

Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями

О.В.Зайцева

Кафедра педиатрии ГОУ ВПО
Московский государственный
медико-стоматологический университет
Росздрава

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения из-за их широкой распространенности как у детей, так и у взрослых. ОРЗ составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста, это самые частые заболевания в амбулаторной практике: более 80% всех вызовов педиатров на дом обусловлены острыми респираторными заболеваниями. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. Высокая частота инфекций дыхательной системы у детей обусловлена особенностями созревания иммунной системы ребенка, высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей, разнообразием серо- и биотипов пневмотропных возбудителей. ОРЗ у детей в настоящее время представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему.

ОРЗ – это группа разнородных по этиологии и локализации поражения инфекционно-воспалительных заболеваний с преимущественным поражением органов дыхания, имеющие похожие механизмы развития и много общих клинических проявлений. В этиологической структуре респираторных инфекций представлены как разнообразные вирусы, так и бактериальные возбудители.

Основными бактериальными возбудителями инфекций дыхательных путей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, а также «атипичные» возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydo-phila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). При выборе эмпирической антибактериальной терапии необходимо руководствоваться данными об основном спектре респираторных возбудителей, а также региональными/локальными данными об уровне их антибиотикорезистентности и доказанной в контролируемых клинических исследованиях клинической эффективности выбранного препарата. Большинство вышеперечисленных бактериальных патогенов чувствительны к макролидам и к аминопеницилинам, однако последние не действуют на «атипичных» возбудителей. Таким образом, при подозрении на респираторную инфекцию «атипичной» этиологии (не говоря уже о доказанном причинно-значимом возбудителе) назначение препаратов из груп-

пы макролидов оказывается предпочтительным. Это же относится и к лечению детей с аллергическими реакциями на аминопенициллины и детей с бронхообструктивным синдромом, развившемся на фоне ОРЗ.

Макролиды сохраняют важную роль в лечении респираторных инфекций, в том числе и внебольничной пневмонии (ВП). Достоинством этой группы препаратов является стабильная активность в отношении атипичных микроорганизмов с внутриклеточной локализацией наряду с высокой антипневмококковой активностью. Среди препаратов данной группы 16-членный природный макролид джозамицин, имеющий высокую активность в отношении *S.pneumoniae* и *S.pyogenes* (в том числе ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро- и рокситромицину), а также «атипичных» микроорганизмов, характеризуется стабильной биодоступностью при пероральном приеме, не зависящей от приема пищи. По сравнению с 14-членными макролидами (эритромицином, кларитромицином и др.), джозамицин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, лучшим профилем безопасности, а также низким уровнем приобретенной резистентности. Все это позволяет рассматривать данный препарат как один из наиболее перспективных для лечения респираторных бактериальных и вирусно-бактериальных инфекций.

Джозамицин – природный 16-членный макролидный антибиотик, внедренный в клиническую практику с 70-х гг. прошлого века. Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом. По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие, однако в отношении высокочувствительных возбудителей при высокой концентрации и низкой микробной плотности возможен бактерицидный эффект. Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *S. pneumoniae*, является модификация мишени вследствие диметилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин, а также линкозамидам. Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с выведением (эффлюксом) антибиотика из микробной клетки, он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется. Таким образом, благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении части пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам и «атипичным возбудителям».

Другими достоинствами джозамицина являются стабильная биодоступность при пероральном приеме независимо от приема пищи, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности. К настоящему времени завершен ряд зарубежных и отечественных клинических исследований вильпрафена у пациентов с ВП. В частности, в исследовании J.Mensa и соавт. у пациентов с ВП, предположительно вызванной атипичными возбудителями, на фоне терапии джозамицином в 100% случаев наблюдалось

выздоровление без последующих рецидивов заболевания [1]. Сходные результаты отмечены и в исследовании D.Gendrel и соавт., где джозамицин показал высокую эффективность при лечении ВП у детей в случае назначения в качестве препарата второй линии при неэффективности стартовой терапии β-лактамами антибиотиками [2]. Высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приема была также отмечена при лечении нетяжелой ВП у пациентов моложе 60 лет без факторов риска грамотрицательных возбудителей в этиологии ВП [3]. В крупном постмаркетинговом исследовании R.Lozano и соавт. эффективность джозамицина при лечении ВП достигала 96,5%; исследователи отметили хорошую переносимость препарата и быстрое развитие клинического эффекта [4].

