

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.2, 616.9, 616: 579.61

Обзор

ОЦЕНКА РОЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОБЗОР)

О. А. Бургасова — ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, доктор медицинских наук; **Л. А. Краева** — ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», старший научный сотрудник, доктор медицинских наук; **И. С. Петрова** — ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ», врач-инфекционист, ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», заочный аспирант.

ASSESSMENT OF THE ROLE OF MICROORGANISMS OF RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS (REVIEW)

O. A. Burgasova — Moscow State Medical Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **L. A. Kraeva** — Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. L. Pasteur, Senior Research Assistant, Doctor of Medical Science; **I. S. Petrova** — Moscow Infectious Clinical Hospital № 1, Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. L. Pasteur, Post-graduate.

Дата поступления — 25.11.2013 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2014 г.

Бургасова О. А., Краева Л. А., Петрова И. С. Оценка роли микроорганизмов респираторного тракта у больных с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(2): 276–280.

Изучена литература за 1987–2012 гг. Показано, что широкое распространение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и частота развития при них осложнений имеют большое социально-экономическое значение во всем мире. Поэтому выявление этиологических и сопутствующих факторов развития ОРВИ является актуальной задачей практического здравоохранения. Большое значение имеет не только определение вида возбудителя, но и наличие у него факторов патогенности. Чаще всего этиологическим агентом бактериальных осложнений ОРВИ становится *Moraxella catarrhalis*, отличающаяся большим набором маркеров вирулентности. В развитии патологического процесса в респираторном тракте важную роль играют адгезины, ряд ферментов и токсинов, продуцируемых *M. catarrhalis* и позволяющих ей размножаться и персистировать в организме больного. Большую опасность представляют штаммы *M. catarrhalis*, устойчивые к β -лактамам антибиотикам а также характеризующиеся мультирезистентностью, что значительно снижает результативность проводимой терапии. Отсутствие протокола лабораторных исследований при острых воспалительных заболеваниях респираторного тракта приводит к снижению уровня этиологической расшифровки этих заболеваний, неадекватному этиотропному лечению и, как следствие, к развитию осложнений и снижению эффективности проводимой терапии. Следовательно, необходимо совершенствовать систему микробиологической диагностики при ОРВИ и тактику ведения таких больных.

Ключевые слова: микроорганизмы респираторного тракта, факторы патогенности, *Moraxella catarrhalis*, мультирезистентность к антибиотикам, этиологическая расшифровка ОРВИ.

Burgasova OA, Kraeva LA, Petrova IS. Assessment of the role of microorganisms of respiratory tract in patients with progressive acute respiratory viral infections (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(2): 276–280.

The article presents the review of literature for the period from 1987 till 2012. It has been shown that the spread of acute respiratory viral infections (ARI) and the incidence of complications is of great social and economic importance worldwide. Therefore, the identification of etiological factors and associated development of ARI is an urgent task for practical health care. It is of great importance to determine both the type of pathogen and the presence of its pathogenic factors. The etiological agent of bacterial complications of ARI becomes *Moraxella catarrhalis*, featuring a large set of markers of virulence. In the development of the pathological process in the respiratory tract, adhesins, a number of enzymes and toxins produced by *M. catarrhalis* are important. It allows to persist and multiply in the body of the patient. Dangerous strains of *M. catarrhalis*, resistant to β -lactam antibiotics and characterized by multiresistance greatly reduce the effectiveness of the therapy. Lack of laboratory studies in acute inflammatory diseases of the respiratory tract leads to the reduction of the etiological interpretation of these diseases, inadequate etiotropic treatment and as a consequence — the development of complications that reduces the effectiveness of therapy. In conclusion it is necessary to improve the system of microbiological diagnostics and tactics of treatment of ARI patients.

Key words: respiratory tract microorganisms, pathogenic factors, *Moraxella catarrhalis*, multiresistance to antibiotics, etiology of acute respiratory infections.

