

Д.Г.Солдатов, С.Н.Авдеев, И.А.Кусакина

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Среди важнейших актуальных вопросов пульмонологии одну из первых позиций занимает исследование роста заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы (БА). Несмотря на разработку новых селективных и высокоочищенных лекарственных препаратов, фундаментальные исследования тонких механизмов бронхоспастической реакции, образование больных и врачей, создание специальных программ ВОЗ, до настоящего времени не удается взять под контроль заболеваемость БА. К концу уходящего столетия распространенность БА превысила 5% от общей популяции, а в отдельных странах (Австралия, Новая Зеландия) достигла уровня 6—8% и более. Можно утверждать, что устойчивая тенденция к росту заболеваемости БА является важнейшей проблемой здравоохранения развитых стран.

Оценивая причины наблюдаемого роста, многие исследователи указывают на более высокую выявляемость заболевания, обусловленную совершенствованием диагностических возможностей, а также на глобальный рост популяции atopических больных, связывая его с генетической передачей аллергической предрасположенности от родителей к потомству. Однако все более укрепляется мнение о социальном компоненте болезни, обусловленном загрязнением окружающей среды и урбанизационной деятельностью человека. Яркой иллюстрацией этой концепции являются эпидемические вспышки БА, зарегистрированные в XX столетии в наиболее крупных индустриальных странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии, Африки. Сведения о них, встречающиеся в медицинской и популярной литературе, не всегда систематизированы и исчерпывающи. Нам удалось найти описание 22 подобных вспышек, из них 15 отмечены в последние десятилетия. Исследование причинных факторов наблюдавшихся эпидемий позволяет однозначно утверждать, что этиологическими агентами выступали технологические продукты промышленной и сельскохозяйственной деятельности человека. Ретроспективный анализ позволяет четко выделить два основных патофизиологических механизма: с одной стороны, неспецифическое раздражение дыха-

тельных путей низкомолекулярными газообразными или аэрозольными поллютантами (окислы азота, серы, озон) в дозе, намного превосходящей ПДК, что вызвало крупные вспышки БА на фоне смога в США (1948 г. — Донора, штат Пенсильвания; 1955—1956 гг. — Лос Анжелес; 1962 г. — Нью-Йорк), Японии (1954 г. — “Токио-Йокогамская астма”), Великобритании (1952 г. — Лондон), Канаде (штат Онтарио — 1974, 1976—1978 гг.); с другой — массовая сенсibilизация промышленными или сельскохозяйственными аэроаллергенами, выброшенными в больших количествах в атмосферу в ходе производственных работ на фоне благоприятствовавших метеоусловий.

Согласно Рекомендательному документу ВОЗ и Национального Института здоровья США “Бронхиальная астма. Глобальная стратегия”, загрязнение воздуха определяется как аккумуляция раздражающих веществ в атмосфере до уровня, способного оказывать повреждающее действие на человека, животных или растения. К аэрополлютантам относятся irritants как вне-, так и внутри помещений.

Среди внешних поллютантов выделяют два основных типа загрязнения воздуха: индустриальный смог (комплекс частиц двуокиси серы) и фотохимический смог (озон и окислы азота), причем они могут присутствовать одновременно в данном месте. Уровни аэрополлютантов в атмосфере зависят от состояния погоды и локальных географических условий.

Воздействие аэрополлютантов на состояние органов дыхания многокомпонентно и определяется во многом их свойствами. Ученые полагают, что важнейшими патофизиологическими механизмами формирования и обострения бронхиальной астмы на фоне выраженных атмосферных загрязнений являются:

1. Прямой раздражающий эффект, обуславливающий клинику острого бронхоспазма. В литературе это заболевание описано в 1986 г. S.Brooks под названием синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей, или синдрома раздражения дыхательных путей. В отличие от классической астмы это заболевание характеризуется отсутствием периода сенсibilизации (возникновение острой астмы в

течение первых суток экспозиции ингаляционного ирританта), иммунологических механизмов формирования бронхоспазма и обратимостью заболевания (возможность полного излечения, средняя продолжительность заболевания — 3 года),

2. Индукция неспецифической и специфической гиперреактивности бронхов, возможным механизмом которой является воспаление слизистой,
3. Прямой токсический эффект. Оксиданты, в особенности озон, могут вызывать токсическое повреждение эпителия и его выраженные воспалительные изменения. Этот токсический эффект может быть причиной возникновения или усугубления уже существующей астмы,

4. Изменение иммунной реактивности дыхательных путей и усиление IgE-ответа на причинный аллерген.

