

Затяжной бактериальный бронхит: новые аспекты проблемы на основе клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ

Т.Е. Таранушенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

С.О. Фалалеева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3481-4689>, so-falaleeva@yandex.ru

Т.А. Герасимова², <https://orcid.org/0000-0002-4032-9367>, 2568136@bk.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

В мировой педиатрической практике затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) является ведущей причиной хронического кашля у детей дошкольного возраста. Однако в России данная нозология диагностируется не часто, и в реальной клинической практике дети наблюдаются по поводу сомнительных и неоднозначных диагнозов. В 2021 г. Министерством здравоохранения РФ обновлены клинические рекомендации «Бронхит» для детской возрастной категории с включением затяжного бактериального бронхита в перечень вариантов бронхита с обозначением критериев заболевания: влажный кашель продолжительностью не менее 4 нед., аускультативные симптомы бронхита в отсутствии признаков хронической патологии легких и бронхов, купирование кашля после 2 нед. терапии антибактериальным препаратом, активным в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. В статье представлен обзор литературы о затяжном бактериальном бронхите в историческом аспекте, а также отражены критерии заболевания, эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина, методы обследования. Особое внимание уделено лечению и дискуссионным научно-практическим вопросам в изучении затяжного бактериального бронхита в свете клинических рекомендаций МЗ РФ. Сделан акцент на том, что этиотропным лечением затяжного бактериального бронхита является антибактериальная терапия. Эффективность антибиотиков при данном заболевании доказана в проведенных систематических обзорах. Терапия назначается эмпирически. Препаратом выбора первой линии является амоксициллин/клавулановая кислота в пероральной форме. Предпочтение отдается препаратам в форме диспергируемых таблеток. Длительность терапии остается предметом научных дискуссий. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, курс лечения не должен превышать 2 нед., при неэффективности и/или рецидиве затяжного бактериального бронхита курс антибактериальной терапии может быть продлен до 4–6 нед.

Ключевые слова: хронический кашель, бронхоэктазы, бронхиальная астма, амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота

Для цитирования: Таранушенко Т.Е., Фалалеева С.О., Герасимова Т.А. Затяжной бактериальный бронхит: новые аспекты проблемы на основе клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. *Медицинский совет*. 2022;16(19):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-61-69>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Protracted bacterial bronchitis: new aspects of the problem based on clinical recommendation of the Ministry of Health of Russian Federation

Tatiana E. Taranushenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Svetlana O. Falaleeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3481-4689>, so-falaleeva@yandex.ru

Tatyana A. Gerasimova², <https://orcid.org/0000-0002-4032-9367>, 2568136@bk.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

In world pediatric practice, protracted bacterial bronchitis is the leading cause of chronic cough in preschool-age children. However, in Russia this nosology is not often diagnosed, and in real clinical practice children are observed for doubtful and ambiguous diagnoses. In 2021, the Russian Ministry of Health updated the clinical guidelines “Bronchitis” for pediatric age category with inclusion of protracted bacterial bronchitis in the list of bronchitis variants with designation of disease criteria: wet cough lasting at least 4 weeks, auscultatory symptoms of bronchitis in the absence of signs of chronic lung and bronchial pathology, cough relief after 2 weeks of therapy with an antibacterial drug active against *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. The article presents a review of the literature on protracted bacterial bronchitis in the historical aspect, and also

reflects the criteria of the disease, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, methods of examination. Particular attention is paid to the treatment and debatable scientific and practical issues in the study of protracted bacterial bronchitis in the light of the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. It is emphasized that the etiotropic treatment of protracted bacterial bronchitis is antibacterial therapy. The effectiveness of antibiotics for this disease has been proven in systematic reviews. Therapy is prescribed empirically. The first-line drugs of choice is oral amoxicillin/clavulanic acid. Preference is given to drugs in the form of dispersible tablets. The duration of therapy remains a subject of scientific debate. According to the clinical guidelines of the Russian Federation Ministry of Health, the course of treatment should not exceed 2 weeks, in case of ineffectiveness and/or relapse of protracted bacterial bronchitis, the course of antibiotic therapy may be prolonged to 4–6 weeks.

Keywords: chronic cough, bronchiectasis, bronchial asthma, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid

For citation: Taranushenko T.E., Falaleeva S.O., Gerasimova T.A. Protracted bacterial bronchitis: new aspects of the problem based on clinical recommendation of the Ministry of Health of Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-61-69>.

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2021 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) утверждены клинические рекомендации по нозологии «Бронхит» для детской возрастной категории [1]. В данном документе впервые выделен новый вариант течения бронхитов – затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) и сформулированы критерии этого заболевания [1]. Вместе с тем ЗББ не включен в классификацию клинических форм бронхитов [1], а в отечественной литературе имеют место лишь единичные работы, посвященные проблеме ЗББ [2–4].

В соответствии с международными литературными источниками рассматриваемый вариант течения бронхита сопряжен с проблемами и трудностями медицинского характера. Данная патология является наиболее частой причиной хронического кашля у детей дошкольного возраста, нередко требует междисциплинарного подхода в диагностическом плане, вызывает затруднения при выборе лечения, значительно нарушает качество жизни пациентов и их семей (нарушение сна, необходимость в проведении безрезультативного длительного лечения, пропуски занятий в школе и дошкольных учреждениях) и т. д. [2–13].

Типична ситуация, когда вместо ЗББ ошибочно диагностируется бронхиальная астма (БА) с необоснованным назначением стероидов, при этом отказ от своевременной этиотропной антибактериальной терапии (АБТ) может приводить к обратимым (накопление клеток воспаления, слизи и экссудата в бронхах, сокращение гладкой мускулатуры бронхов с развитием бронхиальной обструкции, динамическая гиперинфляция при физической нагрузке) и необратимым (ремоделирование и фиброз дыхательных путей, снижение эластических свойств легких и т. д.) морфологическим изменениям с высоким риском формирования хронической бронхолегочной патологии [1, 6, 9–13].

