

Л.М. ТУЛЕГЕНОВА

**ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова, г.Алматы

В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является четвертой причиной смертности в мире, и по прогнозам в ближайшие десятилетия будет наблюдаться увеличение ее распространенности и смертности от нее или от ее осложнений [1-2]. ХОБЛ является серьезной проблемой и для Казахстана ввиду слишком большой распространенности курения и загрязнения воздуха.

ХОБЛ (по определению академика РАМН А.Г. Чучалина) - первично хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы; оно характеризуется ограничением воздушного потока с развитием необратимой (или не полностью обратимой) бронхиальной обструкции, вызванной продуктивной неспецифической персистирующей воспалительной реакцией. Болезнь развивается у предрасположенных лиц и проявляется кашлем, отделением мокроты и нарастающей одышкой, имеет неуклонно прогрессирующий характер с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [3].

В патогенезе ХОБЛ, следует отметить, что респираторные инфекции не относятся к числу ведущих факторов риска развития заболевания. Первоначально под воздействием различных аэрополлютантов у предрасположенных лиц происходят структурные изменения воздухоносных путей и лёгочной ткани. Структурные изменения бронхов, а также нарушение местного противомикробного иммунитета создают условия, когда защитные факторы макроорганизма способны лишь ограничить «микробную нагрузку», но не элиминировать микроорганизмы, т.е. возникает колонизация бактериальных агентов на поверхности эпителия дыхательных путей (в нормальных условиях дыхательные пути дистальнее гортани являются стерильными). Результатом колонизации воздухоносных путей является прогрессирование эндобронхиального воспаления, обусловленное высвобождением продуктов микробного происхождения и ответным «выбросом» провоспалительных медиаторов. Помимо того, микроорганизмы вырабатывают субстанции, приводящие к развитию цилиарной дисфункции, стимулируют гиперсекрецию слизи и оказывают прямое повреждающее действие на эпителий дыхательных путей [4-6].

В настоящее время для объяснения патогенеза обострений ХОБЛ привлекается количественная гипотеза «падения и подъема» [7], согласно которой воспалительный процесс нижних дыхательных путей вызывается большим числом микроорганизмов (высокая бактериальная нагрузка), концентрация которых превышает определенный количественный порог. При достижении порогового количества микроорганизмов происходит клиническая манифестация обострения в виде усиления гнойности мокроты наряду с увеличением объема экспекторации. У больных с наличием многих модифицирующих факторов (пожилой возраст, выраженная бронхиальная обструкция, тяжелая сопутствующая патология) количество бактерий, вызывающих обострение, может быть невелико и не достигает критического порога (низкая бактериальная нагрузка). Такие обострения с невысокой бактериальной нагрузкой обозначаются как слизистые и имеют более низкую вероятность инфекционной природы. Антибактериальная терапия (АБТ) может зачастую быть неэффективной при низкой бактериальной нагрузке, но становится предпочтительной при отсутствии модифицирующих факторов и высокой бактериальной нагрузке.

Количественная гипотеза «падения и подъема» позволяет объяснить роль бактериальной инфекции в частоте и характере обострений, различном ответе на антибактериальные препараты (АБП) у больных, продолжительности и качестве ремиссии, риске возникновения рецидивов. В случаях полной эрадикации возбудителя время, необходимое для достижения в последующем количества микроорганизмов выше порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительную ремиссию и безрецидивный период. Если назначенный АБП не обеспечивает полной эрадикации микроорганизмов, а уменьшает лишь микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, ремиссии в этих случаях оказываются нестойкими и непродолжительными. Назначение адекватного АБП, обеспечивающего микробную эрадикацию, следует расценивать не только как способ купирования текущего, но и как профилактику последующих обострений ХОБЛ.

Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырёх и более обострений заболевания в течение года [8-9]. По определению GOLD «обострение ХОБЛ - часть естественного течения заболевания, характеризующееся изменением степени выраженности одышки, кашля, продукции мокроты в сравнении с исходными и превышающее обычную вариабельность симптомов. Обострение имеет острое начало и ведет к необходимости изменения повседневной терапии, получаемой пациентом по поводу ХОБЛ» (новая версия глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких, пересмотр. Декабрь 2006 года).

Классическими клиническими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.R. Anthonisen и соавт. [10]:

- \*появление или усиление одышки;
- \*увеличение объема отделяемой мокроты;
- \*усиление гнойности мокроты

"Наличие всех трёх указанных критериев описывается как I тип, двух из них - как II тип, одного - как III тип обострения заболевания [10].