Важнейшим аэрополлютантом является диоксид серы (сернистый газ, SO_2), источниками которого в атмосфере являются двигатели внутреннего сгорания автомобилей, тепловозов, силовые генераторы, нефтеперерабатывающие заводы, целлюлозно-бумажные предприятия, тепловые электростанции и бытовые печи. Благодаря высокой растворимости в воде, сернистый газ присутствует в атмосфере в виде аэрозоля серной кислоты (H_2SO_4) и твердых частиц, в составе которых он конгломерирован с веществами органической и неорганической природы. Большие концентрации твердых частиц в атмосфере могут приводить к образованию так называемого “черного смога”.

Патологический эффект диоксида серы связан, по мнению большинства исследователей, с прямым повреждающим действием серной кислоты и бисульфатов, образующихся при контакте сернистого газа с водными парами дыхательных путей, усугубляющимся активацией процессов свободнорадикального окисления; другими возможными механизмами являются раздражение парасимпатических нервных окончаний и развитие рефлекторного бронхоспазма, вовлечение в воспалительную реакцию нейрокинов, в частности субстанции Р. Повреждающее действие SO_2 и его производных на слизистую дыхательных путей подтверждается морфологическими находками: десквамацией эпителия, наличием слизистых пробок и воспалительных клеточных инфильтратов. В литературе содержатся единичные ссылки на исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у лиц, подвергшихся ингаляции SO_2 . Уже через 20 мин после экспозиции отмечено дозозависимое увеличение в БАЛ числа прежде всего альвеолярных макрофагов, а также лимфоцитов и тучных клеток. Внутри этих воспалительных клеток описано появление SO_2 , достигающее максимума через 8—12 часов и исчезающее через 72 часа после ингаляции. Возможно, что внутриклеточное накопление сернистого газа и его производных способно приводить к функциональным нарушениям клеточной популяции.

На протяжении последнего столетия человечество явилось свидетелем нескольких эпидемических вспышек бронхиальной астмы в промышленных центрах Европы и США, совпавших с эпизодами “черного смога”.

Наиболее значимыми среди них были: вспышка астмы в долине Меуз в Бельгии (декабрь 1930 г.), продолжавшаяся в течение 5 дней и приведшая к развитию острого заболевания среди нескольких сотен человек и смерти 60 пациентов; эпидемия в г. Донора (штат Пенсильвания, США, октябрь 1948 г.), повлекшая за собой острую астму у 1000 ранее здоровых лиц и смерть 18 больных; “лондонская” вспышка 1952 г., продолжавшаяся около 2 недель и приведшая к смерти более 4000 человек. Аналогичные вспышки заболевания отмечены в Японии: вблизи военной базы США в Йокогаме, 1964 г., Йокаши, 1960 г. и США (Нью-Йорк, 1966 г.). В каждом из описанных эпизодов концентрации SO_2 и его производных в атмосфере значительно превышали допустимые нормы и достигали, например, в Лондоне: SO_2 — 1,4 р.р.т., серной кислоты — 4,5 мг/м³; а в Нью-Йорке: SO_2 — 0,6 р.р.т.. В каждом из наблюдений вспышки заболевания развивались на фоне холодной и безветренной погоды, преимущественно в осенне-зимний период.

Другой важнейшей группой аэрополлютантов является фотохимический смог, включающий в себя двуокись азота и озон.

Оксиды азота образуются при высокотемпературном сгорании веществ органической природы, применяемом на химических заводах, на предприятиях, использующих технологии ферментации, в некоторых сельскохозяйственных производствах. NO_2 — газ, плохо растворимый в воде, однако способный при контакте с влагой дыхательных путей образовывать азотную и азотистую кислоты. Двуокись азота во время фотохимических реакций способна взаимодействовать с другими аэрополлютантами, такими как озон и гидрокарбонаты. В отличие от сернистого газа NO_2 способен достигать периферических дыхательных путей, за исключением альвеол. Проведенные на добровольцах денситометрические исследования продемонстрировали, что 80—90% NO_2 депонируется в терминальных бронхиолах.

