиота отличалась от контрольной микробиоты и была сгруппирована в четыре различных паттерна микробиоты, в которых были обнаружены респираторные патогены или другие виды микробиоты (например, *Prevotella*) [25]. Было обнаружено, что культуры респираторных патогенов, маркеры воспаления и бактериальная биомасса БАЛ не связаны с этим изменением альфа-разнообразия среди субъектов сЗББ. Это говорит о том, что воспаление и увеличение бактериальной биомассы при ЗББ не могут быть вызваны только одним патогенным видом (25).

Различия между данными этих двух недавних исследований могут быть связаны с разным средним возрастом когорты пациентов, географическими различиями или контаминацией БАЛ флорой верхних дыхательных путей.

Наконец, последний интересный вывод исследования заключается в том, что профили, связанные с *Prevotella*, были аналогичны профилям детей с микробиотой, в которой доминируют патогены, и это может означать, что даже микробиота в некоторых случаях способствует воспалению у этих пациентов.

Это может объяснить, почему некоторые дети с хроническим кашлем и менее выраженным воспалением без выявленных респираторных заболеваний все еще реагируют на лечение антибиотиками. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, может ли высокая относительная нагрузка *Prevotella* объяснить необходимость более длительного приема антибиотиков (4 недели) у детей с ЗББ [10, 22, 26].

Поэтому важно понимать роль микробиоты в патогенезе ЗББ, чтобы идентифицировать любые другие бактерии, участвующие в рецидиве и развитии бронхоэктатической болезни [25].

Биопленка

Биопленка представляет собой «совокупность ассоциированных с поверхностью микробных клеток, заключенных в матрикс из внеклеточного полимерного вещества; рост и активность бактерий существенно усиливаются за счет включения поверхности, к которой эти организмы могут



прикрепляться». Этот матрикс снижает проникновение антибиотиков, защищая бактерии от антибиотиков[27, 28].

Разумно предположить, что хронический бактериальный бронхит развивается, когда один или несколько патогенов агрегируют с образованием биопленок в проводящих дыхательных путях, занимающих доминирующую нишу. Преобладание одного вида или смешанных популяций в биопленках вызывает хроническое воспалительное состояние, которое создает благоприятную среду для некоторых бактерий, таких как нетипируемая *H. influenzae* (NTHi). Вирусная инфекция, по-видимому, не только позволяет начать как поверхностное прикрепление, так и биопленки, но также является пусковым механизмом для обострений, характеризующихся высвобождением планктонных организмов, которые вызывают усиленную воспалительную реакцию[(29)].

Наличие биопленок может обусловить необходимость длительной антибактериальной терапии и выявляется как в БАЛ детей с бронхоэктазами, так и при ЗББ [10].

Вирусы

Различные типы вируса были обнаружены в БАЛ у детей с ЗББ, но клиническое значение этого неясно. В первом исследовании этих субъектов сообщалось о высокой степени обнаружения вируса у пациентов с ЗББ (67%) по сравнению с контрольной группой (38%), а наиболее частым идентифицированным вирусом был аденовирус (AdV) в ЗББ-БАЛ (23%) по сравнению с контрольной группой, контрольная группа (4%), часто встречающаяся с коинфекцией *H. influenzae*. В том же исследовании были обнаружены другие вирусы, такие как риновирус (41%), бокавирус человека (4%) и коронавирус человека (4%), с частичной распространенностью в этих двух группах [13].

В литературе имеется только одно исследование на эту тему, опубликованное в 2019 г., данные которого противоречат уже известным. В этом исследовании проводится поиск 10 распространенных вирусов в БАЛ пациентов с ЗББ и контрольной группы. Частота обнаружения в обеих группах почти одинакова (23,5–28,6%). Более того, в отличие от предыдущих исследований, аденовирусы в БАЛ в случаях ЗББ не были выявлены. Основываясь на этих противоречивых данных, в настоящее время мы можем



сказать, что нет определенных доказательств того, что ЗББ может быть вызван вирусом [30].

Взаимосвязи с выраженными поражениями дыхательных путей

Корреляция между серьезными повреждениями дыхательных путей и рецидивирующим бронхитом хорошо известна. Размягчение дыхательных путей часто выявляют у детей с ЗББ. Это может повлиять на просвет дыхательных путей, предрасполагая, таким образом, к ЗББ, хотя также воспаление дыхательных путей может предрасполагать к размягчению в порочном круге (10, 31, 32).