Перечисленные выше обстоятельства определяют необходимость привлечения внимания педиатров, пульмонологов, лор-специалистов и врачей общей практики к проблеме ЗББ.

Целью статьи является обзор последних литературных данных по затяжному бактериальному бронхиту и обсуждение проблемы в свете клинических рекомендаций МЗ РФ для привлечения внимания педиатров к данному вопросу.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Впервые клиническая проблема ЗББ была озвучена в 2006 г. группой австралийских авторов во главе с J. Marchant, которые считают родоначальниками изучения вопроса и авторами термина «ЗББ» (в англоязычной медицинской литературе используется термин “protracted bacterial bronchitis” – PBB) [5]. Задачей данной австралийской работы явилось выяснение причин длительного кашля у детей. Методом сплошной выборки в исследование включено 108 детей (медиана возраста 2,6 года), обратившихся в клинику в связи с наличием кашля продолжительностью более 3 нед. неустановленной причины (средняя продолжительность кашля составила 6 мес.). На момент обращения у 50% детей имел место диагноз «БА», у 2% – бронхит, 31,5% детей не имели установленного диагноза. После проведения физикального осмотра, детальной лабораторной диагностики, исключившей причастность к этиологии *Bordetella pertussis* и *Mycoplasma pneumoniae*, инструментального исследования (включая бронхоскопию с выполнением бактериологического посева жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и цитологию мокроты) у большинства детей, а именно у 39,8%, доказано наличие бактериального гнойного бронхита, который авторы назвали затяжным. При этом другие причины кашля (как респираторные, так и внелегочные) аргументировано исключены. К ведущим патогенам ЗББ отнесены *Haemophilus (H.) influenzae* (у 47%), *Streptococcus (S.) pneumoniae* (у 35%) и *Moraxella (M.) catarrhalis* (у 26%), чувствительные к амоксициллину/клавуланату. Пациентам назначалась суспензия амоксициллина/клавулановой кислоты с выраженным положительным эффектом в течение 2 нед. терапии. J. Marchant et al. в этой исторической работе сформулировали критерии *определенного ЗББ*:

- 1) хронический влажный кашель,
- 2) положительная бактериологическая культура ЖБАЛ,

3) ответ на проведение 2-недельного курса амоксициллин/клавуланата (перорально, 22,5 мг/кг дважды в день) в виде разрешения кашля в течение 2 нед.

Также авторами определены критерии *вероятного ЗББ*: хронический влажный кашель с позитивной культурой ЖБАЛ или быстрым ответом на антибактериальную терапию с разрешением кашля в течение 2 нед.

На основании австралийского опыта критерии ЗББ были внесены в рекомендации Британского торакального общества уже в 2008 г. (несмотря на недостаток европейских публикаций) [14].

В 2016 г. австралийские педиатры под руководством признанного мирового лидера изучения ЗББ А. Chang публикуют фундаментальную статью с результатами проведенного систематического обзора данных, накопленных в течение 10 лет исследований по проблеме ЗББ, и формулируют не только выводы, но обозначают нерешенные научно-практические задачи [6]. В связи с тем что применение гибкой бронхоскопии и, соответственно, выполнение бактериологического посева ЖБАЛ возможно не у всех пациентов, авторы предлагают более прагматичные критерии ЗББ, показавшие в течение 10 лет достаточную валидность, и вводят следующую дополнительную терминологию: «ЗББ пролонгированный» и «ЗББ рецидивирующий» (рис. 1) [6].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В 2017 г. публикуются два регламентирующих документа по ЗББ:

Руководство Американской коллегии врачей-специалистов по грудной клетке (CHEST) «Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом» [7], которое подробно представлено в отечественной литературе профессором Е.Г. Фурманом [3]. Экспертами CHEST подтверждены указанные выше клинические и микробиологические варианты диагноза ЗББ:

Микробиологически обоснованный ЗББ (*microbiologically based*): при наличии диагностически значимого высева из нижних отделов бронхиального дерева (бронхоальвеолярный лаваж или мокрота) $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Клинически обоснованный (*clinically based*) при отсутствии возможности выполнения бактериологического анализа из нижних дыхательных путей [7].

В случае подозрения на ЗББ (независимо от варианта) рекомендовано применение 2-недельного курса АБТ по отношению к распространенным респираторным возбудителям (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*) с учетом локальной чувствительности. При персистировании кашля после 2 нед. применения соответствующего антибиотика рекомендуется дополнительный 2-недельный курс АБТ [7].

Рекомендации Европейского респираторного общества (ERS) «ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children» [8].

Согласно этим двум документам ЗББ рекомендуется диагностировать детям младше 14 лет с влажным или продуктивным кашлем, не связанным с другими заболеваниями, не имеющим специфических симптомов (например, попер-

● **Рисунок 1.** Диагностические критерии затяжного бактериального бронхита

● **Figure 1.** Diagnostic criteria for protracted bacterial bronchitis

1. Оригинальное микробиологически обоснованное определение ЗББ (PDD-micro)

- Наличие влажного кашля (>4 нед.)
- Высев респираторного патогена из нижних дыхательных путей (мокрота или ЖБАЛ) $\geq 10^4$ КОЕ/мл
- Разрешение кашля после 2-недельного курса орального антибиотика (эмпирически назначается амоксициллин/клавуланат)

2. Модифицированное клинически обоснованное определение ЗББ (PDD-clinical)