Основной патофизиологический механизм действия диоксида азота в дыхательных путях связывают с усилением свободнорадикальных процессов и вовлечением клеточных мембран в процесс перекисного окисления липидов. Более интенсивно эти реакции происходят при контакте NO_2 с фосфолипидными компонентами клеточных мембран и сурфактанта, в особенности с лецитином. По-видимому, эти изменения приводят к выраженному нарушению проницаемости альвеоло-капиллярных мембран.

Легочное воспаление, вызываемое ингаляциями NO_2 , описано в ряде морфологических исследований на моделях животных и человека. R. Jorres *et al.* впервые показали изменения в биоптатах слизистой и БАЛ после экспозиции 1 р.р.т. NO_2 в течение 3 часов. У здоровых лиц, подвергшихся ингаляции, не было выявлено существенных изменений; вместе с тем в группе больных с бронхиальной астмой отмечено изменение содержания простагландинов.

Исследования, проведенные в Чаттануга (штат Теннесси, США), продемонстрировали, что распространенность

респираторных заболеваний среди населения этого региона, подверженного ингаляциям высоких доз диоксида азота, на 19% выше, чем в общей популяции. После проведения санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на уменьшение содержания NO₂ в атмосфере, аналогичное исследование было повторено через 5 лет. Было показано, что снижение концентрации этого аэрополлютанта сопровождалось достоверным уменьшением распространенности легочных заболеваний.

Kagamimori et al. подтвердили высокую корреляцию между респираторными синдромами и экспозицией достаточно низких уровней диоксидов азота и серы у жителей Авара-мачи (Япония).

Другое исследование, проведенное среди калифорнийских студентов (Лос-Анжелес, США) в начале 70-х годов, также подтвердило взаимосвязь между наличием респираторных симптомов (фарингит, бронхит, тонзиллит) и высокими концентрациями диоксидов азота и серы. Выраженность этих респираторных симптомов в неблагоприятные по атмосферным загрязнениям дни была выше на 17%.

В 1785 г. голландский химик Ван Марум открыл неизвестный газ, выделявшийся из воздуха при электрических разрядах. В 1840 г. швейцарский ученый Шейнбейн доказал, что при электролизе воды образуется новый газ, который он назвал озоном (греч. — пахнущий) в связи с характерным запахом свежести. Дальнейшие исследования свойств озона связаны с именами Андрюса Мариньяка, Дилярива, Фрелиса и Беккереля, доказавшими возможность образования озона из кислорода.

Озон образуется на высоте 20—30 км от поверхности Земли под влиянием ультрафиолетового облучения и солнечной радиации. Вторжение озона в тропосферу происходит в результате перемещения воздушных слоев, наиболее выраженное весной. В тропосфере образованию озона способствуют терпины и изопрены, выделяемые деревьями, а также метан, являющийся продуктом естественного биогенного разложения органических веществ. Эффективными вкладчиками в образование озона являются также продукты антропогенной деятельности, к которым относятся олефиновые углеводы, формальдегид и окиси азота.

Зарегистрированы сезонные и суточные колебания концентрации озона в тропосфере. Наибольшие концентрации отмечают весной, в результате усиленного обмена воздушных слоев и поступления озона из стратосферы. Суточные колебания озона определяются соотношением между фотохимическим синтезом озона и поглощением его окисями азота и этиленом. Наиболее высокая концентрация отмечается в полдень, на высоте солнечной активности, наименьшая — в вечернее время. Возможно накопление озона в отдельных регионах. Наиболее высокие уровни озона зарегистрированы в городах с влажным жарким климатом (Калифорния, Лос-Анжелес).

