



## Этиотропная терапия острого бронхита: дискуссия продолжается

Н.В. Трушенко, А.С. Белевский

Острый бронхит (ОБ) в подавляющем большинстве случаев имеет вирусную природу и характеризуется довольно быстрым разрешением клинических симптомов даже в отсутствие этиотропной терапии. В целом ряде клинических исследований выявлено, что назначение системных антибиотиков при ОБ не влияет на течение заболевания и качество жизни пациентов, не сокращает сроки лечения и не уменьшает частоту бактериальных осложнений. Однако в реальной клинической практике большинству пациентов с ОБ антибактериальная терапия назначается. В статье приведены основные сведения по этиологии, патогенезу и дифференциальной диагностике ОБ, подробно освещен вопрос этиотропной терапии заболевания.

**Ключевые слова:** острый бронхит, дифференциальная диагностика, лечение, этиотропная терапия, ацетилцистеин.

Острый бронхит (ОБ) – острое воспалительное заболевание бронхов без признаков поражения легочной ткани, ведущим симптомом которого является кашель, обычно продолжающийся от 1 до 3 нед [1, 2].

Острый бронхит служит одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной помощью. В европейских странах частота амбулаторных визитов по поводу ОБ превышает 10/1000 населения в год, при этом частота встречаемости ОБ у детей младше 4 лет составляет 55/1000, а у лиц старше 74 лет – 41/1000 [3].

Заболеваемость ОБ имеет четкую зависимость от сезона и эпидемиологической ситуации: увеличивается в осенне-зимний и весенний периоды, а также во время эпидемий гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Острый бронхит представляет одно из наиболее частых проявлений ОРВИ и встречается у 20–40% пациентов [4].

К факторам риска развития ОБ относят переохлаждение, нарушение носового дыхания, гипертрофию носоглоточных и небных миндалин, наличие очагов хронической инфекции в ротоглотке, пожилой или детский возраст, различные им-

мунодефицитные состояния, курение (в том числе пассивное), рефлюкс-эзофагит, алкоголизм, контакт с воздушными поллютантами [5, 6].

Довольно часто ОБ сопровождается бронхообструктивным синдромом. Факторами риска развития обструктивного бронхита являются частые ОРВИ, ранний возраст, отягощенный аллергологический анамнез (в том числе наличие пищевой аллергии), гастроэзофагеальный рефлюкс, пассивное курение [7]. Симптомы бронхиальной обструкции возникают у 40% взрослых больных ОБ без сопутствующих заболеваний легких. Однако наиболее часто обструктивный бронхит наблюдается у детей первых 5 лет жизни, у которых в 30–50% случаев он принимает затяжное, волнообразное или рецидивирующее течение [7–9].

Под рецидивирующим ОБ понимают форму заболевания, при которой в течение года регистрируется не менее 3 эпизодов бронхита. Строго говоря, термин “рецидивирующий бронхит” неосостоятелен, поскольку рецидивирование обусловлено особенностями не бронхита, а пациента. Однако его часто используют при диспансерном наблюдении больных до выяснения причины рецидивирующего течения заболевания [10].

### Этиология ОБ

В подавляющем большинстве случаев возбудителями ОБ являются респираторные вирусы – вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, человеческий метапневмовирус, риновирус. Реже заболевание бывает обусловлено коронавирусной и аденовирусной инфекцией [5, 9, 11].

**Наталья Владимировна Трушенко** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, Москва.

**Андрей Станиславович Белевский** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

*Контактная информация:* Трушенко Наталья Владимировна, trushenko.natalia@yandex.ru



На долю *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* приходится не более 5–7% всех случаев заболевания [5]. Однако частота возникновения ОБ, вызванного *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, зависит от целого ряда условий: климатической зоны, сезона года, естественных 3–5-годовых колебаний заболеваемости, социально-экономических факторов. При циркуляции возбудителей в семье у детей с осложненным течением или повторными острыми респираторными инфекциями, длительным кашлем, хроническими бронхолегочными заболеваниями их этиологическая роль может возрастать до 40% и более [12]. По данным серологической диагностики, количество пациентов с доказанной инфекцией *M. pneumoniae*, заболевших ОБ, значительно превышает количество пациентов с внебольничной пневмонией этой этиологии [13].

По некоторым данным, у 10–20% взрослых с кашлем продолжительностью более 2 нед в основе ОБ лежит коклюш, причем у иммунизированных в детстве взрослых пациентов клинически отличить его практически невозможно [14, 15].

Первично бактериальный ОБ, вызванный типичными респираторными патогенами (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и др.), возникает редко – в основном у пациентов с трахеостомой или эндо-трахеальной интубацией [15].

Однако не следует забывать, что при ОБ вирусной этиологии на фоне снижения барьерной функции респираторного тракта и защитных свойств организма со 2–3-го дня болезни может активизироваться бактериальная микрофлора и возникнуть суперинфекция [13, 16]. Развитию бактериальной суперинфекции способствует наличие у пациента аденоидных вегетаций, хронического тонзиллита и синусита [8].

Имеются исследования, данные которых свидетельствуют в пользу более весомой роли бактериальных возбудителей и вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологической структуре ОБ. Так, J. Macfarlane et al. выявили респираторные вирусы только у 19% больных ОБ, в то время как классические и атипичные бактериальные патогены были обнаружены у 25,9 и 23,7% пациентов соответственно [17].

Отличаются от классических представлений об этиологической структуре ОБ и результаты исследования J.Y. Park et al., которые изучали распределение ОБ по этиологии у 291 больного с продуктивным кашлем. Вирусы были идентифицированы у 36,1% пациентов, типичные бактериальные патогены (в основном *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*) – у 43,3%, атипичные возбудители – у 15,1%. У 18,9% пациентов была выявлена смешанная (вирусно-

бактериальная) природа заболевания. Наиболее часто типичные бактериальные возбудители выделялись у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями и у лиц более старшего возраста [18].