- Наличие влажного кашля (>4 нед.)
- Отсутствие симптомов и признаков, свойственных другим причинам влажного/продуктивного кашля (табл. 2)
- Разрешение кашля после 2-недельного курса подходящего орального антибиотика (эмпирически назначается амоксициллин/клавуланат)

3. ЗББ-пролонгированный = PDD-micro или PDD-clinical, но кашель прекращается только после 4-недельного курса АБТ

4. Рецидивирующий ЗББ = повторные эпизоды ЗББ (>3 в год)

● **Таблица 1.** Системные и респираторные проявления, сопутствующие хроническому кашлю и исключающие затяжной бактериальный бронхит

● **Table 1.** Systemic and respiratory manifestations accompanying chronic cough and excluding protracted bacterial bronchitis

Системные (нереспираторные) проявления	Респираторные (легочные) проявления
• Заболевания сердца • Изменение дистальных фаланг отделов пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол» • Недостаточность питания • Препараты, ассоциированные с хроническим кашлем (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, использование запрещенных наркотиков) • Неврологические нарушения • Лихорадка • Иммунодефицит (первичный или вторичный) • Затруднения при приеме пищи • Контакты с инфекционными больными, например туберкулезом	• Боль в грудной клетке • Ежедневный влажный/продуктивный кашель • Кровохарканье • Аномальные характеристики кашля (металлический оттенок, пластический бронхит, приступообразный кашель с/без рвоты, кашель стаккато, кашель с рождения) • Рецидивирующая пневмония • Гипоксия/цианоз • Анамнез предыдущих заболеваний легких или предшествующие респираторные проблемы (например, неонатальное легочное заболевание, аспирация инородного тела) • Одышка при физической нагрузке • Одышка или тахипноэ в покое • Деформация грудной клетки. Аускультативные симптомы (например, стридорозное, свистящее дыхание, крепитация) • Изменения на рентгенограммах органов грудной клетки • Патологические изменения при исследовании функции внешнего дыхания • Рецидивирующие сочетанные воспалительные процессы в околоносовых пазухах и легких

хивание во время приема пищи, деформация дистальных фаланг и др.) при обязательном условии разрешения кашля в течение 2 нед. антибактериальной терапии [7, 8].

В 2021 г. ЗББ включен в клинические рекомендации МЗ РФ по нозологии «Бронхит», в которых представлено определение ЗББ только на основании клинических критериев: влажный кашель продолжительностью не менее 4 нед. и аускультативные признаки бронхита в отсутствии признаков хронической патологии легких и бронхов с разрешением кашля после 2 нед. терапии антибактериальным препаратом, активным в отношении *H. influenzae* (основной патоген), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* в соответствии с локальной чувствительностью [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ЗББ неизвестна в связи с отсутствием массовых эпидемиологических исследований в разных странах [1, 2]. В этой связи крайне интересны результаты недавно опубликованного исследования коренного детского населения Австралии [15]. Методом сплошной выборки обследованы 191 ребенок младше 7 лет – аборигены Австралии. Рассчитана распространенность ЗББ среди всей популяции детского коренного населения Австралии, которая составила 10%. В целом хронический влажный кашель выявлен у 13% детей, из них у 76% причиной кашля доказан ЗББ.

О доле ЗББ среди детей с хроническим кашлем можно судить и по ранее опубликованным данным. В Италии (2015 г.) среди 563 детей с хроническим влажным кашлем ЗББ выявлен в 11,9% случаев [16]. В КНР (2020 г.) микробиологически подтвержденный ЗББ имел место в 63,3% случаев [10]. В США (Бруклин, 2012 г.) ЗББ был диагностирован у 56% детей из 197 обследованных по поводу хронического кашля [17].

Распространенность ЗББ на территории России представлена единственным исследованием, организованным профессором Е.Г. Фурманом в 2019 г., в котором обследовано 68 детей с хроническим кашлем [18]. Возраст детей варьировал от 1,5 до 15 лет (медиана – 5,7 года). Всем пациентам проведена фибробронхоскопия. Диагноз клинически определенного ЗББ установлен у 44% детей.

ЗББ в основном диагностируется преимущественно в дошкольном возрасте [1–13]. С одинаковой частотой (28,8–30%) ЗББ отмечен у детей как младше 1 года, так и в возрастных группах 1–3 года и 3–6 лет [10]. В литературе описан случай ЗББ у ребенка в возрасте 2 мес. жизни [19]. Доказано, что возраст младше 2 лет и дети, посещающие детские коллективы, составляют группу повышенного риска развития ЗББ [1, 6, 9, 20]. Достоверно чаще болеют мальчики [1–10].

ЭТИОЛОГИЯ

По данным исследований, выполненных в Европе, США и Австралии, наиболее часто выделяемым патогеном из нижних дыхательных путей у детей с ЗББ являются нетипируемые штаммы *H. influenzae* [1–15, 17]. В 2020 г.

X. Zhang et al. опубликовали результаты метаанализа 712 случаев ЗББ (8 китайских исследований, включая собственное, – 270 детей и 7 западных – 442 ребенка) [10]. В западных странах частота выделения *H. influenzae* составила 40,5%. С конкурирующей частотой на этих территориях обнаруживаются *M. catarrhalis* (29,1%) и *S. pneumoniae* (25,3%), *Staphylococcus aureus* (5,1%). В КНР распределение этиотропных возбудителей согласно приведенному метаанализу имеет следующий характер: *S. pneumoniae* (45,7%), *H. Influenzae* (29,7%), *M. catarrhalis* (14,5%), *Staphylococcus aureus* (4,4%) [10].

При ЗББ возбудитель, как правило, представлен в виде монокультуры, но возможны и микробные ассоциации [6, 21].