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и осложняющих их проявлений остается одной из самых актуальных и сложных задач практического здравоохранения. На протяжении последних десятилетий острые респираторные заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре общей инфекционной заболеваемости. В связи с широкой распространенностью и отсутствием эффективных средств профилактики число больных ОРВИ неуклонно растет, особенно в условиях мегаполиса. Так, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями за 2012 г. в Российской Федерации составила 1581,95 случая на 100 000 населения.

Современное общество несет огромные экономические затраты в связи с широкой распространенностью этой группы инфекций. По данным ВОЗ за 2012 г., ежегодное бремя, связанное с инфекциями дыхательных путей, по количеству случаев болезни, инвалидности и смерти или по количеству лет жизни, утраченных в результате инвалидности, в настоящее время составляет около 80 млн долларов. Актуальность этой проблемы сохраняется и в мировом масштабе. Так, в США внебольничные респираторные инфекции составляют 15% в структуре обращаемости за амбулаторной медицинской помощью. При этом врачам чаще приходится сталкиваться с инфекциями верхних дыхательных путей (200 случаев на 1000 населения в течение года) по сравнению с инфекциями нижних дыхательных путей (74 случая на 1000 населения в течение года) [1]. Только в США ежегодный экономический ущерб от среднестатистической эпидемии гриппа и ОРВИ, включая стоимость лечения и потерю рабочих дней, составляет более 110 млрд долларов [2].

Несмотря на многолетнюю историю изучения ОРВИ, в том числе и гриппа, а также достигнутые успехи в изучении этой проблемы, причины тяжелого течения этих инфекций, а также развития осложнения до конца не изучены. Известно, что острые респираторные вирусные инфекции имеют зачастую смешанную природу, преимущественно вирусно-бактериальную. Исследования и изучение вопросов микробиоциноза респираторного тракта практически не проводятся, вероятно, в связи с трудоемкостью этих исследований. Однако известно, что в последние годы все большее значение в развитии осложнений при респираторных инфекциях приобретают бактериальные агенты, в том числе и условно-патогенные возбудители.

Вирусологическое исследование, необходимое для выявления возбудителей у пациентов с ОРВИ, проводится с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в качестве основного метода диагностики, позволяющего установить сезонные вирусы гриппа и других вирусов, обладающих высокой эпидемиологической значимостью [3].

Известны более ста видов вирусов, способных вызвать заболевания респираторного тракта, среди которых ведущее место принадлежит вирусу гриппа. Вирусы, вызывающие ОРВИ, различаются по структуре и биологической характеристике и относятся к восьми таксономическим семействам: РНК-содержащие *Orthomyxoviridae* (*Influenzavirus* {A,B,C} *virus*), *Paramyxoviridae* (*Pneumovirus*,

Metapneumovirus, *Rubulavirus*, *Respirovirus*), *Picornaviridae* (*Rhinovirus*, *Enterovirus*), *Coronaviridae* (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Torovirus*), а также ДНК-содержащие *Adenoviridae* (*Mastadenovirus*) [4]. Все перечисленные вирусы имеют единый механизм передачи возбудителя и развития основного патологического процесса в респираторном тракте со сходными клиническими признаками.

Клиническая картина в значительной степени обусловлена тропизмом вирусов к определенным участкам дыхательных путей. В последние годы выявлена существенная роль бокавирусов, метавирусов, коронавируса SARA-CoV в возникновении заболеваний дыхательных путей [5–7]. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно от ОРВИ и их осложнений погибает 4,5 млн человек. Показатель летальности в Москве от гриппа и ОРВИ в эпидсезоне 2010–2011 гг. был в 10 раз выше, чем в 2008 г., и составил 0,003 на 100 заболевших лиц [8]. Одним из основных факторов риска тяжелого и осложненного течения являются сопутствующие заболевания сердца и сосудов, легких, эндокринной и иммунной систем, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Инфаркт миокарда, инсульт нередко являются причиной смерти пациентов при гриппе и ряде других ОРВИ [9].