Гораздо реже встречаются другие этиологические варианты ОБ – токсический, ожоговый; они редко наблюдаются изолированно, обычно являются компонентом системного поражения и рассматриваются в рамках соответствующих заболеваний [13].

### Патогенез

Под воздействием инфекционных или токсических агентов возникают десквамация эпителия, нарушение подвижности ресничек, резкое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, повышение их проницаемости, отек слизистой оболочки бронхов. При инфекционном процессе также наблюдается перестройка секреторного аппарата – частичное замещение ресниччатых клеток слизеобразующими бокаловидными клетками и гиперплазия бронхиальных желез. Гиперсекреция слизи и изменение состава трахеобронхиального секрета сопровождаются снижением его бактерицидных свойств и накоплением продуктов воспалительной реакции – нейтрофилов, фрагментов мертвых клеток и бактерий, что приводит к еще большему повышению вязкости секрета. Совокупность этих факторов способствует увеличению адгезии патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке дыхательных путей и создает условия для микробной колонизации [8, 19].

При активном воспалительном процессе повышается чувствительность рефлексогенных зон слизистой оболочки бронхов. Клинически это проявляется приступообразным кашлем, который может провоцироваться любыми раздражающими факторами: низкой температурой, резкими запахами, табачным дымом и пр. [1].

В основе бронхиальной обструкции при ОБ лежит развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности ирритантных рецепторов и обнажения нервных окончаний ветвей блуждающего нерва, а также отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи. Помимо этого на фоне ОРВИ нередко происходит вирусная альтерация вегетативной и гуморальной регуляции тонуса дыхательных путей [8, 20].

### Клиническая картина

Клиническая картина ОБ характеризуется острым началом, появлением симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних



дыхательных путей, и симптомов интоксикации разной степени выраженности [5].

В начале болезни в течение 2–3 дней кашель может быть сухим, надсадным, болезненным. Затем, как правило, появляется мокрота слизистого, реже слизисто-гнойного характера, кашель становится более мягким и постепенно стихает [1]. У большинства больных ОБ продолжительность кашля не превышает 2 нед, многие больные продолжают кашлять до 4 нед, но у отдельных пациентов кашель длится 6–8 нед [21]. Ведущим механизмом затяжного кашлевого синдрома при ОБ является транзиторная бронхиальная гиперреактивность [15].

Типичный бронхообструктивный синдром при ОБ обычно развивается на 3–4-й день болезни, может сохраняться 1 нед и более, постепенно уменьшаясь [10]. Пациенты могут жаловаться на дискомфорт, заложенность, хрипы в груди, в тяжелых случаях появляется одышка [5]. Иногда присоединяется боль в грудной клетке, обусловленная спастическим сокращением диафрагмы при кашле [13].

У пациентов с ОБ, как правило, наблюдаются симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта – заложенность носа, ринорея, нарушение носового дыхания, першение и боль в горле, осиплость голоса. При инфекции, вызванной вирусом парагриппа, более характерной является осиплость голоса, а при аденовирусной инфекции – развитие конъюнктивита [5, 22].

Проявления общей интоксикации в виде озноба, лихорадки, головной боли, ломоты, ощущения разбитости длятся от 1 до 7 дней. Температура тела повышается обычно до субфебрильных цифр и сохраняется до 2–3 сут [13].

Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и удлинению сроков выздоровления [8]. На бактериальную природу указывает длительная (более 3 дней) фебрильная лихорадка, гнойный характер секрета (мокроты), выраженные симптомы интоксикации, а также затяжной характер заболевания [16].

Для микоплазменной инфекции характерна необычная для ОБ слабость, выраженная потливость, длительный субфебрилитет, сухой малопродуктивный кашель продолжительностью более 3 нед, симптомы фарингита. При ОБ, вызванном *S. pneumoniae*, часто отмечаются фарингит и ларингит, типичными являются субфебрильная лихорадка, затяжной кашлевой синдром. Инфекции *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* могут сопровождаться внелегочными симптомами, такими как миалгии, артралгии, сыпь [5, 15].

Коклюш, как правило, манифестирует лающим приступообразным кашлем, характерно возникновение тошноты после приступа кашля, однако у иммунизированных лиц клиническая картина теряет характерные особенности [22, 23].

Необходимо отметить, что на течение ОБ оказывает влияние целый ряд факторов: возраст, сопутствующие заболевания, состояние иммунной системы, конституциональные особенности и др. Так, например, по данным А.С. Иванниковой и соавт., у детей с дисплазией соединительной ткани ОБ характеризуется более длительным сохранением кашля и физикальных изменений, а также необходимостью продления муколитической терапии [24].

### Диагностика

Диагноз ОБ устанавливают при наличии остро возникшего кашля, продолжающегося в среднем не более 3 нед (вне зависимости от наличия мокроты), в отсутствие патологии носоглотки, признаков пневмонии и хронических заболеваний легких в качестве основной причины кашля.

В рекомендациях Австралийского общества врачей общей практики выделены следующие диагностические критерии ОБ: остро возникший кашель продолжительностью менее 14 дней в сочетании по крайней мере с одним из симптомов – отделением мокроты, одышкой, свистящими хрипами в легких и дискомфортом в груди [25]. При этом имеется в виду “неосложненный” ОБ, когда указанные симптомы развиваются у лиц без предшествующих сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, иммуносупрессии и/или не осложняются бактериальной суперинфекцией [15].

При аускультации у больных ОБ отмечается жесткое дыхание, сухие хрипы, калибр которых зависит от уровня поражения бронхов.