В российском многоцентровом исследовании джозамицин показал высокую клиническую (92,8%) и бактериологическую (85,6%) эффективность, а также благоприятный профиль безопасности у пациентов с нетяжелой ВП, госпитализированных в несколько московских клиник [5]. Клиническая и бактериологическая эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями Европейского руководства по оценке противомикробных лекарственных средств.

Достижение высокой клинической эффективности антибактериальной терапии в амбулаторных условиях во многом зависит от приверженности пациентов лечению. Несоблюдение режима приема препаратов, а также досрочное прекращение их использования в связи с неудобством приема или возникновением нежелательных эффектов неблагоприятно влияет на исходы лечения, способствует хронизации процесса, появлению рецидивов и формированию микробной резистентности. Современные разработки в области антимикробной химиотерапии направлены не только на создание совершенно новых субстанций, но и на улучшение фармакокинетики существующих препаратов, которые важны для обеспечения их фармакодинамических свойств. Кроме того, они позволяют существенным образом повысить комплаентность, уменьшить число нежелательных реакций и добиться лучших терапевтических результатов. Среди инновационных разработок достойное место занимают так называемые растворимые формы на основе технологии Солютаб. Основное преимущество данной технологии заключается в оптимизации фармакокинетики, направленной на повышение абсорбции и биодоступности активных компонентов при приеме внутрь. Принципиальные различия между обыч-

ными таблетками и растворимой лекарственной формой антибиотиков, изготовленной по технологии Солютаб, подтверждено результатами лабораторных и клинических исследований. Главный принцип технологии Солютаб – это высвобождение активных веществ, обеспечиваемое микрочастицами, состоящими из активного вещества, связанного с неактивным наполнителем. Так, после приема растворенной таблетки Солютаб через 55 с микрочастицы таблетки равномерно распределяются в желудке. Полное высвобождение активных веществ происходит при достижении препаратом «окна абсорбции», т. е. в тонкой кишке. Это обеспечивает максимально полное всасывание и минимальную остаточную концентрацию действующих веществ в желудочно-кишечном тракте. В группе антибиотиков в лекарственной форме Солютаб достойное место занимает инновационная форма джозамицина – Вильпрафен® Солютаб. Препарат с успехом используется для лечения инфекций различной локализации, включая инфекции респираторного тракта.

Таким образом, использование новой формы джозамицина – Вильпрафена® Солютаб для лечения респираторных заболеваний является обоснованным и соответствует современным стандартам и принципам фармакотерапии.

Известно, что некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой – увеличению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма. Так, частота развития обструктивного бронхита при респираторной инфекции хламидийной этиологии составляет от 18 до 58%. Кроме того, больные с atopическими заболеваниями или из группы высокого риска их развития генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и «атипичных» (внутриклеточных) инфекций [6].

По многочисленным данным как зарубежной, так и отечественной литературы последних лет, наиболее актуальным у больных с бронхообструктивным синдромом (БОС) рецидивирующего течения (в том числе бронхиальной астмы) представляется изучение роли микробно-вирусных ассоциаций, где одним из инфекционных агентов являются внутриклеточные возбудители (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. и др.). Установлено, что внутриклеточные возбудители могут обусловить как дебют бронхообструктивного заболевания, так и явиться причиной его обострения и тяжелых вариантов течения [6–11].

Информация о препарате

ВИЛЬПРАФЕН® СОЛЮТАБ (Astellas Pharma Europe B.V.)