Клиническая роль вирусов, выделяемых из ЖБАЛ, окончательно не установлена [6, 9]. С наибольшей частотой обнаруживался аденовирус рода C [6, 9, 22, 23]. Однако в работе китайских авторов аденовирус не был определен при ЗББ, но у 23,5% детей с ЗББ в ЖБАЛ обнаружены риновирус, вирус парагриппа, бокавирус и респираторно-сенцитиальный вирус (без достоверных различий с группами сравнения), что может свидетельствовать о маловероятной причастности вирусов к ЗББ [24].

Необходимо отметить, что высеив бактериологической культуры из верхних дыхательных путей в диагностике ЗББ не информативен, а проведенное сравнение результатов бактериологического посева ЖБАЛ и бронхиального аспирата показало совпадение результатов только в 65% случаев и самую высокую диагностическую значимость ЖБАЛ [6, 25, 26]. При ЗББ для анализа ЖБАЛ на бактериологический посев рекомендуется забор биологического материала из 5 долей и языковых сегментов [2].

ПАТОГЕНЕЗ

Факторами риска ЗББ являются частые повторные вирусные инфекции, которые приводят к повреждению респираторного эпителия с недостаточной скоростью регенерации [1, 2]. К основным механизмам формирования затяжного течения бактериального бронхита у детей относят повреждение эпителия стенки бронхов и нарушение мукоцилиарного клиренса [2, 6, 27]. Особая роль в патогенезе ЗББ принадлежит образованию бактериальных биопленок [2, 6]. Впервые наличие биопленок было документировано при бронхоэктазах и позднее доказано для ЗББ [6]. Низкая чувствительность биопленок к стандартным курсам АБТ объясняет затяжное течение бронхита и может быть обоснованием для более длительного курса АБТ [6].

Многими исследователями подтверждается факт высокой частоты анатомических нарушений трахеобронхиального дерева у детей с ЗББ, а именно маляции дыхательных путей [9, 21]. Маляция – это уменьшение площади поперечного сечения просвета респираторной трубки при выдохе более чем на 50% во время спокойного дыхания [28]. Ларингомаляция предрасполагает к микроаспирации и, соответственно, к развитию хронической бактериальной инфекции бронхов; данная особенность выявлена у 20% из 109 детей первых 3 лет жизни, страдающих ЗББ [17]. Трахеобронхомаляция установлена у 10–74,2% детей

с ЗББ [10]. По данным М. Kompare и М. Weinberger за 2012 г., поражения трахеи и бронхов диагностированы со следующей частотой: изолированные трахео- (20%) и бронхомаляции (43%), комбинации трахеобронхомаляции (11%) [21]. Динамический экспираторный коллапс трахеи и бронхов вызывает нарушение клиренса мокроты и препятствует эффективному кашлю, вызывая хронизацию инфекции нижних дыхательных путей [4, 21]. Трахеобронхомаляция может быть первичной (вследствие врожденной незрелости эластических структур трахеи и бронхов), и это подтверждается тем, что дети с ЗББ и с маляцией дыхательных путей достоверно более младшего возраста, чем пациенты с ЗББ, не страдающие маляцией [29]. Вместе с тем бронхомаляция может не быть причинным фактором, а развивается вследствие длительного некупируемого воспаления стенки бронхов на фоне ЗББ [6, 22].

ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ

Состоянию иммунного ответа при ЗББ посвящен ряд исследований. Установлено, что дети с ЗББ не имеют значительных дефектов гуморального и клеточного иммунитета, а уровень антител к вакцинным штаммам достаточно высокий [6, 23, 30–34]. Также при ЗББ отмечены высокие показатели натуральных киллеров CD56 и CD16 [9].

Наряду с этим, доказано наличие воспалительной реакции стенки бронхов с высоким уровнем нейтрофилов в ЖБАЛ [5, 6, 9, 30, 31]. Кроме того, в бронхоальвеолярном лаваже установлено повышенное количество матричной РНК TLR-2 и TLR-4, увеличены уровни IL-1 β , IL-8, матричной металлопротеиназы-9, hBD2 (human β -defensin-2) и MBL (mannose-binding lectin), маркеров активации caspase-1-зависимого пути [6, 23, 31–34]. Снижение иммунологической активности описано для альвеолярной макрофагальной фагоцитарной реакции за счет дисрегуляции сфингозин-1-фосфата (S1P) [35, 36].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным симптомом ЗББ является влажный/продуктивный кашель, который дебютирует, как правило, при ОРЗ и имеет продолжительность не менее 4 нед. Сухой кашель не характерен [25]. Для отчетливого определения продолжительности кашля и исключения недопонимания с родителями Е.Г. Фурман предлагает задать им вопрос: «Когда в последнее время ребенок совсем не кашлял?», при этом родителям сложно указать такой период времени [2].

Повышение температуры тела наблюдается крайне редко [6]. Но в госпитале Guangxi (Китай) у 21% детей при первичном обращении фиксировалась лихорадка [10].

Дети с ЗББ имеют нормальные рост и развитие. Общее самочувствие детей не страдает [1].

При сборе анамнеза родители могут предъявлять жалобы на свистящее дыхание или одышку (от 41 до 81% случаев) [2, 6, 9]. Свистящее дыхание может быть выявлено и при первичном осмотре (в среднем у 60–80% детей), однако значительной обструкции с удлинением выдоха обычно не отмечается [10, 21]. Для аускультативной картины типич-

ны влажные хрипы в легких, которые могут и отсутствовать. Особое значение необходимо придавать аускультативной картине жесткого дыхания [2]. Крепитация обычно не выслушивается. В отличие от БА при ЗББ затруднение дыхания сочетается с актом кашля. Если при осмотре не выявлено физических симптомов, то необходимо предложить родителям провести видео- или аудиозапись эпизодов кашля [2]. Примечательно, что в Австралии, при ретроспективном анализе случаев ЗББ отмечено, что у 34% пациентов имелись анамнестические указания на лечение от БА, и только у 13,5% проводилась адекватная АБТ [13].