Наибольшее диагностическое значение для подтверждения инфекционной природы обострения имеет цвет и характер мокроты [11]. При микробиологическом исследовании гнойной мокроты выделяется патоген в 84 % случаев, а слизистой - в 38 %. Исчезновение гнойной мокроты коррелирует с разрешением других симптомов обострения заболевания [12]. Лейкоцитоз более  $(10-12) \times 10^9/\text{л}$  при выполнении клинического анализа крови указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции.

Для определения обострения ХОБЛ и его выраженности предлагается использование так называемых больших и малых диагностических критериев [13]. «Большие» критерии соответствуют критериям N.R. Anthonisen и соавт. [10], а «малым» диагностическим критериям отнесены: свистящее дыхание, боли в горле, кашель и симптомы простуды.

Обострение ХОБЛ диагностируется при наличии у пациента, по крайней мере, двух «больших» критериев или одного «большого» и одного «малого» критерия в течение двух последовательных дней и более.

При оценке клинических симптомов следует обращать внимание на участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, периферических отёков [3].

Лихорадка не является частым симптомом обострения ХОБЛ; ее возникновение чаще связывается с вирусной инфекцией или развитием пневмонии [14].

По степени тяжести целесообразно выделять [15]: а) лёгкое обострение заболевания, не требующее госпитализации пациента; б) обострение средней степени тяжести, характеризующееся необходимостью лечения в условиях стационара; в) тяжёлое обострение, сопровождающееся симптомами острой дыхательной недостаточности (ОДН). О развитии у пациента ОДН свидетельствует наличие, по крайней мере, трёх из числа нижеперечисленных критериев:  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст. (при дыхании комнатным воздухом),  $\text{pH} < 7,35$ ,  $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт.ст., частота дыхания (ЧД) в покое  $> 25$  в минуту, признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс).

Рецидив - сохранение или усугубление симптомов обострения ХОБЛ в течение ближайших 14 дней после его возникновения, несмотря на проводимую терапию [16].

В последние годы в клинической практике стали применять термины осложнённое и неосложнённое обострение ХОБЛ. Под термином «простое (неосложнённое) обострение ХОБЛ» подразумеваются нечастые обострения заболевания (менее 4-х в течение года), возникающие у больных в возрасте до 65 лет с отсутствием серьёзных сопутствующих заболеваний и незначительными или умеренными нарушениями бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 сек -  $\text{ОФВ}_1 > 50$  % от должных значений). В свою очередь, признаками осложнённого обострения ХОБЛ являются: возраст пациента  $> 65$  лет и/или выраженные нарушения вентилиционной функции лёгких ( $\text{ОФВ}_1 < 50$  % от должных значений), и/или наличие серьёзных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью), и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикостероидов или антимикробных препаратов в предшествующие 3 месяца [17]. Данное деление очень удобно применять в практической работе при выборе объема терапевтической помощи.

#### Диагностика инфекционного обострения ХОБЛ

Инфекции бронхиального дерева традиционно рассматриваются, как ведущая причина обострения ХОБЛ [18]. В практических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике инфекционного обострения ХОБЛ отмечается, что до 75-80 % обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу [19] в обзоре журнала *The Proceedings of the American Thoracic Society* (2004) - в 40-50 % случаев выделяются бактериальные возбудители из мокроты/бронхиального секрета [20]. Диагностическую ценность исследования мокроты ограничивает высокая вероятность контаминации образцов микрофлорой, колонизирующей ротоглотку. Однако спектр возбудителей выделяемых этим методом аналогичен при культуральном исследовании материала, получаемого с помощью фибробронхоскопа с «защищёнными» щетками [19].

При ХОБЛ наиболее часто присутствуют три микроорганизма: нетипируемая *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* [20-25]. В большинстве исследований [26-32.] отмечено, что основным возбудителем (в более чем половина случаев) является гемофильная палочка. При персистирующей колонизации *H. influenzae* уровень маркеров воспаления в бронхиальном секрете существенно выше, чем у пациентов без колонизации нижних дыхательных при одинаковой

степени обструкции [33]. Персистенция *H. influenzae* ассоциируется с прогрессирующим ухудшением легочной функции и сокращением периода времени до следующего обострения [34].