Джозамицин

Таблетки диспергируемые 1000 мг

ФАРМГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, ларингит, синусит, средний отит, паратонзиллит, бронхит, пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями), коклюш; стоматологические инфекции (гингивит, пародонтит); инфекции кожных покровов и мягких тканей (угри, пиодермия, фурункулез, сибирская язва, рожистое воспаление, лимфангит, лимфаденит, венерическая лимфогранулема); инфекции мочеполовой системы (простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину), хламидийные, микоплазменные (в т. ч. уреаплазменные) и смешанные инфекции); инфекции в офтальмологии (дакриоцистит, блефарит).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина в 2–3 приема.

Суточная дозировка для детей назначается из расчета 40–50 мг/кг веса ежедневно, разделенная на 2–3 приема. Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб можно принимать двумя путями – их можно проглотить целиком, запивая водой, или предварительно растворить в воде (минимум 20 мл).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

Разделы: Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Исследования, проведенные в Великобритании и США [9, 11], выявили статистически достоверное увеличение стероидозависимых форм бронхиальной астмы (БА) у больных, инфицированных *Chlamydoiphila pneumoniae* по сравнению с неинфицированными. После проведения специфической антибактериальной терапии отмечалось улучшение в течении заболевания и снижение стероидозависимости [10–12]. В исследовании, проведенном A.Cunningham и соавт. [13] среди школьников, страдающих БА, было установлено, что у детей с частыми обострениями БА (>4 в год) уровень секреторного IgA к *C.pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями. Литературные данные и результаты наших собственных исследований свидетельствуют, что «атипичные» возбудители, с одной стороны, изменяют иммунный ответ пациента (как общий, так и местный), а с другой стороны, способствуют колонизации дыхательных путей другими патогенами, что приводит к рецидивированию и прогрессирующему течению заболевания. Усиление симптомов БА обусловлено, с большой вероятностью, за счет синергизма инфекционного и аллергического воспаления. Авторы делают выводы, что лечение антибиотиками макролидами приводит к улучшению функции легких и уменьшению тяжести течения БА [8, 9, 14–18].

В настоящее время не вызывает сомнений, что лечение БОС при острой респираторной инфекции у детей должно проводиться с учетом этиологии заболевания и патогенеза формирования бронхиальной обструкции. Как известно, в генезе бронхиальной обструкции у детей преобладают воспалительный отек и гиперсекреция вязкой слизи. Поэтому патогенетическими и симптоматическими методами терапии БОС являются противовоспалительные, бронхолитические и муколитические препараты. Однако лечение, прежде всего, должно быть направлено на устранение причины заболевания, которое привело к развитию БОС, т.е. при наличии респираторной инфекции – на эрадикацию инфекционного возбудителя. Наиболее сложным как с точки зрения диагностики, так и терапии, в настоящее время представляется лечение рецидивирующих бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с «атипичными» возбудителями респираторных инфекций (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydoiphila pneumoniae* и др.), что связано со способностью этих возбудителей к персистенции и неблагоприятным иммунотропным действием.

В последние годы проведены многочисленные исследования по изучению роли «атипичных» возбудителей респираторных инфекций в формировании рецидивирующей бронхообструкции [15, 16, 18]. В качестве модели рассмотрим влияние хламидийной инфекции на функции иммунной системы пациентов с атопическими заболеваниями (в том числе с бронхиальной астмой).

Хламидии являются облигатными внутриклеточными патогенами, т.е. они способны размножаться только внутриклеточно. Хламидии близки по структуре к классическим бактериям, но не обладают метаболическими механизмами, необходимыми для самостоятельного размножения. Нормальный жизненный цикл хламидий двухфазный (микроорганизм существует в виде элементарных и ретикулярных телец) и обычно составляет 48–72 ч. Однако при определенных условиях возможна L-подобная трансформация и персистенция хламидий. Персистенция подразумевает долговременную ассоциацию хламидий с клеткой-хозяином, хламидийные клетки находятся в жизнеспособном состоянии, но культурально не выявляются. Термин «персистирующая инфекция» означает отсутствие явного роста хламидий, предполагая их существование в измененном состоянии, отличным от их типичных внутриклеточных морфологических форм. При персистентном состоянии происходит задержка в росте