При ЗББ у детей отсутствуют признаки и симптомы других заболеваний, которые могут протекать с влажным/продуктивным кашлем. Эти состояния классифицированы как системные и легочные (табл. 1), и их выявление требует диагностики конкретных нозологических причин влажного/продуктивного кашля.

ПАТОМОРФОЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ

В современной литературе обсуждается патобиологическая модель поэтапного формирования патоморфологических изменений при рассматриваемой патологии: ЗББ, хроническое бактериальное заболевание легких (chronic suppurative lung disease – CSLD) и бронхоэктазы, подтвержденные рентгенологически. Предполагаются схожие основные механизмы воспаления дыхательных путей на фоне эндоbronхиальной бактериальной инфекции и нарушений мукоцилиарного клиренса. Без лечения вполне вероятно развитие у детей с ЗББ хронического бактериального заболевания легких (CSLD) и бронхоэктатической болезни (рис. 2) [22, 37].

В детском возрасте бронхоэктазы на ранней стадии развития являются обратимым процессом в случае своевременного лечения с возможным предотвращением нарушения легочной функции [22, 38]. В когортном проспективном лонгитюдном исследовании под руководством D. Wurzel находился 161 ребенок с ЗББ на протяжении 2 лет. В результате исследования выделены два основных фактора риска формирования бронхоэктазов: рецидивирующий ЗББ (более 3 эпизодов год) и высев *H. Influenzae* из ЖБАЛ. Риск бронхоэктазов возрастает в 7 раз, если данный патоген не выявляется [39].

В 2021 г. опубликованы результаты 5-летнего проспективного исследования затяжного течения бактериального бронхита (Австралия, 166 пациентов с ЗББ). В этом самом продолжительном когортном исследовании бронхоэктазы выявлены у 9,6% детей. Статистически подтверждены упомянутые выше предикторы формирования бронхоэктазов и сообщено о возможном формировании фенотипа БА к 5-летнему стажу заболевания [40].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЗББ осуществляется на основании клинических данных [12]. Рентгенограмма грудной клетки, как правило, соответствует критериям нормы, возможны только незначительные перибронхиальные изменения.

Традиционные лабораторные маркеры бактериального процесса (повышение С-реактивного белка и лейкоцитоз) не свойственны ЗББ [1]. Присутствие атопических маркеров (дерматит, эозинофилия, повышение уровня иммуноглобулина Е) у детей с ЗББ сопоставимы с общей популяцией [6, 9]. Согласно клиническим рекомендациям определены показания для проведения лабораторно-инструментального исследования при подозрении на ЗББ (табл. 2). Не рекомендовано рутинное применение лабораторных и инструментальных методов диагностики, если при первом эпизоде ЗББ лечение антибактериальными препаратами показало эффективность.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения ЗББ следует считать эрадикацию патогенных бактериальных возбудителей и создание условий для репарации слизистой оболочки бронхов [2]. Этиотропным лечением ЗББ является АБТ. Эффективность антибиотиков для лечения ЗББ доказана в проведенных систематических обзорах [41, 42]. Терапия назначается эмпирически. Препаратами выбора первой линии являются амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота в пероральной форме. Среди всех пероральных форм, существующих в практике врача-педиатра, интерес представляет современная лекарственная форма – диспергируемые таблетки, которая повышает удобство и безопасность антибактериальной терапии. В России амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота в форме диспергируемых таблеток представлены, в частности, российскими лекарственными препаратами Амоксициллин ЭКСПРЕСС (125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг) и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт»), выпускаемый в четырех дозировках: 125 мг + 31,25 мг; 250 мг + 62,5 мг; 500 мг + 125 мг; 875 мг + 125 мг¹. Диспергируемые таблетки с широкой

¹ UNICEF Supply Division. Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile. Availability and Guidance. 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>; Инструкция к препарату Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. ЛП-005622 от 01.07.2019.

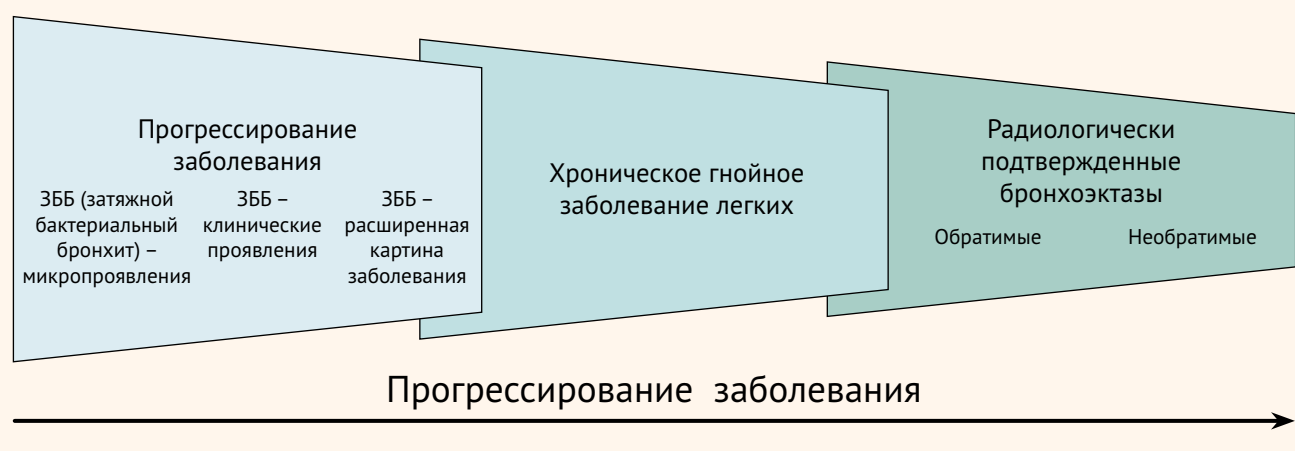
● **Таблица 2.** Показания для проведения лабораторно-инструментальных методов исследования при затяжном бактериальном бронхите (1 с модификацией авторов)