На основе мета-анализа 65 исследований Leeper и соавт. показали, что в течение последних 20 лет при обострении ХОБЛ снизилась доля *Streptococcus pneumoniae* возросла частота выявления *M. catarrhalis* [35]. Атипичные микроорганизмы, которые отличаются внутриклеточным паразитированием, могут вызывать обострения ХОБЛ. Общая доля *Mycoplasma pneumoniae* среди всех возбудителей обострения ХОБЛ составляет 6-9 % [36], а *Chlamydia pneumoniae* - 5-10 % [37-38]. Определенную роль в генезе обострения ХОБЛ могут играть и *Legionella* spp.: в Израиле (2002) легионеллезная инфекция была выявлена у 17 % больных с обострением ХОБЛ [39]. Надо отметить, что в силу сложившихся обстоятельств, в нашей стране и в России, атипичные микроорганизмы, также как и *H. influenzae*, не определяются. Этиологический вклад «вирусов» составляет до 30 % случаев [13, 18, 40-41].

#### Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ

Необходимо отметить, что лечение пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ, так же как и неинфекционного обострения должно быть комплексным, включая бронхолитики, по показаниям - системные глюкокортикостероиды, а также симптоматическую терапию [42].

Убедительные доказательства преимущества АБТ при лечении больных с обострением ХОБЛ в сравнении с плацебо [43-44] перевели дискуссию о пользе и оправданности такой терапии в русло выбора оптимального АБП из большого количества современных АБП [45].

В последние годы было выполнено большое количество рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований по определению преимущества лечения АБП в сравнении с плацебо при обострении ХОБЛ. Наиболее значимым и актуальным сегодня является исследование N.R. Anthonisen и соавт. [10], в ходе которой было показано, что при I и II типах обострения заболевания имеет место клиническое преимущество антибиотикотерапии перед плацебо; напротив, при III типе обострения превосходство антибиотиков перед плацебо продемонстрировать не удалось. Дополнительные доказательства в пользу применения АБП были получены и при анализе последующих работ по данному вопросу [43, 46-48].

Большинство экспертов в настоящее время сходятся во мнении, что антибиотики показаны больным с обострением ХОБЛ, которые соответствуют; критериям Anthonisen (усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление «гнояности» мокроты) - I типа и II типа; критериям Ball (наличие более 4-х обострений в течение последнего года и/или наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний); критериям острой дыхательной недостаточности; критериям тяжелой степени бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> < 35 % от должных) [49-50].

Для выбора терапевтической тактики крайне важно, что структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. Так, при неосложненном обострении заболевания чаще выделяются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, для которых характерен природный уровень чувствительности к АБП. В этиологии осложнённого обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa*, чаще выделяются пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*,  $\beta$ -лактамазопroduцирующие штаммы *H. influenzae*, составляющие в целом у пациентов со снижением ОФВ<sub>1</sub> < 35 % (от должных значений) до 63 % от числа всех бактериальных изолятов [25, 51-52].

При назначении антибиотиков, выделяют три группы, различающиеся между собой по структуре вероятных возбудителей, распространенности определенных механизмов устойчивости и тактике антибактериальной терапии.

В первую группу включены пациенты с простым (неосложнённым) обострением ХОБЛ. Для этой категории больных наиболее вероятными возбудителями являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* с природным уровнем чувствительности к антибиотикам. В качестве средств выбора рекомендуются амоксициллин или макролиды (азитромицин, кларитромицин), альтернативные препараты - ингибиторозащищенные пенициллины, в случае аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики - «респираторные» фторхинолоны.

Ко второй группе относятся пациенты с осложнённым обострением ХОБЛ. Поскольку у этих больных вероятность этиологической роли представителей семейства *Enterobacteriaceae* возрастает, а также увеличивается частота выделения резистентных микроорганизмов, то для лечения обострения рекомендуются ингибиторозащищенные пенициллины или «респираторные» фторхинолоны. Назначение респираторных фторхинолонов, обладающих широким спектром действия, при неосложненных обострениях неоправдан, когда имеются в основном 3 известных возбудителя.

К третьей группе относятся пациенты с наличием выраженных функциональных нарушений (ОФВ<sub>1</sub> < 35 % от должных значений), хронического отделения гнойной мокроты, бронхоэктазов, предшествующего выделения *P. aeruginosa* из мокроты. Доминирующая роль *P. aeruginosa* в этиологии обострения ХОБЛ определяет выбор ципрофлоксацина или респираторных фторхинолонов для лечения данной категории больных.