В иммунопатогенезе тяжелого течения гриппа и других ОРВИ существенную роль играет генетическая вариабельность генома вирусов. Клиническое значение мутации генома приобретают в том случае, если они оказывают влияние на степень патогенности вирусов. Значительное количество мутаций в геноме вируса гриппа А (H1N1) pdm09 впервые было выявлено в сезоне 2010–2011 гг. по сравнению с сезоном 2009–2010 гг., включая 11 в гене гемагглютинина (НА) и 8 в гене нейраминидазы (НА); некоторые из них статистически значимо коррелировали с тяжестью болезни. Пять мутаций в гене НА имели отношение к структуре антигенного сайта, и только один изолят с мутацией H275Y, снижающей эффективность ингибиторов НА, был выделен в процессе исследований [10]. Вариабельность гена НА вируса гриппа, отвечающего за высвобождение вирионов из клеток, также оказывает влияние и на эффективность лечения противовирусными препаратами. К настоящему времени известно несколько мутаций в гене НА (Y275Y и I223R), определяющих резистентность вируса к таким препаратам, как ингибиторы НА (осельтамивир и занамивир) [10].

Нельзя не учитывать роль бактериальной флоры респираторного тракта, особенно при развитии осложнений и рецидивах острых респираторных вирусных инфекций. При этом возможны как активизация бактериальной аутофлоры в связи с нарушением местного иммунитета респираторного тракта и снижением общей реактивности организма, так и суперинфицирование бактериальными агентами на фоне текущей вирусной инфекции. Воспаление слизистых респираторного тракта, вызванное воздействием вирусов, сопровождается снижением барьерной функции местного иммунитета, что создает основу для развития бактериальной инфекции. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития таких осложнений, как отит, синусит, трахеобронхит, пневмония и др. [11]. Доказано, что для респираторной инфекции в остром периоде заболевания характерны значительные нарушения микробиоценоза слизи-

стых оболочек верхних дыхательных путей, которые проявляются изменением таксономического состава микрофлоры, уровнем экспрессии факторов патогенности и персистенции. Межмикробные взаимодействия при гриппе складываются из взаимодействий бактерий в бактериальной ассоциации и вирусно-бактериальных взаимодействий, что приводит к селекции патогенных микроорганизмов из условно-патогенной микрофлоры и развитию бактериальных осложнений после гриппа. Вирусно-бактериальные взаимодействия являющиеся важным звеном развития бактериальных осложнений при гриппе и могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания, сокращения пребывания больного в инфекционном стационаре и экономии затрат на лечение [11]. Вторичная бактериальная инфекция является распространенным осложнением вирусных инфекций и влечет за собой повышение летальности и заболеваемости. Тем не менее основные механизмы этого явления остаются недостаточно изученными.

Известно, что развивающиеся отиты и синуситы в основном вызываются *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *M.catarrhalis* [12]. Следует также отметить, что существуют и первичные бактериальные поражения дыхательных путей. Такие заболевания, как фарингит, фаринготонзиллит, ангины, более чем в 15% случаев обусловлены изолированным воздействием бактериального возбудителя (*b*-гемолитический стрептококк группы A (*S.pyogenes*)) [13].

Наиболее частыми возбудителями пневмоний являются: *S.pneumoniae*, *H.influenza*, *M.catarrhalis* и внутриклеточные патогены, такие, как *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* и *L.pneumophila*. На долю этих микроорганизмов приходится от 40 до 60% внегоспитальных пневмоний. По данным разных авторов, в 50–60% случаев идентифицировать возбудителя пневмонии не представляется возможным [14–16].