● **Table 2.** Indications for laboratory-instrumental methods of investigation in protracted bacterial bronchitis (1 with authors' modifications)

Метод обследования	Показание
Развернутый анализ крови	При повторных эпизодах ЗББ с целью оценки воспалительной реакции в комплексе дифференциально-диагностических мероприятий
Микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата) и/или ЖБАЛ	При повторном эпизоде ЗББ
Специальные лабораторные методы (иммуноглобулины Е общий и специфические, иммуноглобулины А, М, G, специфические антитела к бордетелле, микоплазме, хламидии, потовый тест и пр.)	В зависимости от клинической ситуации для исключения других причин хронического кашля в соответствии с клиническими рекомендациями по конкретным нозологиям
Спирометрия	Рекомендовано для подтверждения/исключения других причин влажного кашля (при отсутствии возрастных и иных противопоказаний)
Рентгенография органов грудной клетки	Рутинное проведение не рекомендовано. Исследование следует назначить, если необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями и состояниями
КТ легких	При повторных эпизодах ЗББ и/или при неэффективности двухнедельного курса АБТ, направленного на <i>H. influenzae</i> (основной патоген), <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Гибкая трахеобронхоскопия	При повторных эпизодах ЗББ и/или при неэффективности двухнедельного курса АБТ в отношении <i>H. influenzae</i> (основной патоген), <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>

● **Рисунок 2.** Патобиологическая модель: затяжной бактериальный бронхит, хроническое бактериальное заболевание легких и рентгенологически подтвержденные бронхоэктазы [22]

● **Figure 2.** Pathobiologic model: protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease, and radiologically confirmed bronchiectasis (radiological bronchiectasis)



линейкой дозировок позволяют четко дозировать препарат и эффективно использовать его в педиатрической практике. Длительность терапии остается предметом научных дискуссий. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, курс лечения не должен превышать 2 нед., при неэффективности и/или рецидиве ЗББ курс АБТ может быть продлен до 4–6 нед. [43].

В 2021 г. опубликованы результаты первого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DАCS по изучению продолжительности терапии амоксициллином/клавуланатом [19]. Проведено сравнение эффективности 2- и 4-недельного курса амоксициллина/клавуланата в двух группах детей с ЗББ. Первичной конечной точкой являлся 28-й день терапии с динамикой кашля к указанному сроку. При этом статически достоверной разницы в количестве пациентов с достигнутым клиническим излечением не выявлено (62% детей в «4-недельной группе» и 70% – в «2-недельной группе», $p = 0,49$), но продолжительность безрецидивного периода была достоверно больше и составила 150 дней в группе детей, получивших 4-недельный курс терапии, против 36 дней после 2-недельного курса терапии. Авторы делают вывод о необходимости конкретизации показаний для детей с ЗББ для назначения именно 4-недельного курса АБТ [19].

Клинические рекомендации МЗ РФ предлагают следующую схему АБТ: назначение антибактериального препарата, активного в отношении *H. influenzae* (основной патоген), *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*: Амоксициллин + [Клавулановая кислота] 30–60 мг/кг/сут в 2–3 приема в зависимости от лекарственной формы. Длительность АБТ – не более 2 нед. [1].

Необходимо обратить внимание, что эффективность АБТ является одновременно диагностическим критерием диагноза ЗББ!

Необходимо отметить, что Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток отвечает рекомендациям ЮНИСЕФ и ВОЗ, согласно которым при необходимости назначения пероральных антибиотиков в детском возрасте следует использовать АБ-препараты в форме диспергируемых таблеток для обеспечения высокой биодоступности, точности дозирования, удобства применения в педиатрической практике, что повышает комплаенс и эффективность лечения². Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС разрешен к применению у детей с 1 года³.

Отличительными особенностями диспергируемых таблеток являются:

- оптимальное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, быстрое обеспечение высокой концентрации в крови и минимальное воздействие на кишечный микробиом;
 - минимизация ошибок в дозировании препарата по сравнению с пероральными суспензиями, т. к. диспергируемая таблетка – одна доза суспензии, заключенная в таблетку⁵.
- Данная форма выпуска позволяет использовать препарат с раннего возраста, в т. ч. для лечения детей, испытывающих затруднения с глотанием [44].

При ЗББ в связи с наличием продуктивного компонента и признаков трахеобронхита у многих пациентов рекомендуется в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос о проведении кинезиотерапии, в т. ч. дренажных мероприятий для улучшения эвакуации мокроты [1].

Пациент с повторным эпизодом ЗББ должен быть направлен на консультацию к врачу-пульмонологу для исключения (подтверждения) других нозологических форм и назначения соответствующей терапии [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз «ЗББ» существует 15 лет в практике мирового педиатрического сообщества. С 2006 г. и до настоящего времени основные положения рассматриваемого варианта бронхита активно дискутируются [12, 27, 45–47]. Ключевыми обсуждаемыми вопросами остаются триггерная роль вирусов, причинно-следственные связи ЗББ с маляцией дыхательных путей, особенности иммунной системы, характер патоморфологических изменений бронхов и исходы затяжного бронхита, а также продолжительность АБТ.