Kompare et al. в своем ретроспективном исследовании ЗББ и трахеобронхомаляции обследовали 70 детей (20 девочек и 50 мальчиков) с затяжным кашлем, хрипами и/или шумным дыханием, у которых в БАЛ было обнаружено ≥ 104 КОЕ/мл потенциально патогенных бактерий; дети с другими серьезными заболеваниями (астма, муковисцидоз и другие известные хронические заболевания) были исключены. Они сообщили о размягчении в 74% случаев ЗББ [33,34].

Проспективное исследование Wurzel et al. в когорте из 104 детей с ЗББ корреляция с трахео- и/или бронхомаляцией наблюдалась у 68% детей [13].

Кроме того, размягчение дыхательных путей может как снижать эффективность кашля, так и мешать нормальному движению слизи, что является важным механизмом очистки дыхательных путей от бактерий.

Согласно данным Donnelly et al., размягчение дыхательных путей может вызывать нарушение нормальных механизмов защиты легких, способствуя развитию хронического кашля и ЗББ (21, 34).

Состояние иммунитета и воспаление

Дети с ЗББ обычно не имеют иммунодефицитов; следовательно, большинство из них имеют нормальные по возрасту уровни иммуноглобулинов в сыворотке (IgG, IgA, IgM и IgE), а также нормальный опосредованный антителами ответ на белок (столбняк) и конъюгированный белок-полисахарид (*H. influenzae* тип b) [9, 13].

Тем не менее, в нескольких исследованиях сообщается о наличии интенсивной нейтрофилии дыхательных путей с процентным содержанием нейтрофилов от 25,5 до 44%; эозинофилии обнаружено не было, и только в одном исследовании сообщалось о процентном увеличении лимфоцитов (9,



21, 35, 36). Субпопуляции лимфоцитов были нормальными, за исключением повышенного уровня естественных клеток-киллеров CD56 и CD16 с возрастом, вероятно, связанного с недавней вирусной инфекцией [1, 13, 37]. Повышенные уровни интерлейкина (ИЛ)-8, ИЛ-1 β и активной матриксной металлопротеиназы-9, по-видимому, коррелируют со степенью нейтрофилии [38].

Исследование Chang et al. обнаружили повышенный уровень человеческого β -дефензина-2 и лектина, связывающего маннозу, в то время как активация зависимых от каспазы-1 провоспалительных путей в ответ на NTHi также была выявлена у педиатрических пациентов с ЗББ, поскольку как врожденные механизмы распознавания патогенов, так и механизмы клиренса были нормальными (36).). Кроме того, сообщается о более высоких уровнях Toll-подобного рецептора 2 (TLR-2) и Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4) в БАЛ детей с ЗББ по сравнению с контрольной группой [38].

Наконец, еще одно исследование посвящено возможности нарушения клиренса апоптотических клеток альвеолярными макрофагами (эффероцитоз). Оставшиеся апоптотические клетки могут подвергаться вторичному некрозу с провоспалительным эффектом, что увеличивает хроническое воспаление и повреждение тканей [10, 39].

Развитие бронхоэктазов

В 2008 г. . Chang AV et.al. предложил парадигму, в которой «ЗББ, ХГЗЛ и бронхоэктазы имеют общие лежащие в основе патобиологические механизмы и вариабельно прогрессируют по нарастающему спектру тяжести». Сходствами являются хронический влажный кашель, хриплое дыхание, нарушение мукоцилиарного клиренса, эндобронхиальная бактериальная инфекция и нейтрофильное воспаление дыхательных путей. Основные различия между этими состояниями заключаются в клинической тяжести, улучшении к 2-4 неделям адекватного лечения антибиотиками, результатах КТ грудной клетки с высоким разрешением и последующем лечении [8, 10, 40].

Исходя из этих наблюдений, был проведен анализ, чтобы выяснить возможное существование большего количества элементов, предсказывающих эволюцию ЗББ при бронхоэктазах, способных объяснить, почему среди детей с рецидивирующим ЗББ у некоторых субъектов не обнаруживаются легочные последствия, в то время как у других детей развиваются бронхоэктазы. В недавнем проспективном продольном



когортном исследовании оценивались 2-летние исходы у 161 педиатрического пациента с ЗББ и были выявлены два основных фактора риска бронхоэктазов: рецидив ЗББ (> 3 эпизодов в год) и положительная культура БАЛ на *H. influenzae*. Это открытие коррелировало с более высоким риском развития бронхоэктазов (более чем в семь раз) по сравнению с отсутствием инфекции [41].