По данным отечественной литературы [17], от 0 до 15% случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) этиологически связаны с *M.catarrhalis*, в то время как в зарубежных публикациях с *M.catarrhalis* связывают от 20 до 35% случаев заболеваний. *M.catarrhalis* вызывает гнойный отит в 35% случаев, в 20% тонзиллит, в 15% гайморит; занимает второе-третье место среди бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний. Из числа этиологических агентов при хроническом бронхите *M.catarrhalis* уступает лишь *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, а у 54,6% всех больных с инфекцией, вызванной *M.catarrhalis*, диагностируется хроническая обструктивная болезнь легких [18]. Описаны случаи менингитов и эндокардитов, вызываемых *M.catarrhalis*. Описан случай острого уретрита, с клинической симптоматикой, похожей на гонорейный процесс, вызванного *M.catarrhalis*. Вероятный путь передачи при такой локализации воспалительного процесса — урогенитальный контакт с половым партнером [19].

При этом наряду с несостоятельностью барьерной функции местного и общего неспецифического иммунитета большую роль играет наличие у бактерий рода *M.catarrhalis* целого ряда факторов патогенности. Среди 21 вида рода *Moraxella* наибольшим комплектом генетических маркеров вирулентности обладает *M.catarrhalis*. Как известно, основными факторами, определяющими болезнетворность микроорганизма, являются: способность к колонизации в зоне первичного инфицирования, инвазивные свойства, токсигенность, способность к персистенции [20]. Изучение выделенных факторов патогенно-

сти особенно актуально при оценке этиологической значимости выделенных из клинического материала бактерий [21].

Колонизация представляет собой прикрепление (адгезию) и дальнейшее размножение бактерий в зоне инфицирования. Для инфекций, развитие которых начинается со слизистых оболочек, в том числе верхних дыхательных путей, первым и крайне необходимым этапом продвижения микроорганизма является преодоление колонизационной резистентности мукоидного тракта. Именно этот процесс начинается с адгезии, в основе которой лежит избирательное взаимодействие с рецепторами эпителиоцитов и слизистым слоем, который покрывает их (муцинами) [22–24]. У стафилококков и стрептококков большую роль в этом играет их гидрофобность и наличие капсул, а также липотейхоевых кислот в поверхностных фимбриях [25, 26]. Специфические белки фимбрий у представителей рода *Moraxella* обуславливают их высокую адгезивную активность несмотря на отсутствие у большинства штаммов капсулы [24, 26–28]. Наличие целого ряда белков наружной мембраны и липолисахаридных комплексов, участвующих в прикреплении к эпителиальным клеткам, у микроорганизмов родов *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Moraxella* обеспечивает пролонгацию первого этапа инфицирования и создает предпосылки для размножения бактерий.

При этом прикрепившиеся микроорганизмы должны быть способны противостоять биоцидным и биостатическим факторам, которые в разных количествах и в разных соединениях представлены в секретах мукоидного тракта [29, 30]. Среди микроорганизмов, поражающих слизистые оболочки, способность к продукции IgA-протеаз, которые расщепляют IgA, тем самым лишая их антиадгезивного эффекта, в наибольшей мере присуща стафилококкам и стрептококкам. Однако наличие специфичных для грамотрицательных бактерий высокоактивных протеаз позволяет клеткам *Moraxella* преодолевать барьерные функции слизистых оболочек и колонизироваться в месте входных ворот [27, 31]. Отмечено, что у лиц, накануне перенесших вирусную инфекцию, преобладают штаммы, обладающие в среднем в 2 раза меньшей адгезивной активностью, чем у лиц с первичной бактериальной инфекцией. Это объясняется тем, что поврежденный в результате жизнедеятельности вирусных частиц слизистый слой не может противостоять обитающим на нем бактериальным клеткам даже с незначительно выраженными факторами патогенности.