Многочисленными исследованиями установлено, что при ингаляции озона происходит зависимое от дозы снижение минутной вентиляции легких, дыхательного объема, проходимости дыхательных путей, максимального

транспульмонального давления и повышение сопротивления дыхательных путей. Минимальная концентрация озона, вызывающая такие изменения, составила 0,08 р.р.т. Ряд исследователей убедительно продемонстрировали увеличение неспецифической гиперреактивности бронхов после ингаляции озона. Тесты, включавшие 6,6-часовые экспозиции 80, 100 и 120 р.р.б. озона показали соответственно 56, 89 и 121% увеличение неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) к холинергическим медиаторам.

Механизм действия озона на органы дыхания большинство ученых склонно связывать со стимуляцией образования продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, под влиянием которых повышается чувствительность ирритантных рецепторов. При участии аксонили спинальных рецепторов тормозится действие дыхательной мускулатуры, что ведет к частичному подавлению вдоха. Под влиянием повышенного уровня простагландинов, эйкозаноидов и высвобождения гистамина из тучных клеток возрастает НГРБ, сопровождающаяся снижением бронхиальной проходимости.

Kurata et al. продемонстрировали неблагоприятные эффекты избыточного содержания озона в атмосфере на течение бронхиальной астмы у 45 пациентов-жителей Лос-Анжелеса.

Вторым важнейшим патофизиологическим механизмом формирования эпидемических вспышек БА явился аллергический бронхоспазм, регистрируемый одновременно в значительной части популяций отдельных регионов и связанный с техногенным выбросом в атмосферу сверхвысоких доз пневмоаллергенов. Среди упомянутых вспышек наиболее крупными являются:

1928 г.	Германия	30 заболевших
1928 г.	Тоledo (США)	85
1952 г.	Йоханнесбург (ЮАР)	200
1952 г.	Бауру (Бразилия)	150, 9 смертей
1962 г.	Марсель (Франция)	402
1964 г.	Оуринос (Бразилия)	100
1965—1967 гг.	Новый Орлеан (США)	1200
1981—1987 гг.	Барселона (Испания)	1155, 15 смертей
1983 г.	Бирмингем (Великобритания)	106 заболевших

Наибольшее количество эпидемических вспышек БА отмечено в странах с теплым климатом и высоким уровнем сельскохозяйственного производства. Анализ этиологических факторов выявил, что сенсibilизирующим агентом в большинстве случаев являлась пыльца злаковых и соевых растений, наиболее часто клешевины обыкновенной.

Клешевина обыкновенная (*Ricinus communis*) принадлежит к семейству молочайных (*Euphorbiaceae*) и является однолетним однодомным травянистым растением, культивируемым как лекарственная и масличная техническая культура. Родиной клешевины является тропическая Африка, однако выращивают ее во многих странах с теплым климатом. У *Ricinus communis* используют семена, из которых получают касторовое масло.

Любопытно, что первая описанная эпидемическая вспышка БА, произошедшая в 1928 г. в американском гор. Толедо (штат Огайо), связана именно с массовой сенсibilизацией аллергенами клещевины. *Figley* и *Elrod* сообщили о 85 случаях острой БА в радиусе 1 мили от фабрики в восточной части города, производившей касторовое и льняное масла. Разносимая ветром пыль от завода содержала частицы касторовых семян. Выполненные скарификационные тесты с экстрактом пыли касторовых семян оказались у данных 85 пациентов резко положительными, что позволило заподозрить причинный фактор наблюдаемой вспышки. Последовавшее за этим предписание городских властей о запрещении переработки на заводе клещевины положило конец данной эпидемии.

По меньшей мере еще 5 крупных эпидемических вспышек в различных странах были связаны с аллергенами *Ricinus communis*: в Германии в 1932 г. (30 заболевших), в гор. Бауру (штат Сао Паоло, Бразилия) в 1952 г. — 150 заболевших и 9 смертельных случаев, в провинции Трансвааль (ЮАР) в 1952 г. — 200 заболевших, в Марселе (Франция) в 1962 г. — 402 заболевших и в гор. Оуринос (штат Сао Паоло, Бразилия) в 1964 г. — 100 заболевших. Все они были так или иначе связаны с переработкой касторовых семян на фабриках.