хламидий, которая коррелирует с уменьшением метаболической активности, что может также влиять на биохимические и антигенные характеристики персистирующего организма, который становится невозможно выявить с помощью обычных диагностических тестов. Однако покоящийся возбудитель сохраняет способность возобновить активный рост и процесс реорганизации в инфекционные формы. Кроме того, эрадикация персистирующего микроорганизма крайне сложна.

Ключевую роль во взаимодействии хламидийной инфекции с иммунной системой организма-хозяина, определяющую течение заболевания и влияющую на персистенцию хламидий, играет синтез интерферона гамма (ИФН-γ). Хламидии – одни из немногих невирусных патогенов, индуцирующих синтез интерферонов. В настоящее время является установленным, что высокие уровни ИФН-γ могут полностью задерживать рост хламидий и, кроме того, способствовать лизису инфицированных клеток с выходом нежизнеспособных форм возбудителя, что и лежит в основе освобождения от инфекции. Низкие уровни ИФН-γ индуцируют развитие морфологически аномальных внутриклеточных форм, что приводит к персистенции возбудителя.

Учитывая определяющее значение синтеза ИФН-γ в течении хламидийной инфекции, одним из наиболее важных моментов освобождения от возбудителя является направление поляризации Т-клеточного ответа организма-хозяина. При активации Т-хелперов-1 (Th1) субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов значительно увеличивается продукция ИФН-γ, что может способствовать освобождению от инфекции. В тоже время у лиц с генетически обусловленным преобладанием иммунных реакций по типу Т-хелперов-2 (Th2) (например, у больных с атопией) или при наличии других факторов, переключающих Th1 ответ на Th2, резко снижаются возможности организма в подавлении хламидийной инфекции, и возрастает вероятность ее персистенции.

Обсуждая иммунитет организма-хозяина при хламидийной инфекции нельзя не учитывать такое важное звено клеточного иммунитета, как фагоцитоз. Хламидийная клетка вырабатывает антилизосомальные ферменты, препятствует перевариванию фагосомы, тем самым резко снижая эффективность фагоцитоза. Таким образом, фагоцитоз при хламидийной инфекции является незавершенным и сопровождается крайне неблагоприятной разновидностью внутриклеточного паразитирования, что приводит к гибели фагоцитов или накоплению лейкоцитов с незавершенным фагоцитозом, которые, в свою очередь, выделяют в пораженный орган большое количество медиаторов воспаления и способствуют дальнейшему размножению хламидий. Кроме того, установлено, что при хламидийной инфекции происходит угнетение активности системы комплемента, снижение синтеза C3a и C5a фракций, что приводит к слабому хемотаксису полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления и тем самым предрасполагает к затяжному, латентному течению воспалительного процесса [19].

Таким образом, респираторные инфекции, обусловленные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая гиперпродукцию IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-α, в тоже время уменьшая способность к продукции ИФН-γ. Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование и формирование БОС. Дети первых лет жизни и больные с атопией предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты. Рецидивирующие респираторные инфекции у этих групп пациентов достаточно часто протекают с бронхо-

обструкцией, порою, достаточно тяжелой. Очевидно, что лечение данного контингента больных должно быть комплексным, строго дифференцированным и обязательно включать этиотропную антибактериальную терапию, которая у большинства пациентов должна сочетаться с иммунотерапией [20, 21].