В большинстве случаев для подтверждения диагноза не требуется лабораторной и инструментальной диагностики, а проводимые исследования направлены на исключение альтернативного диагноза [5].

Рентгенологическая картина при ОБ характеризуется неспецифичным изменением легочного рисунка, расширением, тяжестью корней легких; часто каких-либо изменений на рентгенограмме не наблюдается [5, 10, 13].

Изменения в общем анализе крови отсутствуют либо отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и небольшое увеличение СОЭ. Лейкоцитоз более  $10,0\text{--}12,0 \times 10^9/\text{л}$  указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции [13]. Важную роль в определении этиологии ОБ играет также измерение концентрации



Дифференциальная диагностика ОБ (по [22], с изменениями)

Заболевание	Клинические особенности	Диагностика
Пневмония	Фебрильная лихорадка (более 38°C), ознобы Гнойный характер мокроты Боль в груди, усиливающаяся на вдохе, при кашле Тахипноэ, одышка Локальная физикальная симптоматика Частота сердечных сокращений более 100 в 1 мин Одышка	Рентгенография органов грудной клетки Определение СРБ Клинический анализ крови
Хроническая обструктивная болезнь легких	Наличие одышки в анамнезе Возраст старше 40 лет Хронический кашель и избыточная продукция мокроты Курение и другие факторы риска (профессиональный анамнез)	Спирометрия
Бронхиальная астма	Свистящее дыхание Заложенность в груди Пароксизмальная одышка Надсадный приступообразный кашель Аускультативные признаки обструкции бронхов Отягощенный аллергологический анамнез	Спирометрия Контроль пикфлоуметрии Общий анализ крови (эозинофилия) Определение общего и специфических IgE Консультация аллерголога
Трахеит	Ощущение саднения или боли за грудиной, надсадный сухой кашель, приступы кашля при глубоком вдохе, смехе, плаче, при изменении температуры воздуха	–
Острый риносинусит	Боль в области придаточных пазух носа, головные боли, слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа	Рентгенография придаточных пазух носа Консультация оториноларинголога

Обозначения: IgE – иммуноглобулин E.

С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. При концентрации СРБ менее 20 мг/л в подавляющем большинстве случаев можно предположить вирусную этиологию ОБ и отказаться от применения антибиотиков [5].

Для определения этиологии ОБ в ряде случаев проводится выявление респираторных вирусов, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, *B. pertussis* и *B. parapertussis* методом полимеразной цепной реакции ДНК, серологическими методами [5].

Несмотря на то что серологическая диагностика *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* доступна уже многие годы, до сих пор существуют объективные ограничения, не позволяющие убедительно различить носительство, ранее перенесенную или текущую инфекцию. К ним относятся недостатки стандартизации тест-систем, возможное отсутствие сероконверсии у детей раннего возраста или при реактивации персистирующей инфекции, высокая вероятность вирусных суперинфекций, длительная персистенция возбудителя без каких-либо клинических признаков [12].

Всем больным ОБ с признаками бронхообструкции показано проведение спирометрии.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ОБ проводят прежде всего в отношении внебольничной пневмонии, а также острого риносинусита. Наиболее типичные отличительные особенности пневмонии приведены в таблице. Однако следует отметить, что у абсолютного большинства паци-

ентов наблюдается некая усредненная клиническая картина.

При изучении критериев дифференциальной диагностики было установлено, что гнойный характер мокроты имел место в 48% случаев при ОБ и в 65% случаев при пневмонии. А поскольку в структуре амбулаторных инфекций нижних дыхательных путей на долю пневмонии приходится не более 5%, можно заключить, что у 9 из 10 взрослых больных, которых в течение 1–3 нед беспокоит кашель с гнойной мокротой, пневмония отсутствует [14].

Увеличение числа лейкоцитов в периферической крови до  $10,4 \times 10^9$ /л и более повышает вероятность пневмонии в 3,7 раза, тогда как отсутствие этого лабораторного признака снижает вероятность наличия пневмонии в 2 раза [26].

У пациентов с подозрением на пневмонию следует определять уровень СРБ в крови. Значения СРБ <20 мг/л при симптомах продолжительностью более 24 ч делают диагноз пневмонии маловероятным. Уровень СРБ >100 мг/л – весомый аргумент в пользу внебольничной пневмонии. При СРБ >20 мг/л следует проводить рентгенологическое исследование для исключения/подтверждения пневмонии [27].

Необходимо иметь в виду, что у пожилых людей, у ослабленных пациентов с признаками иммунодефицита, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, пневмония может манифестировать неспецифическим симптомокомплексом, таким как кашель, отделение мокроты, “немотивированная” слабость или расстройства сознания при



отсутствии ознобов, лихорадки, локальных физических симптомов. В подобной клинической ситуации необходимо как можно чаще прибегать к рентгенографии органов грудной клетки [15, 22].

Дифференциальная диагностика ОБ также проводится с обострениями хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА). Примерно у 45% пациентов с острым кашлем длительностью более 2 нед на самом деле имеет место БА или ХОБЛ [2]. При наличии у пациента затяжного кашля (более 4 нед) имеет смысл дальнейшее обследование с целью исключения постназального затека, гастроэзофагеального рефлюкса и других причин хронического кашля [5].

### Лечение

Для предупреждения затяжного течения, хронизации и развития осложнений необходима адекватная терапия ОБ, основными направлениями которой являются подавление возбудителя респираторной инфекции (этиотропная терапия) и купирование симптомов заболевания.

### Этиотропная терапия

Поскольку все методы этиологической диагностики ОБ носят ретроспективный характер, при назначении терапии следует руководствоваться клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией.