Так, БА в Южной Африке в 1952 г. была крайне редким заболеванием и описанная эпидемия в провинции Трансвааль до настоящего времени единственная, известная на этом материке. Около 200 ранее здоровых людей внезапно заболели БА за относительно короткий промежуток времени (июнь — 24, июль — август — 85, сентябрь — октябрь — 8, ноябрь — декабрь — 80). Все заболевшие были либо служащими местного завода по производству касторового масла, либо жителями близлежащих районов. Причиной возникновения в столь короткий срок массовой заболеваемости БА послужило во всех случаях вдыхание мелкой, сухой, лишенной жира, высокоаллергенной пыли, образующейся при переработке касторовых семян. *D. Ordman* удалось выделить из семян *Ricinus communis* токсический токсальбуминаринин, который имеет высокоаллергенную протеиновую субстанцию. Подтвердить причинную роль клещевины в возникновении эпидемической вспышки удалось окончательно на основании данных анамнеза (совпадение периодов наибольшей заболеваемости БА и экстракции касторовых семян на заводе) и положительных скарификационных тестов с аллергеном.

Другим мощным сенсibilизирующим агентом, послужившим причиной крупнейших эпидемических вспышек в 1981—1987 гг. в Барселоне и 1987—1988 г.г. в Картагене (Испания), являются аллергены соевых бобов. Соя (*Gycina hispida*) представляет собой однолетнее растение семейства бобовых. Культивируется как масличное и зернобобовое растение, используется в пищевой промышленности и техническом производстве для изготовления растительного казеина. *S.M. Anto et al.* было показано, что соя имеет в своем составе три аллергена: канпестерол, стигмастерол и

бета-ситостерол. Наиболее часто соевые бобы транспортируются морским путем, поэтому неслучайно возникновение упомянутых эпидемических вспышек в крупных морских городах. При вспышке в г. Картагена было зарегистрировано 36 случаев впервые возникшей тяжелой астмы, требовавшей госпитализации в реанимационное отделение. Другая, сопровождавшаяся 1155 случаями острого удушья, вызвала пристальное внимание всей медицинской общественности прежде всего своей масштабностью. 15 пациентов погибли от астматического статуса. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди рабочих порта и близлежащих районов города. Комитет экспертов Европейского Респираторного Общества детально исследовал особенности и закономерности этих вспышек, обратив внимание на наличие пиковых дней и даже часов заболеваемости. Анализ этих временных пиков показал, что они совпадают с днями и часами разгрузки в порту Барселоны кораблей, перевозящих соевые бобы. Оказалось, что у большинства заболевших отмечаются положительные скарификационные тесты с аллергенами сои и у 84,9% в крови присутствуют специфические IgE к этим аллергенам. После установления специальных фильтров на контейнерах, содержащих сою, был проведен 18-месячный мониторинг заболеваемости БА в Барселоне. После проведения этих санитарно-гигиенических мероприятий новых эпидемических вспышек болезни не зарегистрировано.

Две крупные эпидемии БА, зарегистрированные в США в 60-е годы, были вызваны комплексным воздействием техногенных аэрополлютантов и массивного содержания в атмосфере пыльцы амброзии. Амброзия (марь душистая) — однолетнее сорное растение, культивируемое как масличная техническая культура. Масло имеет приятный запах ввиду чего широко применяется в парфюмерии. Во время первой эпидемии, отмеченной в Филадельфии в 1963—1965 гг., зарегистрировано 1346 впервые заболевших БА. Вторая — в 1965—1967 гг. в Новом Орлеане характеризовалась более чем 25 отдельными эпизодами и вызвала заболевание у 1200 пациентов. Ретроспективное аллергологическое обследование заболевших пациентов, включавшее в себя кожные пробы и выявление специфического IgE продемонстрировало, что большинство пациентов были сенсibilизированы аллергенами амброзии.

Известно, что наряду с пыльцевыми аллергенами, выраженным сенсibilизирующим действием на организм человека обладают грибковые аллергены. В 1983 г. в Бирмингеме (Великобритания) зарегистрирована вспышка БА, приведшая к возникновению острого заболевания у 106 пациентов. Интересно, что этот эпизод совпал с периодом высокой концентрации в атмосфере SO₂ и сильной грозой, приведшей к повышению титров NO₂ и озона. С другой стороны исследователями сразу после окончания грозы был зарегистрирован рекордный титр в атмосфере грибка *Didimella excitialis*. Ученые полагают, что сенсibilизация этим грибом могла также быть причиной возникновения этой эпидемической вспышки.