Продолжительность АБТ составляет, как правило, не менее 7 дней. Путь введения антибиотиков выбирается исходя из степени тяжести обострения. Для амбулаторных пациентов предпочтительным

является пероральный прием АБП, в случае тяжелого обострения, особенно у пациентов третьей группы возможно назначение парентеральных антибиотиков.

Основные антибиотики, применяющиеся при обострении ХОБЛ [3]:

- β-лактамы или (3-лактамы + ингибитор Р-лактамаз (амоксциллин ин/клавуланат 625 мг каждые 8 пер ос);
- макролиды (азитромицин 500 мг/сут в течение 3 дней или 500 мг в 1-й день, затем 250 мг/сут. в течение 5 дней пер ос, или кларитромицин 250-500 мг каждые 12 ч как минимум в течение 5 дней) - в регионах с низким уровнем резистентности -*S. pneumoniae*;
- фторхинолоны II генерации (офлоксацин 400 мг каждые 12 ч пер ос или цiproфлоксацин 500 мг каждые 12 ч пер ос);
- респираторные фторхинолоны (левофлоксацин 500 мг каждые 24 ч пер ос или моксифлоксацин 400 мг каждые 24 ч пер ос);
- цефалоспорины II-III генерации (цефуросима аксетил 750 мг каждые 12 ч пер ос или цефиксим 400 мг каждые 24 ч пер ос);
- тетрациклины (доксциклин 100 мг каждые 12 ч пер ос) - в регионах с низким уровнем резистентности -*S. pneumoniae*.

У больных, находящихся на ИВЛ, предпочтение обычно отдается внутривенному пути введения. Длительность антибиотикотерапии приблизительно может быть от 7 до 10 дней.

В настоящее время основное значение для терапии инфекционных обострений ХОБЛ имеют антимикробные препараты групп (3-лактамов, макролидов и фторхинолонов. Амоксициллин является одним из наиболее хорошо изученных и широко используемых (3-лактамовых антибиотиков при терапии обострений ХОБЛ. [16]. (3-лактамаз - продуцирующие штаммы не чувствительны к амоксициллину. По данным исследования ПРОТЕКТ, число (3-лактамаз - продуцирующие *H. influenzae* в мире колеблется от 1,8 % до 65 % [54], по российским данным, число резистентных штаммов *H. influenzae* не более 5 % [55]. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой обладает высокой активностью против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих (3-лактамазы, а также против других грамотрицательных микроорганизмов (кроме *P. aeruginosa*) По данным многоцентрового исследования Alexander Project [56], не было выявлено резистентности *M. catarrhalis* к амоксициллину/клавуланату, а так же цефиксиму, моксифлоксацину. Наблюдается рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину: до 50 % и более в Испании, Франции, странах Азии [57]. В исследовании ПеГАС в 2004 - 2005 г.г. умеренно резистентные к пенициллину штаммы составили 6,9 % [58]. Таким образом, не во всех странах столь актуальна проблема пенициллинорезистентности пневмококков.

Пероральные цефалоспорины II-III генераций (цефуросима аксетил, цефиксим) могут применяться у больных с обострением ХОБЛ. Данные препараты имеют удобный режим дозирования (1-2 раза в сутки) и достаточную активность по отношению к основным респираторным патогенам, включая и грамотрицательную флору (цефиксим имеет более низкую активность к *S. pneumoniae*). Новые макролиды (азитромицин, кларитромицин) имеют длительный период полувыведения, обеспечивают более высокие концентрации в тканях и жидкостях организма и имеют удобный режим дозирования (1-2 раза/сут.). Они сохраняют высокую активность по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам. Растущая в мире устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам пока не является проблемой для России - по данным исследования ПеГАС-1, устойчивые к макролидам штаммы пневмококков были выявлены в 6 % случаев [59]. Крупномасштабных исследований по Казахстану нет. Макролиды характеризуются хорошей активностью в отношении *H. influenzae* (особенно азитромицин) [60]. По данным мультинационального исследования ПРОТЕКТ, число штаммов *H. influenzae*, резистентных к азитромицину и кларитромицину, составляет 0,2 % и 0,5 %, однако отмечена тенденция роста доли *H. influenzae* с промежуточной чувствительностью к кларитромицину [54]. Наряду с этим имеются сообщения о низкой эффективности азитромицина при инфекциях, вызванных *H. influenzae* [61]. Согласно фармакодинамическим критериям, разработанным на моделях синусита и отита, ни один из макролидных антибиотиков не является активным по отношению к гемофильной палочке [61]. В то же время, по данным Amsden GW (2003) 5-дневный курс терапии азитромицином у больных с обострением ХОБЛ чаще приводил к бактериальной эрадикации *H. influenzae* в сравнении с 7-дневным курсом терапии левофлоксацином (93 % и 83 %) [62]. Фторхинолоны второго поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин) традиционно достаточно широко используются при терапии обострения ХОБЛ [63]. Препараты данного класса обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способность к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокая биодоступность (70-95 %), низкое связывание с протеинами плазмы (10-30 %), возможность назначения в два приема и относительно невысокая стоимость. Фторхинолоны обладают высокой активностью против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, других грамотрицательных бактерий, внутриклеточных патогенов, а цiproфлоксацин также является единственным пероральным препаратом для терапии инфекции *P. aeruginosa*. В некоторых исследованиях показана более высокая эффективность цiproфлоксацина при терапии обострения ХОБЛ в сравнении с другими препаратами: в сравнении с кларитромицином (91 % против 77 %) [24] и с цефуросимом аксетила (96 % против 82 %) [64]. Основным недостатком фторхинолонов второго