Вирусы гриппа А и В относятся к наиболее актуальным возбудителям ОБ, требующим назначения противовирусной терапии. Однако противовирусные препараты целесообразно назначать, если с момента появления симптомов заболевания прошло не более 48 ч. В настоящее время в качестве средств этиотропной терапии гриппозной инфекции используют ингибиторы нейраминидазы (занамивир, осельтамивир). В лечении как гриппа, так и других ОРВИ также возможно использование отечественного препарата Ингавирин.

В целом ряде клинических исследований было продемонстрировано, что назначение системных антибиотиков при ОБ не влияет на течение заболевания и качество жизни пациентов, не сокращает сроки лечения и не снижает частоту бактериальных осложнений [27, 28].

Одно из последних исследований, в котором было подтверждено отсутствие преимуществ в назначении антибактериальной терапии при ОБ, было проведено в Испании. Взрослые пациенты с клиническими признаками ОБ и кашлем с отделением бесцветной мокроты были разделены на 3 группы: 136 пациентов принимали ибупрофен, 137 – амоксициллин/клавуланат и

143 – плацебо в течение 10 дней. Достоверных различий по продолжительности и интенсивности симптомов заболевания между группами не выявлено, однако у пациентов, принимавших антибиотик, отмечена достоверно более высокая частота побочных эффектов (12% против 5% в группе ибупрофена и 3% в группе плацебо;  $p < 0,01$ ) [29].

Нерациональное использование антибиотиков при острых респираторных инфекциях приводит к нарушению микробного биоценоза, способствует повышению частоты побочных реакций от терапии, увеличению стоимости лечения и возрастанию лекарственной устойчивости бактериальных возбудителей в популяции [16].

Острый бронхит является лидирующей причиной необоснованного назначения антибиотиков во многих странах мира. В США антибиотики назначают в среднем 71% пациентов с ОБ, в Испании – более чем 80% пациентов [30, 31].

Как показало исследование ПАТРИОТ (4952 пациента в возрасте 1–17 лет), вопрос неоправданно частого использования системных антибиотиков при респираторных инфекциях остается чрезвычайно актуальным для России. Антибактериальные препараты при неосложненных ОРВИ назначались в среднем 59,6% пациентов. В 8 из 18 городов, принимавших участие в исследовании, антибиотики назначали в 100% случаев. Доля пациентов с ОБ, получавших системные антибиотики (96%), практически соответствовала таковой при внебольничной пневмонии (97%), несмотря на очевидные различия в структуре возбудителей, течении и прогнозе заболеваний [32].

Таким образом, налицо существенный разрыв между теорией и практикой в отношении рационального применения антибиотиков при ОБ. Причиной такой ситуации служит ряд субъективных и объективных факторов: сходство клинических симптомов бактериальной и вирусной инфекции, недостаточное количество времени на осмотр пациента, недоступность быстрого полноценного лабораторного обследования, в том числе современных экспресс-методов этиологической диагностики инфекций и т.д. Определенное давление на врача могут оказывать сами пациенты или их родственники, часто напрямую требующие назначения антибактериальной терапии, исходя из своего предшествующего опыта [32].

Необходимо учитывать и тот факт, что, по некоторым данным, приблизительно 87% семей в РФ принимают антибиотики без рекомендаций терапевта, причем в большинстве случаев такое самолечение наблюдается при острой инфекции дыхательных путей и кашле [33].



**Так всегда ли неправы врачи, назначающие антибактериальную терапию пациентам с ОБ?** Научная дискуссия и исследовательская работа по этой теме еще продолжаются.

В метаанализе, включавшем 8 клинических исследований с участием 750 больных ОБ в возрасте от 8 до 65 лет и старше, было выявлено, что при назначении антибактериальной терапии в сравнении с плацебо уменьшение симптомов заболевания и возвращение к прежней активности и труду происходят быстрее, хотя у больных, получавших антибиотики, чаще регистрировались побочные эффекты (тошнота, головная боль, кожные высыпания, вагиниты) [34].

По данным метаанализа 9 клинических исследований, у больных, получавших антибактериальные препараты, отмечался менее продолжительный кашель, меньшее число дней с плохим самочувствием, но и достоверно большая частота побочных эффектов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [35].

Согласно данным I. Petersen et al., у больных ОБ старше 65 лет пневмония развивалась достоверно реже при назначении антибактериальных препаратов по поводу ОБ [36]. Повышенный риск осложнений у пациентов указанной возрастной группы позволяет рекомендовать использование у них антибактериальных препаратов при ОБ, особенно при наличии таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность, неврологические и психические расстройства, а также таких факторов, как терапия глюкокортикостероидами, стационарное лечение в течение последнего года [3, 22].

В то же время нельзя не учитывать результаты крупного многоцентрового европейского исследования, включавшего 2061 пациента с ОБ. Больные ОБ были разделены на подгруппы, у которых, по данным литературы, могли иметься преимущества от назначения антибиотиков: пациенты с жалобами на отделение гнойной мокроты, курильщики, больные с коморбидной патологией, пациенты с продолжительностью заболевания более 7 дней, пациенты с лихорадкой, пациенты с признаками поражения нижних дыхательных путей по данным объективного осмотра (без пневмонии). По итогам исследования не было выявлено подгрупп пациентов, у которых назначение антибиотика (амоксцициллина) существенно повлияло бы на течение ОБ.

Достоверные различия на фоне приема амоксициллина по сравнению с плацебо были получены только в отношении уменьшения симптомов со 2-го по 4-й день болезни у пациентов с коморбидной патологией (сердечно-сосудистые

заболевания, хронические респираторные заболевания, сахарный диабет и др.). У пациентов с жалобами на кашель с отделением гнойной мокроты на фоне использования амоксициллина отмечалось достоверное, но небольшое уменьшение продолжительности симптомов заболевания, хотя на прогрессирование и тяжесть симптоматики на 2–4-й день терапии прием амоксициллина не влиял [37].