Представляется, что сходную природу могут иметь и вспышки БА, зарегистрированные в России. К таким вспышкам следует отнести эпизоды коллективной заболеваемости БА в 1981—1987 гг. в городах Кириши, Ангарск и Волгоград. Общим для этих эпидемий является тот факт, что они произошли в городах с развитой микробиологической промышленностью по производству искусственного белка. Технология производства основана на колонизации грибка *Candida gilarmondii*, продуктом жизнедеятельности которого является белок паприн. В описанных городах зарегистрирована высокая концентрация гриба и продукта его жизнедеятельности в атмосфере производственной площадки и жилого массива, отстоящего на 3—5 километров. Проведение аллергологического обследования заболевших лиц показало, что большинство пациентов сенсибилизированы белком паприном. Другая особенность описываемых эпидемий состоит в том, что все они произошли в осенний период. Холодная сырая погода осени играла важную роль провоцирующего фактора. С изменением технологии производства резко снизился уровень заболеваемости БА среди взрослого

населения этих регионов. В то же время сохраняется высокой и даже имеет тенденцию к росту заболеваемость среди детей.

Хочется отметить, что проблема расшифровки механизмов эпидемий БА остается открытой. Во многих случаях ученые лишь предполагают, но не могут выделить ведущий этиологический фактор. Следует отметить, что большинство зарегистрированных вспышек исследуют ретроспективно, чаще всего они связаны как с техногенными аэрополлютантами (SO_2 , NO_2 , озон), так и высокой аллергенной нагрузкой на органы дыхания. Практически во всех случаях эти вспышки формировались на фоне благоприятных метеоусловий, характеризовавшихся отсутствием достаточных ветров и аэрации регионов. Анализ эпидемий БА позволяет констатировать, что вспышки болезни наиболее характерны для крупных индустриальных и аграрных городов и, следовательно, связаны с урбанизационной деятельностью человека. Знание эпидемий и расшифровка их механизмов позволит избежать подобных медико-экологических катастроф в дальнейшем.

Поступила 05.11.96.

Новое о лекарственных препаратах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233/.24-053.2-085.33

Г.А.Самсыгина, Н.П.Брашнина, О.Ф.Выхристюк

РУЛИД (РОКСИТРОМИЦИН) В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 1 Российского государственного медицинского университета, Москва

Рулид (рокситромицин) относится к новому поколению макролидных антибиотиков—полусинтетическим макролидам, существенно отличающимся от широко известных эритромицина, олеандомицина, а также от появившегося сравнительно недавно сумамеда (азитромицина). В отличие от эритромицина и олеандомицина рулид обладает бактерицидным эффектом, что значительно повышает его результативность в лечении бактериальной инфекции. Причем, что особенно важно, он эффективен в отношении таких возбудителей, как хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, легионеллы, палочка дифтерии, листерии, а также в отношении возбудителей с высокой бета-лактамазной активностью, включая стафилококки и стрептококки, в частности *Str.pneumonia* [3,4,5]. В отличие от сумамеда рулид присутствует в плазме крови в более высокой концентрации, что обеспечивает его эффективность при bacteriemia [3].

В работах конца 80-х годов [2] отмечалось абсолютное преобладание пневмококков в этиологии бронхитов и пневмоний у детей. В этиологии ангин, хронического тонзиллита и синуситов основное место отводилось также стрептококкам и их сочетанию со стафилококками. Этим обосновывалась необходимость преимущественного применения в лечении заболеваний респираторного тракта антибиотиков пенициллинового ряда, а позже — цефалоспоринов [1,2].

В течение последнего десятилетия, особенно по данным зарубежной литературы, отмечается значительное расширение спектра возбудителей внебольничных заболеваний респираторного тракта [6,7]. Возросла роль так называемых внутриклеточных возбудителей — хламидий, микоплазм, а также бета-лактамазоактивной гемофильной палочки, которые вместе составляют до 25—30% от всех случаев заболеваний.