поколения является их невысокая активность по отношению к *S. pneumoniae*. Новые - «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) лишены данного недостатка и характеризуются хорошей и высокой антипневмококковой активностью, включая и пенициллин-резистентные штаммы. Длительный период полувыведения препаратов (6-8 и 12 часов) и постбиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки. По данным проведенных исследований, клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина сравнима с цефуроксимом, кларитромицином, азитромицином [62,65-66], а бактериологическая эффективность превосходит цефаклор: эрадикация *H. influenzae* достоверно чаще наблюдалась при терапии левофлоксацином, нежели цефаклором (100 % против 71 %) [67-70]. Недостатком респираторных фторхинолонов является их низкая активность по отношению к некоторым грамотрицательным бактериям (в частности, *P. aeruginosa*). У всех рекомендуемых фторхинолонов существуют как парентеральные, так и оральные формы, что позволяет использовать их в режиме ступенчатой терапии. В ходе мета-анализа, выполненного I.I.Siempos и соавт. (2007), проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии пациентов с обострением хронического бронхита бактериальной природы. Выявлено, что макролиды, фторхинолоны и амоксициллин/клавуланат могут считаться эквивалентными по краткосрочной эффективности. Использование фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов хронического бронхита в сравнении с макролидами, тогда как использование амоксициллина/клавуланата сопровождалось наиболее высокой частотой развития нежелательных лекарственных реакций в сравнении с другими препаратами [71]. Destache и соавт. в ретроспективном исследовании 224 эпизодов обострения ХОБЛ показали влияние выбора антибиотика на эффективность и стоимость терапии [72]. Все препараты, назначаемые больным ХОБЛ, были разделены на три группы: 1-й линии (амоксициллин, ко-тримоксазол, эритромицин и тетрациклин); 2-й линии (цефрадин, цефуроксим, цефаклор и цефprozил); 3-й линии (амоксициллин/клавуланат, азитромицин и ципрофлоксацин). Терапия препаратами 3-й линии в сравнении с 1-й линии оказалась более эффективной, больные реже нуждались в госпитализации, характеризовались более длительным периодом между обострениями, и затраты на их терапию были минимальными. Частота клинической неэффективности при амбулаторном лечении обострений ХОБЛ в совокупности в среднем составляет 13-25 %, что существенно увеличивает расходы на лечение пациентов [73-75].

В случае клинической неэффективности, рецидива или возникновения очередного обострения ХОБЛ в течение трёх месяцев после проведения курса антибактериальной терапии целесообразно назначать препарат, обладающий клинической и микробиологической эффективностью в отношении потенциального возбудителя обострения, но относящийся к другому классу АМП. К факторам риска неэффективности терапии относятся [75]:

- частые обострения ( $\geq 4$  в предшествующие 12 месяцев) заболевания;
- тяжёлые нарушения вентиляционной функции лёгких;
- наличие серьёзных сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность);
- пожилой возраст ( $> 65$  лет);
- применение кортикостероидов в предшествующие 3 месяца;
- использование кислородотерапии в домашних условиях;
- госпитализации по поводу обострений ХОБЛ в предшествующие 12 месяцев;
- применение системных АМП в предшествующие 15 дней;
- истощение.

Имеются данные, что профилактическое применение АБП с целью уменьшения частоты и выраженности обострений ХОБЛ является статистически достоверным, но эффективность относительно невысокая [76]. [77] и более показана больным с частыми обострениями (больше 4 раз в год).