Важно подчеркнуть и отсутствие преимуществ от лечения антибиотиками у пациентов с большей продолжительностью заболевания, объективными признаками инфекции нижних дыхательных путей по данным объективного осмотра и у курильщиков. Авторы пришли к выводу, что при лечении пациентов с ОБ следует использовать персонифицированный подход. Необходимо принимать взвешенное решение, соотнося не всегда существенную клиническую пользу с доказанным риском возникновения побочных эффектов и развития резистентности микроорганизмов от назначения антибиотиков [37].

Применение антибактериальных препаратов у больных ОБ оправданно при вероятной инфекции *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *B. pertussis*, а также при наличии клинических и лабораторных признаков бактериальной суперинфекции [5].

В то же время само по себе обнаружение бактериальных респираторных патогенов при культуральном исследовании мокроты даже в значимом титре не служит показанием к назначению антибактериальной терапии, хотя оно и является более обоснованным при их обнаружении [18].

Таким образом, назначение антибактериальной терапии больным ОБ можно рассматривать при наличии следующих признаков [3, 16, 38]:

- признаки инфекции *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *B. pertussis*;
- гнойная мокрота и фебрильная лихорадка ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) более 3 сут;
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных средств;
- преморбидная патология, предрасполагающая к развитию пневмонии (пороки и хронические заболевания дыхательной системы, сердечная недостаточность, сахарный диабет);
- сохранение симптомов заболевания (кашель с мокротой, лихорадка) до 10 дней от начала заболевания;
- курение табака;
- СРБ  $>10$  мг/л;
- пожилой и старческий возраст.

Подводя итоги, следует признать, что реальная практика лечения ОБ довольно часто предполагает назначение антибиотиков. При этом антибактериальные препараты при ОБ рекомен-



дуют применять только в отсутствие улучшения или при ухудшении состояния на фоне лечения без использования антибиотиков в течение 3–7 дней [3].

Что касается выбора антибактериального препарата для системного применения при ОБ, то по результатам сравнительных клинических исследований не выявлено различий в клинической эффективности (излечение + улучшение) между пенициллинами, цефалоспоридами и макролидами. Отсутствуют доказательства и в отношении преимуществ респираторных фторхинолонов при ОБ [39].

### Патогенетическая терапия

Повреждая реснитчатый эпителий, респираторные патогены в той или иной степени ухудшают естественный механизм очищения бронхов – мукоцилиарный клиренс. Иными словами, не бывает бронхита без нарушений свойств и транспорта бронхиальной слизи [22]. Для формирования мукостаза имеет значение и возрастной аспект. У детей младшего возраста к развитию мукостаза предрасполагают гиперплазия железистой ткани, продукция более вязкого секрета, низкая цилиарная активность клеток мерцательного эпителия, несовершенство кашлевого рефлекса [40, 41].

Для улучшения дренажной функции бронхов и выведения мокроты применяются мукоактивные лекарственные препараты. Это гетерогенный класс лекарственных средств с различными механизмами действия. Выбор того или иного препарата определяется характером заболевания, выраженностью кашля, характером и количеством мокроты, наличием сопутствующих заболеваний [5, 10].

В Кокрановском обзоре (29 исследований; 3799 взрослых пациентов и 1036 детей) по использованию безрецептурных средств у детей и взрослых с острыми респираторными инфекциями эффективность по сравнению с плацебо была доказана только для муколитиков [42].

На базе Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова в течение 3 лет проводилось сравнительное исследование безопасности и эффективности некоторых отхаркивающих и муколитических препаратов у детей разных возрастных групп с острыми и хроническими респираторными заболеваниями. Всего в исследование вошло 259 детей в возрасте от нескольких дней жизни до 15 лет. Из них 92 ребенка получали ацетилцистеин, 117 детей – амброксол, 50 пациентов составили группу сравнения (из них 30 больным был назначен бромгексин,

20 – мукалтин); длительность терапии составила 5–15 дней. По результатам исследования было установлено, что наилучший клинический эффект у детей с ОБ был получен при использовании N-ацетилцистеина. При приеме бромгексина и амброксола также отмечался выраженный муколитический эффект, но в более поздние сроки от начала лечения. Интересно, что у больных БА с ОБ, осложненным бактериальной инфекцией, применение N-ацетилцистеина способствовало скорейшему разрешению заболевания во всех случаях. Усиления бронхообструктивного синдрома на фоне приема препарата у детей с БА не отмечалось [43].

N-ацетилцистеин является одним из наиболее широко используемых муколитиков, опыт применения которого в медицине насчитывает уже более 50 лет. Оригинальным препаратом N-ацетилцистеина, с использованием которого проводились все международные исследования, является Флуимуцил (Zambon S.p.A., Италия).

В молекуле N-ацетилцистеина содержатся свободные сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов, что приводит к деполимеризации макромолекул мукопротеидов и, соответственно, к снижению вязкости и уменьшению адгезии слизи. Кроме того, N-ацетилцистеин стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками и усиливает двигательную активность ресничек дыхательного эпителия. Таким образом, препарат напрямую изменяет реологические свойства мокроты и улучшает мукоцилиарный клиренс [16, 44].

Описано также антиоксидантное и противовоспалительное действие N-ацетилцистеина.

Оксидативный стресс вносит существенный вклад в повреждение дыхательной системы, приводит к изменениям локального иммунного ответа и повышает риск суперинфекции. Прямое антиоксидантное действие молекулы ацетилцистеина объясняется тем, что реактивные SH-группы связываются со свободными радикалами и таким образом нейтрализуют их, а не прямое – его способностью влиять на синтез глутатиона [40].