Более того, авторы показали, что примерно у 1 из 12 детей с ЗББ диагностируют бронхоэктазы через 2 года наблюдения, при этом у многих возникают рецидивирующие эпизоды ЗББ. Это исследование предоставляет дополнительные доказательства, подтверждающие связь между ЗББ и бронхоэктазами у детей раннего возраста. Это также может свидетельствовать о необходимости наблюдения за детьми с ЗББ с течением времени и рассмотрения возможности проведения КТ органов грудной клетки у детей с факторами риска развития бронхоэктазов [41].

Заслуживают внимания некоторые данные, свидетельствующие о том, что нижние дыхательные пути при ЗББ и при бронхоэктатической болезни характеризуются выраженным нейтрофильным воспалением с интенсивными провоспалительными медиаторными реакциями, такими как ИЛ-8, матриксная металлопротеиназа-9 и ИЛ-1 β . Все эти результаты значительно отличаются от контрольной группы и подтверждают гипотезу о том, что микробиологические и патобиологические аспекты нижних дыхательных путей сходны при ЗББ и бронхоэктазах [35, 38].

Согласно руководству CHEST 2017 года и отчету группы экспертов, существуют доказательства высокого качества, что назначение соответствующих антибиотиков детям в возрасте ≤ 14 лет с влажным/продуктивным кашлем улучшает разрешение кашля. Если влажный кашель не проходит в ответ на 4-недельную антибактериальную терапию, что следует рассмотреть возможность проведения дальнейших исследований, таких как гибкая бронхоскопия, КТ грудной клетки и тесты на иммунитет, для поиска основного заболевания [3].

Лечение ЗББ

Детей с ЗББ следует лечить антибиотиками не менее 2 недель. Было проведено несколько исследований, и было показано, что длительное лечение антибиотиками способствует разрешению кашля по сравнению с плацебо [42, 44].



В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Marchant et al. (26), включая 50 детей (средний возраст 1,9 года) с хроническим влажным кашлем (> 3 недель), 2-недельное лечение амоксициллин-клавулановой кислотой позволило уменьшить кашель по сравнению с плацебо (48 против 16%) [26].

Амоксициллин-клавулановая кислота является наиболее часто используемым антибиотиком из-за его активности в отношении β -лактамаз, хотя другие варианты, такие как пероральные цефалоспорины второго или третьего поколения, макролиды, могут использоваться у пациентов с IgE-опосредованной реакцией на пенициллин [1].

Тем не менее пероральные цефалоспорины из-за их сходства с пенициллинами (например, ампициллин и цефалексин или цефаклор) следует избегать у этих пациентов [1]. Некоторым детям требуется до 4 недель лечения. Маршан Дж. и соавт. в упомянутом выше рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) показано, что у многих детей, не ответивших на лечение через 2 недели лечения, была сопутствующая трахеобронхомаляция, даже несмотря на то, что необходимы более достоверные доказательства, чтобы определить, полезен ли длительный курс антибиотиков из-за неотъемлемый риск антибактериальной терапии [42, 44]

Кроме того, во время другого исследования с участием 144 детей, соответствующих определенным критериям [наличие хронического влажного кашля > 4 недель и завершение не менее 4 недель приема пероральных антибиотиков, направленных против вероятных респираторных бактериальных патогенов, связанных с ЗББ, кистозными заболеваниями легких (КЗЛ) и бронхоэктазы.

Goyal V. et al. показали, что у детей с хроническим влажным кашлем, не улучшающимся после 4 недель соответствующего лечения, повышена вероятность (88/105, 83,8%) бронхоэктазов при КТ грудной клетки. Некоторые клиницисты предпочитают использовать длительную терапию даже после исчезновения симптомов, и это объясняется тем, что защита дыхательных путей от распространенных респираторных бактерий в течение более длительного периода снижает риск рецидива и восстанавливает целостность дыхательных путей. Однако длительное лечение антибиотиками может вызвать дисбактериоз и селекцию устойчивых к антибиотикам штаммов. Наконец, роль азитромицина в течение 1 недели при ЗББ не ясна, хотя кажется,



что он вдвое снижает частоту обострений у детей с ХГЗЛ или бронхоэктазами (1, 45, 46).

Рекомендации БТО по кашлю предполагают, что все дети с ЗББ должны получать антибиотики и физиотерапию в течение 4–6 недель [5].