После успешной адгезии микроорганизмов начинается следующий этап — инвазия, то есть способность проникать в ткани, которые лежат за пределами входных ворот инфекции, и размножаться в них. Механизмы инвазии могут быть как внутриэпителиальными и субэпителиальными, так и внутрисосудистыми, проявляющимися в виде бактериемии. Наибольшие значения нейраминидазной активности, определяющей инвазивные свойства микробов, проявляются у стафилококков и стрептококков. Однако отдельные штаммы представителей вида *M.catarrhalis* также имеют высокие значения нейраминидазной активности. Эти культуры в основном выделялись из мокроты и материала, взятого при бронхоальвеолярном лаваже у больных с бронхитами и пневмониями, что указывает на связь выраженности инвазивных свойств микробов и генерализационного процесса при инфицировании ими [32–34].

Дальнейшему распространению микробов в организме человека способствуют различные токсины, которые вырабатываются микроорганизмами. Наиболее выражены эти факторы у стафилококков и стрептококков; у микроорганизмов *M. catarrhalis* они проявляются в меньшей степени, однако присущи практически всем штаммам [22, 35–37]. Наибольшие значения гемолитической и геагглютинирующей активностей у *M. catarrhalis* присущи штаммам, выделенным от пациентов с хронической инфекцией [38].

Описанные факторы патогенности объясняют возможность персистенции микроорганизмов, обусловленной их способностью длительное время циркулировать и выживать в определенном очаге [18, 30, 39]. Этот процесс объясняется тем, что микроорганизм способен длительное время противостоять влиянию защитных факторов макроорганизма. На фоне ослабленного иммунитета (общего и местного) этот процесс может значительно усугубляться. Более того, в последние годы отмечается нарастание фенотипической резистентности штаммов *M. catarrhalis* целому ряду антибиотиков. По данным Budhani и Struthers, многие штаммы *M. catarrhalis* имеют гены устойчивости к β -лактамам антибиотикам, выявлены штаммы, характеризующиеся мультирезистентностью и способностью к биопленкообразованию, что значительно снижает результативность проводимой терапии [40]. Поэтому крайне важно своевременное выявление важных факторов патогенности у наиболее значимых микроорганизмов-возбудителей острых воспалительных процессов. Недооценка роли *M. catarrhalis* при острых респираторных заболеваниях обусловлена трудоемкостью культурального метода выделения микроорганизмов, недостаточностью полноценных наборов для биохимического внутриродового типирования этих бактерий и отсутствием ПЦР-наборов для экспресс-диагностики.

Все перечисленное наряду с отсутствием протокола лабораторных исследований при острых воспалительных заболеваниях респираторного тракта приводит к снижению уровня этиологической расшифровки этих заболеваний, в том числе и за счет недо выявления *M. catarrhalis* в клиническом материале, неадекватному этиотропному лечению и, как следствие, — развитию осложнений и снижению эффективности проводимого лечения.

Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что до настоящего времени остаются малоизученными вопросы этиологии осложнений при гриппе и других ОРВИ. Это связано с комплексом объективных факторов, и в частности с трудоемкостью бактериологических исследований материала респираторного тракта. Сохраняются стереотипные подходы к выбору антибактериальных препаратов вследствие недостатка отечественных данных по изучению этиологии осложнений у этой категории пациентов. Стратегия выбора антимикробной терапии у пациентов с пневмониями, осложнившими течение острых респираторных инфекций, нередко основывается на результатах только европейских исследований и зачастую применяется эмпирически. Дальнейшее изучение этиологии осложнений при ОРВИ с использованием современных молекулярно-генетических методов диагностики с последующим выбором эффективной этиотропной терапии позволит решить ряд медицинских и социально-экономических задач.