Противовоспалительное действие N-ацетилцистеина связано с его возможностью усиливать защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления, свойственного воспалительной реакции, снижать концентрацию лизоцима и лактоферрина, уменьшать активацию нейтрофилов и макрофагов, влиять на экспрессию циклооксигеназы-2 и оксида азота [19, 40].

Существенное значение для эффективности терапии у лиц с респираторной инфекцией име-



ет ингибирующее действие N-ацетилцистеина на бактериальные биопленки – трехмерные структуры, состоящие из агрегатов клеток микроорганизмов и выделяемого ими экстрацеллюлярного матрикса, прикрепленных к органическим или неорганическим поверхностям [16, 45].

Применение ацетилцистеина при ОБ способствует сокращению длительности кашля, снижению интенсивности воспалительной реакции и уменьшению продолжительности заболевания [40].

В исследовании Э.Э. Локшиной, включавшем 60 детей в возрасте от 2 до 10 лет с острой респираторной инфекцией и жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, 55% из которых составляли больные ОБ, использование N-ацетилцистеина способствовало более быстрому достижению продуктивного кашля с улучшением дренажной функции бронхов, более быстрому купированию симптомов интоксикации, уменьшению продолжительности кашля, сокращению сроков госпитализации [46].

По данным обзора Кокрановского сообщества (34 исследования; n = 2064) по использованию муколитиков (ацетилцистеин и карбоцистеин) при острых респираторных инфекциях у детей в возрасте до 13 лет доказана безопасность их применения. Было четко установлено, что препараты эффективны и имеют высокий профиль безопасности для детей старше 2 лет. Необходимо отметить, что в клинических исследованиях не было зафиксировано ни одного случая так называемого синдрома “заболачивания” легких и ни одного случая возникновения бронхоспазма, чего иногда опасаются практикующие педиатры [47].

Применение ингаляционных бронхолитиков в стартовом лечении неосложненного ОБ нецелесообразно [5]. Показанием к их применению служит наличие бронхообструктивного синдрома; как правило, используют короткодействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол), в зависимости от тяжести состояния добавляют ингаляции суспензии будесонида через небулайзер [10].

### **Роль препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ в лечении ОБ**

При отсутствии прямых показаний к назначению системных антибиотиков у пациентов с ОБ разумным компромиссом может быть топическое (ингаляционное) применение антибактериальных средств. Ингаляционный путь введения обеспечивает быструю доставку препарата непосредственно в очаг инфекции и быстрый терапевтический эффект, а также уменьшение риска развития нежелательных явлений от терапии.

Препаратом выбора для лечения ОБ является комбинированный препарат Флуимуцил-антибиотик ИТ, выпускаемый в форме лиофилизата для приготовления раствора для ингаляций, инстилляций, промывания полостей и внутримышечного введения, состоящий из антибиотика широкого спектра действия тиамфеникола глицината и N-ацетилцистеина. *Флуимуцил-антибиотик ИТ – уникальное лекарственное средство, обладающее одновременно антибактериальной, муколитической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью.*

Тиамфеникол является синтетическим производным природного производного хлорамфеникола (левомецетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безопасности.

Тиамфеникол активен в отношении основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций – *S. pneumoniae*, внутриклеточных возбудителей (*Legionella*, *Chlamydothilla*, *Mycoplasma*), штаммов *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [16]. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат по своей антимикробной активности в отношении основных возбудителей респираторных инфекций, включая атипичные микроорганизмы (*C. pneumoniae*), сопоставим с наиболее часто используемыми системными антибиотиками (амоксциллин/клавуланат, кларитромицин, азитромицин) [48, 49]. В более позднем исследовании J. Raymond et al. также была подтверждена антимикробная активность тиамфеникола в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [50].

Клиническая эффективность тиамфеникола глицината ацетилцистеината была доказана в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с респираторными инфекциями. На фоне ингаляционного введения препарата отмечалось уменьшение частоты и тяжести кашля, облегчение экспекторации. Исследователи оценили эффект препарата как “хороший” или “очень хороший” у 90% участников [51].

В исследовании A. Macchi et al. 102 пациентам с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями был назначен тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат в 1-й день в виде внутримышечных инъекций с дальнейшим переходом на ингаляционное введение (2–10-й день исследования). При микробиологическом исследовании у этих пациентов были выделены *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. У 24 па-





циентов при электронной микроскопии *in vivo* были выявлены бактериальные биопленки, но несмотря на это, у 87% из них на фоне терапии отмечалось клиническое и бактериологическое выздоровление. Отсутствие клинического эффекта (персистенция симптомов на 15-й день от начала терапии) и отсутствие эрадикации возбудителя было зафиксировано только у 3 больных с высеянным *S. aureus*, несмотря на чувствительность возбудителя к препарату *in vitro* [52].

На клинической базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) было проведено открытое проспективное исследование, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеина (Флуимуцил-антибиотик ИТ) при ОБ у детей от 3 до 14 лет ( $n = 55$ ). Пациентов включали в исследование на 5–7-й день болезни при отсутствии эффекта от проводимой симптоматической терапии. Было сформировано 2 группы: основная ( $n = 34$ ), в которой пациенты в качестве стартовой терапии получали тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат ингаляционно через небулайзер в дозе 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, и контрольная ( $n = 21$ ), пациенты которой в качестве стартовой антибактериальной терапии получали системный антибактериальный препарат из группы макролидов и N-ацетилцистеин перорально.