Неоспорим тот факт, что ЗББ является одной из ведущих причин хронического кашля у детей и входит в круг современных дифференциальных диагнозов при влажном/продуктивном кашле [48–50]. ЗББ включен в зарубежные руководства и учебные пособия по педиатрии, в Австралии и в США диагноз популяризируется СМИ в виде информационных выпусков для родителей [51–53]. Продемонстрирована большая осведомленность китайских педиатров о проблеме ЗББ (при опросе 1 022 педиатров 68,8% диагностируют ЗББ согласно руководствам) [54].

В РФ отношение к проблеме ЗББ остается неоднозначным. Включение данной формы бронхита в клинические рекомендации МЗ РФ нацелено на необходимость переосмысления концепции ЗББ, прежде всего практикуемыми педиатрами, в плане своевременной диагностики и терапии этого «старого нового» заболевания.



Поступила / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 06.09.2022

² UNICEF Supply Division. Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile, Availability and Guidance. 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>; ВОЗ. Информационный бюллетень №331. Ноябрь 2015 г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>.

³ Инструкция к препарату Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. ЛП-005622 от 01.07.2019.

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Булгакова В.А. и др. Бронхит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/381_2. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.S., Bakradze M.D., Bulgakova V.A. et al. Bronchitis: clinical recommendations. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/381_2.
2. Фурман Е.Г., Мазунина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Затяжной бактериальный бронхит у детей – «новая» «старая» болезнь. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2017;(2):136–144. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4883.pdf. Furman E.G., Mazunina E.S., Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Protracted bacterial bronchitis is a "new" "old" disease. *Pediatr.* 2017;(2):136–144. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4883.pdf.

3. Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Скачкова М.В., Мазунина Е.С. Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом по материалам рекомендаций экспертной группы CHEST 2017 года. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;(2):157–162. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=363§ion=5207>. Furman E.G., Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Skachkova M.V., Mazunina E.S. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis based on the 2017 CHEST guideline and expert panel report. *Pediatr*. 2018;(2):157–162. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=363§ion=5207>.
4. Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;(3):54–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detej>. Kazachkov M. Etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;(3):54–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detej>.
5. Marchant J.M., Masters I.B., Taylor S.M., Cox N.C., Seymour G.J., Chang A.B. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*. 2006;129(5):1132–1141. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>.
6. Chang A.B., Upham J.W., Masters I.B., Redding G.R., Gibson P.G., Marchant J.M., Grimwood K. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(3):225–242. <https://doi.org/10.1002/ppul.23351>.
7. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Grant C.C., Weir K., Irwin R.S. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;151(4):884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>.
8. Kantar A., Chang A.B., Shields M.D., Marchant J.M., Grimwood K., Grigg J. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J*. 2017;24(502):1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>.
9. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Mackay I.M., Masters I.B., Chang A.B. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children. *Chest*. 2014;145(6):1271–1278. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2442>.
10. Zhang X.B., Wu X., Nong G.M. Update on protracted bacterial bronchitis in children. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0802-z>.
11. Øymar K., Mikalsen I.B., Crowley S. Protracted bacterial bronchitis in children. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2017;21:137(14–15). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0843>.
12. Gallucci M., Pedretti M., Giannetti A., di Palma E., Bertelli L., Pession A., Ricci G. When the cough does not improve: areview on protracted bacterial bronchitis in children. *Front Pediatr*. 2020;8:433. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00433>.
13. Lau G.T.Y., Laird P., Stevenson P.G., Schultz A. Frequency of protracted bacterial bronchitis and management pre-respiratory referral. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):97–103. <https://doi.org/10.1111/jpc.15665>.
14. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(3 Suppl):iii1–iii15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
15. Laird P., Totterdell J., Walker R., Chang A.B., Schultz A. Prevalence of chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis in Aboriginal children. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00248–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00248-2019>.
16. Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., 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. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0180-0>.
17. Zhereba D., Pagala S., Mendiratta M., Marcus M.G., Shelov S.P., Kazachkov M. Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough. *Pediatrics*. 2012;129(2):e364–369. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0805>.
18. Furman E., Mazunina E., Evseenkova T. Prevalence and clinical features of protracted bacterial bronchitis in children of the large Russian city of Perm. *Eur Res J*. 2019;54:PA1009. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA1009>.
19. Ruffles T.J.C., Goyal V., Marchant J.M., Masters I.B., Yerkovich S., Buntain H. et al. Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children (DACS): a multi-centre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1121–1129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00104-1).
20. O'Grady K.F., Mahon J., Arnold D., Grimwood K., Hall K.K., Goyal V. et al. Predictors of the development of protracted bacterial bronchitis following presentation to healthcare for an acute respiratory illness with cough: analysis of three cohort studies. *J Clin Med*. 2021;10(24):5735. <https://doi.org/10.3390/jcm10245735>.
21. Kompare M., Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr*. 2012; 160(1):88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.049>.
22. Chang A.B., Marchant J.M. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: myth or maxim? *Breathe (Sheff)*. 2019;15(3):167–170. <https://doi.org/10.1183/20734735.0178-2019>.
23. Marchant J.M., Gibson P.G., Grissell T.V., Timmins N.L., Masters I.B., Chang A.B. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1092–1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>.
24. 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;151:55–58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.003>.
25. Craven V., Everard M.L. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):72–76. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302760>.
26. 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;20;3(1):e000507. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000507>.
27. Ishak A., Everard M.L. Persistent and recurrent bacterial bronchitis: paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr*. 2017;15:5:19. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>.
28. Wallis C., Alexopoulou E., Antón-Pacheco J.L., Bhatt J.M., Bush A., Chang A.B. et al. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900382. <https://doi.org/10.1183/13993003.00382-2019>.
29. Wang Y., Hao C., Chi F., Yu X., Sun H., Huang L. et al. Clinical characteristics of protracted bacterial bronchitis in Chinese infants. *Sci Rep*. 2015;5:13731. <https://doi.org/10.1038/srep13731>.
30. Marchant J.M., Gibson P.G., Grissell T.V., Timmins N.L., Masters I.B., Chang A.B. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1092–1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>.
31. Marsh R.L., Smith-Vaughan H.C., Chen A.C.H., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Gibson P.G. et al. Multiple respiratory microbiota profiles are associated with lower airway inflammation in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. 2019;155(4):778–786. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.002>.
32. Chang A.B., Yerkovich S.T., Gibson P.G., Anderson-James S., Petsky H.L., Carroll M.L. et al. Pulmonary innate immunity in children with protracted bacterial bronchitis. *J Pediatr*. 2012;161(4):621–625.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.049>.
33. O'Grady K.F., Chang A.B., Cripps A., Mulholland E.K., Smith-Vaughan H., Wood N. et al. The clinical, immunological and microbiological impact of the 10-valent pneumococcal-Protein D conjugate vaccine in children with recurrent protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis: a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2768–2779. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1488562>.
34. Baines K.J., Upham J.W., Yerkovich S.T., Chang A.B., Marchant J.M., Carroll M. et al. Mediators of neutrophil function in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. 2014;146(4):1013–1020. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0131>.
35. Hodge S., Upham J.W., Pizzutto S., Petsky H.L., Yerkovich S., Baines K.J. et al. Is alveolar macrophage phagocytic dysfunction in children with protracted bacterial bronchitis a forerunner to bronchiectasis? *Chest*. 2016;149(2):508–515. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.10.066>.
36. Hodge S., Macowan M., Liu H., Hamon R., Chen A.C., Marchant J.M. et al. Sphingosine signaling dysfunction in airway cells as a potential contributor to progression from protracted bacterial bronchitis to bronchiectasis in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(6):1414–1423. <https://doi.org/10.1002/ppul.24728>.
37. Benschoter D.T. Bronchiectasis, chronic suppurative lung disease and protracted bacterial bronchitis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(4):119–123. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.03.003>.
38. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018;392(10150):866–879. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31554-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31554-X).
39. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Petsky H.L., Smith-Vaughan H. et al. Protracted bacterial bronchitis in children. Natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*. 2016;150(5):1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>.
40. Ruffles T.J.C., Marchant J.M., Masters I.B., Yerkovich S.T., Wurzel D.F., Gibson P.G. et al. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: a 5-year prospective cohort study. *Respirology*. 2021;26(3):241–248. <https://doi.org/10.1111/resp.13950>.
41. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Rubin B.K., Irwin R.S. Children with chronic wet or productive cough – treatment and investigations: a systematic review. *Chest*. 2016;149(1):120–142. <https://doi.org/10.1016/j.chest.15-2065>.
42. Marchant J.M., Petsky H.L., Morris P.S., Chang A.B. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD004822. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004822.pub3>.
43. Bidiwala A., Krilov L.R., Pirzada M., Patel S.J. Pro-Con debate: protracted bacterial bronchitis as a cause of chronic cough in children. *Pediatr Ann*. 2015;44(8):329–336. <https://doi.org/10.3928/00904481-20150812-11>.
44. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;(3–4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
45. Di Filippo P., Scarparotta A., Petrosino M.L., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. An underestimated cause of chronic cough: the protracted bacterial bronchitis. *Ann Thorac Med*. 2018;13(1):7–13. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_12_17.