Показанием к назначению этиотропной терапии является острый инфекционный процесс, реинфекция или реактивация персистирующей инфекции. С диагностической целью наиболее часто используют метод микрофлуоресценции (МИФ) или иммуноферментный анализ (ИФА). Для острой фазы первичной инфекции характерно повышение специфических IgM (со 2-й по 4-ю неделю от начала заболевания), последующие 2–6 мес титр IgM постепенно снижается. Появление специфических IgG при первичной инфекции наблюдают с 3–4-й недели заболевания, IgA с 4–8-й недели. При элиминации возбудителя титр IgA резко уменьшается до полного исчезновения, тогда как IgG могут определяться на протяжении длительного времени («серологические шрамы»). Таким образом, критерием острой инфекции служит однократное повышение IgM > 16 (при первичной инфекции) или четырехкратное повышение IgG (при реинфекции) в парных сыворотках. Важно помнить, что серологические маркеры появляются не ранее 10–14-го дня от начала острой инфекции. Серологическими маркерами персистирующей инфекции является наличие IgA, достаточно часто в сочетании с высокими титрами IgG, реже – с IgM [14].

Для лечения «атипичных» инфекций используют лишь те антибиотики, которые способны проникать внутрь клетки: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны. Однако при выборе антибиотика для лечения ребенка необходимо учитывать не только эффективность, но и максимальную безопасность препарата. Поэтому у детей с «атипичной» инфекцией используют только антибиотики группы макролидов [21, 22].

Макролиды высокоэффективны в отношении большинства внебольничных возбудителей респираторных инфекций, включая внутриклеточные патогены. Для них характерен высокий профиль безопасности, отсутствие перекрестной аллергии с β-лактамами, наличие противовоспалительной, иммуномодулирующей и мукорегулирующей активности. Аллергические реакции на макролиды возникают крайне редко. Кроме того, концентрация лекарственного препарата в тканях, как правило, в несколько раз превышает концентрацию в сыворотке крови, что существенно увеличивает его терапевтическую эффективность.

В терапии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома (как при обструктивном бронхите, так и при БА) вряд ли можно признать эффективными короткие курсы макролидов, зная об особенностях жизненного цикла хламидий и учитывая устойчивость элементарных телец к антибактериальным препаратам (даже при исчезновении хламидийного антигена). Однако длительное непрерывное лечение макролидами на протяжении нескольких месяцев, которое в ряде случаев практикуется некоторыми авторами при хронических формах хламидиоза, также вызывает возражения из-за проблемы формирования резистентности патогенов к антибактериальным препаратам. В настоящее время наиболее распространенными остаются 10–14-дневные курсы для лечения острой «атипичной» и ее реинфекции [16, 23, 24]. Исключение составляет азитромицин, который при острой инфекции у детей, как правило, назначают на 3–5 дней. При персистирующей «атипичной» инфекции, сопровождающейся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, наиболее оправданы пролонгированные курсы макролидов, «перекрывающие» 6–8 циклов развития хламидий, т.е. продолжительностью от 3 до 6 нед.

Несмотря на то, что макролидные антибиотики обладают определенным иммуномодулирующим эффектом, для коррекции иммунологических нарушений, связанных с персистирующей «атипичной» инфекцией у детей с БОС, мы использовали комбинацию антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов. Наилучший эффект был достигнут при использовании рекомбинантного α2b интерферона в сочетании с антиоксидантами в свечах (Виферон) или синтетического иммуномодулятора Ликопид. Целесообразно назначать иммуностимулирующий препарат через 5 дней от начала терапии на 10–14 дней ежедневно, а у детей с атопией продлить прерывистым курсом (через 2–3 раза в неделю) еще на 2 нед [16, 17, 20]. Серологический контроль целесообразно проводить не ранее, чем через 6 нед после окончания терапии.

Таким образом, лечение респираторной инфекции, ассоциированной с «атипичными» возбудителями, должно быть дифференцированным и комплексным. При диагностированной «атипичной» инфекции своевременное проведенная эрадикация атипичных патогенов антибиотиками группы макролидов у больных с ОРЗ, в т.ч. с обструктивным бронхитом рецидивирующего течения и бронхиальной астмой (в сочетании с базисной противовоспалительной и, при необходимости, бронхолитической терапией) может способствовать улучшению течения и прогноза заболевания. Однако пролонгированные курсы терапии при персистирующей инфекции нуждаются в совершенствовании.