На фоне проводимой терапии купирование симптомов заболевания отмечалось в обеих группах, но в основной группе (получавшей тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат) имели место более быстрые разрешение симптоматики, нормализация температуры тела и уменьшение интоксикационного синдрома (на 5-й день болезни). Уже к 5-му дню лечения у большинства детей (84%) основной группы наблюдалось изменение характера кашля – уменьшение его частоты и улучшение отхождения мокроты ( $1,42 \pm 0,19$  балла в основной группе и  $1,85 \pm 0,16$  балла в группе сравнения;  $p < 0,05$ ). На 8–10-й день наблюдения положительная динамика сохранялась. Результаты балльной оценки хрипов свидетельствовали о значительном (на 51,3%) улучшении состояния у пациентов, получавших Флуимуцил-антибиотик ИТ, по сравнению с группой контроля (на 35,1%;  $p < 0,05$ ). В ходе исследования у пациентов, получавших тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, не было зафиксировано каких-либо неблагоприятных побочных эффектов лечения, в том числе у детей с бронхообструктивным синдромом.

На основании полученных результатов исследователи пришли к заключению о том, что

использование с помощью ингаляционной доставки препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ в лечении детей с ОБ позволяет быстрее добиться клинического улучшения, сократить сроки лечения больных и снизить частоту назначения системной антибактериальной терапии [53].

Флуимуцил-антибиотик ИТ для ингаляций используют следующим образом: во флакон с лиофилизатом вводят 4 мл раствора для инъекций. Детям вне зависимости от возраста назначают 125 мг (1 мл) препарата 1–2 раза в сутки, взрослым – 250 мг (2 мл) 1–2 раза в сутки. Остаток во флаконе можно оставить для следующего применения (хранить в холодильнике не более 24 ч). Оптимальный курс лечения препаратом Флуимуцил-антибиотик ИТ составляет 7–10 дней.

### Заключение

Таким образом, в лечении ОБ наиболее сложным и дискуссионным остается вопрос о необходимости антибактериальной терапии. Существующий разрыв между рекомендациями экспертов и реальной клинической практикой наглядно иллюстрируют и противоречивые результаты ряда исследований по этой проблеме.

При выборе оптимального решения о применении антибиотиков при ОБ необходимы исключение альтернативных диагнозов (в первую очередь пневмонии), тщательный анализ клинической картины заболевания, оценка факторов риска затяжного течения и осложнений ОБ, а также риска развития побочных эффектов терапии.

*Достойной альтернативой применению системных антибиотиков в лечении ОБ может служить ингаляционное использование препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ, сочетающего в себе этиотропное и патогенетическое направления терапии.* При выборе между системным антибиотиком и Флуимуцилом-антибиотиком ИТ следует учитывать высокий профиль безопасности и отсутствие системных эффектов у последнего.

### Список литературы

1. Купаев В.И., Щелкунова Л.А., Гущина Ю.М., Киргизова О.А., Каштанова Н.В. Мукоактивная терапия острого бронхита: что лучше назначить в реальной клинической практике? Доктор.Ру 2017; 5(134): 47–50.
2. Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd. Clinical practice. Acute bronchitis. N Engl J Med 2006; 355(20): 2125–2130.
3. Дворецкий Л.И. Пожилой больной острым и хроническим бронхитом: ключевые вопросы антибактериальной терапии. Фарматека 2016; 6(299): 39–45.
4. Миронов М.Б., Зайцев А.А., Синопальников А.И. Диагностика и лечение острого бронхита. Лечащий врач 2007; 8: 28–32.
5. Зайцев А.А. Острый бронхит: диагностика и лечение. Терапия 2017; 1(11): 3–35.