Заключение

ЗББ является частой причиной влажного кашля у детей дошкольного возраста во всем мире; его часто не диагностируют или ошибочно принимают за другие заболевания, такие как поствирусный кашель или астма, и поэтому его не лечат должным образом.

Учет ЗББ в дифференциальной диагностике хронического влажного кашля у детей позволяет проводить раннюю и адекватную антибактериальную терапию для эрадикации инфекции. БАЛ и антибиотикограмма обычно не требуются, как и рентгенография грудной клетки, а клинического диагноза достаточно для начала эмпирической 2-недельной терапии амоксициллин-клавулановой кислотой. Эта терапия наиболее эффективна против заражения видами бактерий, таких как *H. Influenzae* (NTHi), *S. Pneumoniae* и *M. Catarrhalis*. Кроме того, адекватная терапия предотвращает возникновение затяжного воспалительного процесса, потенциально связанного со структурным повреждением нижних дыхательных путей, которые могут быть вовлечены в бронхоэктазы. Проведенные исследования подтверждают связь между ЗББ и бронхоэктазами у детей, и это подчеркивает необходимость рассмотрения этой связи и проведения более подробных исследований в случае клинического подозрения.

Литература

1. Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J, et al.. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J.* (2017) 50:1602139. 10.1183/13993003.02139-2016
2. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics. *Chest.* (2006) 129:260S–83S. 10.1378/chest.129.1_suppl.260S
3. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K, et al.. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* (2017) 151:884–90. 10.1016/j.chest.2017.01.025



4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigaitis P, Ribas CD, et al.. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* (2020) 55:1901136. 10.1183/13993003.01136-2019
5. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* (2008) 63(Suppl. 3):1–16. 10.1136/thx.2007.077370
6. Newcombe PA, Sheffield JK, Chang AB. Minimally important change in a parent-proxy quality-of-life questionnaire for pediatric chronic cough. *Chest.* (2011) 139:576–80. 10.1378/chest.10-1476
7. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung.* (2016) 194:9–14. 10.1007/s00408-015-9815-6
8. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* (2008) 43:519–31. 10.1002/ppul.20821
9. Karimdjanojv I.A., Zokirova U.I., Yusupova G.A., Karimova U.N. The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to β 2-agonists in children with recurrent bronchial obstruction. *Child’s Health.* (2022)17(2);19-23.
10. Chang AB, Upham JW, Masters IB, Redding GR, Gibson PG, Marchant JM, et al.. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol.* (2016) 51:225–42 10.1002/ppul.23351
11. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al.. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest.* (2012) 142:943–50. 10.1378/chest.11-2725
12. Gedik AH, Cakir E, Torun E, Demir AD, Kucukkoc M, Erenberk U, et al.. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr.* (2015) 41:73. 10.1186/s13052-015-0180-0
13. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Mackay IM, Masters IB, et al.. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children. *Chest.* (2014) 145:1271–8. 10.1378/chest.13-2442 [
14. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol.* (2009) 9:377–84. 10.1038/nri2530
15. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax.* (2006) 61:694–8. 10.1136/thx.2005.056986



16. Di Filippo P, Scaparrotta A, Petrosino M, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F, et al.. An underestimated cause of chronic cough: the protracted bacterial bronchitis. *Ann Thorac Med.* (2018) 13:7. 10.4103/atm.ATM_12_17
17. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al.. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J.* (2000) 15:217–31. 10.1183/09031936.00.15121700
18. Pohunek P, Pokorná H, StríŽ I. Comparison of cell profiles in separately evaluated fractions of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in children. *Thorax.* (1996) 51:615–8. 10.1136/thx.51.6.615 [
19. Verhulst S, Boel L, van Hoorenbeeck K. Protracted bacterial bronchitis: bronchial aspirate versus bronchoalveolar lavage findings: a single-centre retrospective study. *BMJ Paediatr Open.* (2019) 3:e000507. 10.1136/bmjpo-2019-000507
20. Wurzel DF, Marchant JM, Clark JE, Masters IB, Yerkovich ST, Upham JW, et al.. Wet cough in children: Infective and inflammatory characteristics in bronchoalveolar lavage fluid. *Pediatr Pulmonol.* (2014) 49:561–8. 10.1002/ppul.22792
21. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax.* (2007) 62:80–4. 10.1136/thx.2006.058933
22. van Der Gast CJ, Cuthbertson L, Rogers GB, Pope C, Marsh RL, Redding GJ, et al.. Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota. *Ann Am Thorac Soc.* (2014) 11:1039–48. 10.1513/AnnalsATS.201312-456OC
23. Marsh RL, Kaestli M, Chang AB, Binks MJ, Pope CE, Hoffman LR, et al.. The microbiota in bronchoalveolar lavage from young children with chronic lung disease includes taxa present in both the oropharynx and nasopharynx. *Microbiome.* (2016) 4:37. 10.1186/s40168-016-0182-1
24. Cuthbertson L, Craven V, Bingle L, Cookson WOCM, Everard ML, Moffatt MF. The impact of persistent bacterial bronchitis on the pulmonary microbiome of children. *PLoS ONE.* (2017) 12:e190075. 10.1371/journal.pone.0190075
25. Marsh RL, Smith-Vaughan HC, Chen ACH, Marchant JM, Yerkovich ST, Gibson PG, et al.. Multiple respiratory microbiota profiles are associated with lower airway inflammation in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest.* (2019) 155:778–86. 10.1016/j.chest.2019.01.002
26. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax.* (2012) 67:689–93. 10.1136/thoraxjnl-2011-201506 [