46. Korppi M. Review shows paediatric protracted bacterial bronchitis needs an accurate diagnosis and strictly targeted extended antibiotics. *Acta Paediatr.* 2019;108(5):823–827. <https://doi.org/10.1111/apa.14705>.
47. Armstrong D. Long-term follow-up of children with protracted bacterial bronchitis: Some answers, and more questions. *Respirology.* 2021;26(3):218–219. <https://doi.org/10.1111/resp.13983>.
48. Weinberger M., Hurvitz M. Diagnosis and management of chronic cough: similarities and differences between children and adults. *F1000Res.* 2020;22;9:F1000 Faculty Rev-757. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25468.1>.
49. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
50. Weldetsadik A.Y., Zenebe W. Protracted bacterial bronchitis in children: the first case series from Ethiopia. *Ethiop J Pediatr Child Health.* 2021;16(1):53–60. Available at: https://www.researchgate.net/publication/357776326_PROTRACTED_BACTERIAL_BRONCHITIS_IN_CHILDREN_THE_FIRST_CASE_SERIES_FROM_ETHIOPIA.
51. Lim A.Y.L., Kantar A., Chang A.B. Protracted bacterial bronchitis and non-CF bronchiectasis. In: Eber E., Midulla F. (eds). *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine.* 2021, pp. 312–323. <https://doi.org/10.1183/9781849841313.010219>.
52. Das S., Sockrider M. Protracted bacterial bronchitis (PBB) in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):P11–P12. <https://doi.org/10.1164/rccm.1986P11>.
53. Laird P., Walker R., Lane M., Totterdell J., Chang A.B., Schultz A. Recognition and management of protracted bacterial bronchitis in Australian aboriginal children: acknowledge translation approach. *Chest.* 2021;159(1):249–258. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.073>.
54. Li Q., Guo Z., Li Y., Zhang G., Tian X., Gu R., Luo Z. Diagnosis and management of protracted bacterial bronchitis: a survey of Chinese pediatricians. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):46. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3984>.

Информация об авторах:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Фалалеева Светлана Олеговна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; so-falaleeva@yandex.ru

Герасимова Татьяна Александровна, заведующая 2-м педиатрическим отделением, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; 2568136@bk.ru

Information about the authors:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru

Svetlana O. Falaleeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; so-falaleeva@yandex.ru

Tatyana A. Gerasimova, Head of the 2nd Pediatrics Department, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; 2568136@bk.ru