Результаты многочисленных исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране, свидетельствуют о высокой клинической эффективности инновационной лекарственной формы джозамицина – диспергируемых таблеток (Вильпрафен® Солутаб) при лечении острых инфекций дыхательных путей у детей в амбулаторной практике и благоприятном профиле безопасности препарата, что соответствует современным стандартам и принципам фармакотерапии.

Литература

1. Mensa J., Trilla A., Tarello I. et al. Treatment of atypical pneumonia with josamycin // *Med. Clin. (Barc)*. 1989; 92: 8: 285–287.
2. Gendrel D., Raymond J., Moulin F., et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 16: 5: 388–391.
3. Mensa J., Trilla A., Moreno A et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: 5: 749–754.
4. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections // *Clin. Ther.* 1991; 13: 2: 181–288.
5. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Мухина М.А., Шалапина О.В. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования // *КМАХ*. 2007; 9: 1: 48–56.
6. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // *Consilium Medicum*. Приложение №1, Педиатрия. 2005; 1: 10–17.
7. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии // *Consilium Medicum*, Педиатрия. Приложение №2. 2003; 18–22.
8. Allegra L., Blasi F. Et al. Acute exacerbation of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infection // *Eur. Respir. J.* 1994 Dec; 7 (12): 2165–8.
9. Cooc P.J., Honeybourne D. Clinical aspects of *Chlamydia pneumoniae* infection // *Presse Med.* 1995 Feb; 4: 24 (5): 278–82.
10. Johnston S. *Chlamydia pneumoniae* in asthma epidemiology. Proc. Europ. symposium Macrolidae – An Alternative Vision. Barcelona, 1998.
11. Hahn D. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Abstr. From a special scientific workshop «*Chlamydia pneumoniae* and respiratory diseases», Berlin. Germany, 1997; 7.
12. Hahn DL. Antichlamydial antimicrobial therapy for asthma // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1995, Feb; 149 (2): 219–21.
13. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children // *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 345–349.
14. Зайцева О.В., Левшин И.Б., Скирда Т.А., Самсыгина Г.А. Частота встречаемости и особенности течения бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с *Chlamydia pneumoniae* // *Педиатрия*. 1999; 1: 29–33.

15. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. Микоплазменная инфекция у детей с бронхиальной астмой. Научно-практическая конференция педиатров России «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика». Москва, сентябрь 1999; 20.
16. Zaitseva O.V., G.A.Samsigina Bronchial asthma for children, associate with chlamydial infection.. European Respiratory Society, Annual Congress Madrid, Spain, October, 1999; 1251: 177s.
17. Зайцева О.В., Т.А.Скирда, Г.А.Самсыгина Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с *Chlamydiae pneumoniae*. В сб. «Проблемы инфекционных болезней (клиника, диагностика, лечение)». М.: 2000: 2: 130–134.
18. Зайцева О.В., М.Ю.Щербакова Хламидийная инфекция: новый взгляд // Тер. Архив. 2001; 11: 35–40.
19. Blasi F. *Chlamydia pneumoniae* in respiratory infections. Pros. 4th Meet. Eur. Soc. Chlam. Res.20-23 Aug 2000, Helsinki. Finland. 32–36.
20. Зайцева О.В., В.В.Малиновская, Т.Г.Орлова, Г.А.Самсыгина. Виферон в терапии детей с бронхиальной астмой. Материалы научно практической конференции ФУ «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ «Медико-биологическая и экстремальная педиатрия», 2000; 133.
21. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск. «Русич», 1998; 303.
22. Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова. М.: Боргес, 2000; 42–47, 125–126.
23. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Бобылев В.А., Пономаренко О.А. Первый опыт пульстерапии азитромицином респираторной хламидийной инфекции у детей // Инфекционные болезни. 2004; 4: 76–79.
24. Esposito S, Bosis S, Faelli N, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2005; 24 (5): 438.
-