6. Лещенко И.В. Острый бронхит: современные проблемы диагностики и лечения. Медицинский совет 2013; 3: 25–28.
7. Денисевич И.О., Кальченко К.О., Безлер Ж.А. Влияние преморбидного фона на клинико-гематологические особенности течения и риск развития остро обструктивного бронхита у детей раннего возраста. International scientific and practical conference “World science” 2015; 2(3): 27–31.
8. Колосова Н.Г. Бронхиты у детей: этиология, диагностика, осложнения и лечение. Поликлиника 2016; 4: 40–43.
9. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Verheij T.J.; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26(6): 1138–1180.
10. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике и комплексной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей. Фарматека 2014; 3: 30–37.
11. Worall G. Acute bronchitis. Can Fam Physician 2008; 54(2): 238–239.
12. Хадисова М.К., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* и герпесвирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями. Альманах клинической медицины 2017; 45(1): 8–13.
13. Якимова С.С. Острый бронхит в амбулаторной практике: особенности терапии. Медицинский совет 2012; 2: 32–35.
14. Gonzales R., Sande M.A. Uncomplicated acute bronchitis. Ann Intern Med 2000; 133(12): 981–991.
15. Синопальников А.И. Острый бронхит у взрослых. Практическая пульмонология 2005; 3: 15–20.
16. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. Русский медицинский журнал 2017; 25(5): 319–321.
17. Macfarlane J., Holmes W., Gard P., Macfarlane R., Rose D., Weston V., Leinonen M., Saikku P., Myint S. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. Thorax 2001; 56(2): 109–114.
18. Park J.Y., Park S., Lee S.H., Lee M.G., Park Y.B., Oh K.C., Lee J.M., Kim D.I., Seo K.H., Shin K.C., Yoo K.H., Ko Y., Jang S.H., Jung K.S., Hwang Y.I. Microorganisms causing community-acquired acute bronchitis: the role of bacterial infection. PLoS One 2016; 11(10): e0165553.
19. Карпищенко С.А., Алексеев С.И., Колесникова О.М. Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии. Consilium Medicum 2017; 19(3): 44–49.
20. Юрнев Г.Л., Юрнева-Тхоржевская Т.В. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия. Практическая пульмонология 2014; 1: 22–28.
21. Шостак Н.А., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Муколитическая терапия при заболеваниях дыхательных путей: исследования продолжаются. Медицинский совет 2013; 11: 88–92.
22. Костюкевич О.И. На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта. Русский медицинский журнал 2016; 24(16): 1088–1093.
23. Park S., Oh K.C., Kim K.S., Song K.T., Yoo K.H., Shim Y.S., Lee Y.J., Lee M.G., Yun J.U., Kim H.S., Kim Y.H., Lee W.J., Kim D.I., Cha H.G., Lee J.M., Seo J.S., Jung K.S. Role of atypical pathogens and the antibiotic prescription pattern in acute bronchitis: a multicenter study in Korea. J Korean Med Sci 2015; 30(10): 1446–1452.
24. Иванникова А.С., Почивалов А.В., Балакирева Е.А., Мошурова Л.В., Черницына О.А., Черникова О.А., Иващенко О.В. Клинические особенности течения острых воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне дисплазии соединительной ткани. Прикладные информационные аспекты медицины 2016; 19(4): 175–179.
25. Stocks N., McElroy H., Sayer G.P., Duszynski K. Acute bronchitis in Australian general practice. A prescription too far? Aust Fam Physician 2004; 33(1–2): 91–93.
26. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2003; 138(2): 109–118.
27. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. Am J Med 1999; 107(1): 62–67.
28. Huang N., Morlock L., Lee C.H., Chen L.S., Chou Y.J. Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health-professional parents. Pediatrics 2005; 116(4): 826–832.
29. Llor C., Moragas A., Bayona C., Morros R., Pera H., Plana-Ripoll O., Cots J.M., Miravittles M. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomized placebo controlled trial. BMJ 2013; 347: f5762.
30. Barnett M.L., Linder J.A. Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996–2010. JAMA 2014; 311(19): 2020–2022.
31. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA 1997; 278(11): 901–904.
32. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б., Мальцев С.В., Спичак Т.В., Сероклинов В.Н., Чиркова О.А., Климова Н.В., Шуматова Т.А., Батищева Г.А., Хохлова С.П., Крюкова Л.А., Манеров Ф.К., Каганова Т.И., Павлинова Е.Б., Косенко И.М., Кондюрина Е.Г., Черная Н.Л., Захаренков И.А. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия 2016; 25(2): 20–27.
33. Stratchounski L.S., Andreeva I.V., Ratchina S.A., Galkin D.V., Petrotchenkova N.A., Demin A.A., Kuzin V.B., Kusnetsova S.T., Likhatcheva R.Y., Nedogoda S.V., Ortenberg E.A., Belikov A.S., Toropova I.A. The inventory antibiotics in Russian home medicine cabinets. Clin Infect Dis 2003; 37(4): 498–505.
34. Chandran R. Should we prescribe antibiotics for acute bronchitis? Am Fam Physician 2001; 64(1): 135–138.
35. Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R., McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000245.
36. Petersen I., Johnson A.M., Islam A., Duckworth G., Livermore D.M., Hayward A.C. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. BMJ 2007; 335(7627): 982.
37. Moore M., Stuart B., Coenen S., Butler C., Goossens H., Verheij T.J., Little P.; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower respiratory tract infection in primary care: subgroup analysis of potential high-risk groups. Br J Gen Pract 2014; 64(619): e75–e80.
38. Worrall G., Kettle A., Graham W., Hutchinson J. Postdated versus usual delayed antibiotic prescriptions in primary care: reduction in antibiotic use for acute respiratory infections? Can Fam Physician 2010; 56(10): 1032–1036.
39. Anish E.J. Lower respiratory tract infections in adult outpatients. Clin Fam Pract 2004; 6(1): 75–99.
40. Симонова О.И. Муколитики для детей при ОРИ: от теории к практике. Фарматека 2017; 4(337): 16–23.
41. Сорока Н.Д., Смирнова Н.Н., Михайлова О.В., Печиборщ А.З. Тиафеникола глицилат ацетилцистеинат (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) и его место в лечении заболеваний органов дыхания в детском возрасте. Практика педиатра 2017; 3: 42–47.
42. Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in com-



- munity settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD001831.
43. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2012; 1: 72–76.
  44. Батагов С.Я. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых. *Лечащий врач* 2014; 10: 68–72.
  45. Ушкалова Е. N-ацетилцистеин в лечении инфекций, связанных с образованием биопленок. *Врач* 2013; 11: 33–36.
  46. Локшина Э.Э. Выбор стартовой муколитической терапии для детей с острыми респираторными инфекциями. *Русский медицинский журнал* 2015; 23(22): 1318–1320.
  47. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD003124.
  48. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C., Mombelli B., Tocalli L., Gismondo M.R. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other antimicrobials against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung* 2001; 51(4): 315–324.
  49. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against *Chlamydia pneumoniae*. *Arzneimittelforschung* 2001; 51(3): 264–267.
  50. Raymond J., Boutros N., Bergeret M. Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections. *Med Trop (Mars)* 2004; 64(1): 33–38.
  51. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother* 2002; 14(3): 279–284.
  52. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J Chemother* 2006; 18(5): 507–513.
  53. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *Русский медицинский журнал* 2016; 24(6): 386–390.

## ***Etiotropic Therapy of Acute Bronchitis: the Discussion Continues***

**N.V. Trushenko and A.S. Belevskiy**

In most cases acute bronchitis is caused by viruses and is characterized by rapid resolution of clinical symptoms even in the absence of etiotropic therapy. A number of clinical studies showed that systemic antibiotics did not improve the course of the disease and quality of life, did not shorten the duration of treatment and did not reduce the frequency of bacterial complications. However in real clinical practice most patients with acute bronchitis receive antibacterial therapy. The article provides basic information on etiology, pathogenesis and differential diagnosis of acute bronchitis. Etiotropic therapy of the disease is discussed in details.

**Key words:** acute bronchitis, differential diagnosis, treatment, etiotropic therapy, acetylcysteine.