References (Литература)

1. Feshchenko Yul, Dzyublik AYа. Ratsional'naya antibiotikoterapiya bol'nykh s infektsiyami nizhnikh dykhatel'nykh putey. Ukrain'skiy pul'monologichnyi zhurnal 2009; (4): 5–8. Russian (Фещенко Ю.И., Дзюблик А.Я. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Украинский пульмонологический журнал 2009; (4): 5–8.)
2. Brinbaum HG, Morley M, Greenberg PE, et al. Economic burden of respiratory infections in an employed population. Chest 2002; 122: 603–611.
3. Detection of influenza virus subtype A by polymerase chain reaction: WHO external quality assessment project summary analysis 2011. Weekly Epidemiological Record 2012; 87: 29–36. <http://www.who.int/wer/2012/wer8703/en/index.html> (15 August 2013)
4. Orthomyxoviridae. In: Meditsinskaya virusologiya. Moscow: MIA, 2008; p. 176–183. Russian (Ортомиксовирусы. В кн.: Медицинская вирусология. М.: МИА 2008; с. 176–183.)
5. Bokavirusy. In: Meditsinskaya virusologiya. Moscow: MIA, 2008; 656 p. Russian (Бокавирусы. В кн.: Медицинская вирусология. М.: МИА 2008; 656 с.)
6. Arden KE, Nissen MD, Sloots TP, et al. New coronavirus, HCoV-NL63, associated with lower tract disease in Australia. J Med Virol 2005; (75): 445–462.
7. Bastien N, Brandt N, Dust K, et al. Human Bocavirus infection. J Emerg Infect Dis 2006; 1.12 (5): 848–850.
8. Zapol'skiy AM, Lytkina IN, Mikheeva IV, Bazarova MV. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy I gripa v epidemicheskikh sezonakh 2008–2009, 2009–2010 and 2010–2011 gg. In: Materialy IV Ezhгодnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam. 2012; 10 (1): 147. Russian (Запольский А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В., Базарова М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа в эпидемических сезонах 2008–2009, 2009–2010 и 2010–2011 гг. В сб.: Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. 2012; 10 (1): 147.)
9. The flu. In: Meditsinskaya virusologiya. Moscow: MIA, 2008; p. 382–393. Russian (Грипп. В кн.: Медицинская вирусология. М.: МИА, 2008; с. 382–393.)
10. Chen GW, Tsao KC, Huang CG, et al. Amino acids transition of 2009 H1N1pdm in Taiwan from 2009 to 2011. PLoSOne 2012; 7 (9): e45946. doi: 10.1371/journal.pone.0045946.
11. Pan'kov AS. Prognozirovanie postgrippoznykh oslozhenij s uchetom virusno-bakterial'nykh asociacij. J epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika 2012; (6): 21–25. Russian (Паньков А.С. Прогнозирование постгриппозных осложнений с учетом вирусно-бактериальных ассоциаций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2012; (6): 21–25.)
12. Pettigrew M., Laufer AS, Gent JF, et al. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. J Appl Environ Microbiol 2012; 78 (17): 6262–6270.
13. Rachinskij SV, Tatchenko VK. Bolezni organov dyhanija u detej. Moscow: Meditsina, 1987; p. 232–234. Russian (Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина 1987; с. 232–234.)
14. Helminen ME, Maciver I, Latimer JL, et al. A Large, antigenically Conserved Protein on the Surface of *Moraxella catarrhalis* is a Target for Protective Antibodies. J Infect Dis 1994; (170): 867–872.
15. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996; (101): 508.
16. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997; (278): 2080–2084.
17. Pertseva TA, Plekhanova OV, Dmitrichenko VV. Klinicheski znachimye vozбудiteli infektsiy dykhatel'nykh putey: konspekt vracha-klinitsista i mikrobiologa. Chast' 3: Gemofila. Moraksella. Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya 2007; 6 (1): 15–20. Russian (Перцева Т.А., Плеханова О.В., Дмитриченко В.В. Клинически значимые возбудители инфекций дыхательных путей: конспект врача-клинициста и микробиолога. Часть 3: Гемофила. Моракселла. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2007; 6 (1): 15–20.)

18. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; (176): 356–361.
19. Abdolrasouli A, Amin A, Baharsefat M, et al. *Moraxella catarrhalis* associated with acute urethritis imitating gonorrhoea acquired by oralgenital contact. *Int J STD AIDS* 2007; 18 (8): 579–580.
20. Pozdeev OK. *Medicinskaja mikrobiologija*. Moscow: GJeOTARMEDITSINA, 2001; p.1999–1200. Russian (Позде-ев О.К. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАРМЕДИЦИ-НА, 2001; с.1999–1200).
21. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004; (2): 95–108.
22. Balder R, Hassel J, Lipski S, et al. *Moraxella catarrhalis* strain O35E expresses two filamentous hemagglutinin-like proteins that mediate adherence to human epithelial cells. *Infect Immun* 2007; (75): 2765–2775.
23. Bullard B, Lipski S, Lafontaine ER. Regions important for the adhesin activity of *Moraxella catarrhalis* Hag. *BMC Microbiol* 2007; (7): 65.
24. Gorter AD, Oostrik J, van der Ley P, et al. Involvement of lipooligosaccharides of *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* in defensin-enhanced bacterial adherence to epithelial cells. *Microb Pathog* 2003; (34): 121–130.
25. Akgul GA, Erturk A, Turkoz M, et al. Role of lipooligosaccharide in the attachment of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *J Microbiol Immunol* 2005; (49): 931–935.
26. Craig L, Pique ME, Tainer JA. Type IV pilus structure and bacterial pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 2004; (2): 363–378.
27. Holm M, Vanlerberg SL, Foley IM, et al. The *Moraxella catarrhalis* porin-like outer membrane protein CD is an adhesin for human lung cells. *Infect Immun* 2004; (72): 1906–1913.
28. Luke N, Jurcisek JA, Bakaletz LO. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infect Immun* 2007; (75): 5559–5564.
29. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *J Cell* 2006; (124): 783–801.
30. Attia AS, Lafontaine ER, Latimer JL, et al. The UspA2 protein of *Moraxella catarrhalis* is directly involved in the expression of serum resistance. *Infect Immun* 2005; (73): 2400–2410.
31. Nordström T, Blom AM, Forsgren A, et al. The emerging pathogen *Moraxella catarrhalis* interacts with complement inhibitor C4b binding protein through ubiquitous surface proteins A1 and A2. *J Immunol* 2004; (173): 4598–4606.
32. Cossart P, Sansonetti PJ. Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 2004; (304): 242–248.
33. Spaniol V, Heiniger N, Troller R, et al. Outer membrane protein UspA1 and lipooligosaccharide are involved in invasion of human epithelial cells by *Moraxella catarrhalis*. *Microbes Infect* 2008; (10): 3–11.
34. Vries SPW, Bootsma HJ, Hays JP, et al. Molecular Aspects of *Moraxella catarrhalis* Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2009; 73 (3): 389–406.
35. Hodak H, Clantin B, Willery E, et al. Secretion signal of the filamentous haemagglutinin, a model two-partner secretion substrate. *Mol Microbiol* 2006; (61): 368–382.
36. Holme T, Rahman M, Jansson PE, et al. The lipopolysaccharide of *Moraxella catarrhalis* structural relationships and antigenic properties. *Eur J Biochem* 1999; (265): 524–529.
37. Pearson M, Laurence CA, Guinn SE, et al. Biofilm formation by *Moraxella catarrhalis* in vitro: roles of the UspA1 adhesin and the Hag hemagglutinin. *Infect Immun* 2006; (74): 1588–1596.
38. Murphy T, Brauer AL, Grant BJ, et al. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; (172): 195–199.
39. Bootsma H, van der Heide HG, van de Pas S, et al. Analysis of *Moraxella catarrhalis* by DNA typing: evidence for a distinct subpopulation associated with virulence traits. *J Infect Dis* 2000; (181): 1376–1387.
40. Budhani RK, Struthers JK. Interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*: Investigation of the Indirect Pathogenic Role of β -Lactamase-Producing *Moraxellae* by Use of a Continuous-Culture Biofilm System. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42 (10): 2521–2526.