27. Donlan R. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Disease*. (2002) 8:881–90. [10.3201/eid0809.020063](https://doi.org/10.3201/eid0809.020063)
28. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. (2002) 292:107–13. [10.1078/1438-4221-00196](https://doi.org/10.1078/1438-4221-00196)
29. Ishak A, Everard ML. Persistent and recurrent bacterial Bronchitis-A paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr*. (2017) 5:19. [10.3389/fped.2017.00019](https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019)
30. Wang Y, Hao C, Ji W, Lu Y, Wu M, Chen S, et al.. Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis. *Respir Med*. (2019) 151:55–8. [10.1016/j.rmed.2019.04.003](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.003)
31. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MWH, Tiddens HAWM, de Jongste JC, Merkus PJFM. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest*. (2005) 128:3391–7. [10.1378/chest.128.5.3391](https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3391)
32. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax*. (2002) 57:935–8. [10.1136/thorax.57.11.935](https://doi.org/10.1136/thorax.57.11.935)
33. Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr*. (2012) 160:88–92. [10.1016/j.jpeds.2011.06.049](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.049)
34. Fahy J V, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. (2010) 363:2233–47. [10.1056/NEJMra0910061](https://doi.org/10.1056/NEJMra0910061)
35. Baines KJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB, Marchant JM, Carroll M, et al.. Mediators of neutrophil function in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. (2014) 146:1013–20. [10.1378/chest.14-0131](https://doi.org/10.1378/chest.14-0131)
36. Chang AB, Yerkovich ST, Gibson PG, Anderson-James S, Petsky HL, Carroll ML, et al.. Pulmonary innate immunity in children with protracted bacterial bronchitis. *J Pediatr*. (2012) 161:621–5.e1. [10.1016/j.jpeds.2012.03.049](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.049)
37. Wang Y, Hao C, Chi F, Yu X, Sun H, Huang L, et al.. Clinical characteristics of protracted bacterial bronchitis in Chinese infants1. *Sci Rep*. (2015) 5:137. [10.1038/srep13731](https://doi.org/10.1038/srep13731)
38. Marchant JM, Gibson PG, Grissell T V, Timmins NL, Masters IB, Chang AB. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*. (2008) 43:1092–9. [10.1002/ppul.20906](https://doi.org/10.1002/ppul.20906)



39. Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest.* (2006) 129:1673–82. 10.1378/chest.129.6.1673 [
40. Chang AB, Marchant JM. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: Myth or maxim? *Breathe.* (2019) 15:167–70. 10.1183/20734735.0178-2019
41. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Petsky HL, Smith-Vaughan H, et al.. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest.* (2016) 150:1101–8. 10.1016/j.chest.2016.06.030
42. Zokirova U.I., Karimdjanoj I.A Differentiated rehabilitation of children with recurrent bronchitis. Tashkent, 2021, p.177-19.
43. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Rubin BK, Irwin RS. Children with chronic wet or productive cough-Treatment and investigations. *Chest.* (2016) 149:120–42. 10.1378/chest.15-2065
44. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Does failed chronic wet cough response to antibiotics predict bronchiectasis? *Arch Dis Child.* (2014) 99:522–5. 10.1136/archdischild-2013-304793
45. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown E, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* (2014) 5:427. 10.3389/fimmu.2014.00427 [PMC free article]
46. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, et al. Long-term azithromycin for indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis intervention study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* (2013) 1:610–20. 10.1016/S2213-2600(13)70185-1