По данным мета-анализа Paul Little et al. (2005) не использование или отсроченное назначение АБП является приемлемой тактикой лечения неосложненного обострения ХОБЛ ввиду небольшой разницы в динамике симптомов при и без назначения антибиотиков [78].

В 2007 году в Британском медицинском журнале опубликованы данные, что профилактическое назначение антибиотиков не имеет смысла при ОРВИ, отите или фарингите. Напротив, при вирусных инфекциях нижних дыхательных путей (бронхит, бронхолит), особенно у пожилых людей, антибиотик может принести большую пользу, защитив больного от пневмонии [79], то есть предохраняет от бактериальных осложнений.

В общем, недостаточно высокая эффективность в сочетании с риском развития нежелательных реакций и антибиотикорезистентности, по мнению большинства экспертов, не позволяют рекомендовать профилактическое использование антибиотиков при ХОБЛ в широкую клиническую практику [3,26,29,80].

Таким образом, по данным разных авторов обострение ХОБЛ в большей половине случаев обусловлено бактериальными патогенами. Подключение антибактериальной терапии с выбором наиболее приемлемого препарата является крайне важной задачей.

#### Литература:

1. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study // *Science* 1996, №274, P. 740-743.
2. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
3. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. Москва, «Атмосфера», 2003, 168 с.
4. Adler K., Hendley D., Davis G. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airway//*Am J Pathol.* 1986, № 125, P. 501-514.
5. Wilson R., Cole P. The effect of bacterial products on ciliary function//*Am RevRespirDis.* 1988, № 138, P. 49- 53.
6. Read R., Wilson R., Rutman A., et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro // *J Infect Dis.* 1991, №163, P. 549-558.
7. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? // *Eur Respir J Suppl.* 2002, № 36, P. 9-19.
8. Fein A., Fein A.M. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr Opin Pulm Med.* 2000, №6(2), P. 122-126.
9. Snider G.L. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease//*Am J Respir Crit Care Med.* 2003, № 167 (5), P. 678-683.
10. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease//*Ann Intern Med.* 1987, № 106, P. 196-204.
11. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // *Chest.* 2000, №117, P1638-1645.
12. Woolhouse I., Hill S.L., Stockley R.A. Symptom resolution assessed using a patient directed diary card during exacerbations of chronic bronchitis//*Thorax.* 2001, №56, P. 947-953.
13. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients of chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, № 161, P. 1608-1613.
14. Seemungal T.A., Harper-Owen R., Bhowmik A. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease //*Am J Respir Crit Care Med.* 2001, №164, P. 1628-1623.
15. Celli B.R., MacNee W., et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of theATS/ERS position paper//*Eur Respir J.* 2004, №23, P. 932-946.
16. Adams S.G., Melo J., Luther M., et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD//*Chest.* 2000, №117, P. 1345-1352.
17. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care //*Thorax.* 2004, № 59, P. 1 -232.
18. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations.//*Chest.* 1995, №108, P. 43- 52.
19. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей / Под ред Чучалина А.Г. Москва, 2005, 37 с.
20. Sethi S. Bacteria in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2004, № 1, P. 109-114.
21. Ball P., Harris J.M., Lawson D. et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis // *Q J Med.* 1995, № 88 P. 61-68.
22. Gwaltney J.M. Acute community-acquired sinusitis // *Clin Infect Dis.* 1996, №23, P. 1209-1223.
23. DeAbate C.A., Henry D., Bensch G., Jubran A., Chodosh S., Harper L., Tipping D., Talbot G.H. Sparfloxacin vs ofloxacin in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study. Sparfloxacin Multicenter ABECB Study Group//*Chest.* 1998, № 114, P. 120- 130.
24. Chodosh S., McCarty J., Farkas S., Drehobl M., Tosiello R., Shan M., Aneiro L., Kowalsky S. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group // *Clin Infect Dis.* 1998, № 27(4), P. 722-729.
25. Miravittles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // *Chest.* 1999, №116, P. 40-46.
26. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита // *Consilium medicum.* 2000, №2 (10), С. 418-425.
27. Рудаков А.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких // Специализированный информационно-регламентный каталог. 2000, № 17, С. 6-10.
28. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Москва, «Медицина», 2000, С. 39-56.

29. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // *Consilium Medicum*. 2002, №4 (1), С. 8-15.
30. Иоников В.Е., Макарова О.В., Бурова А.А., Маликов В.Е. Респираторные фторхинолоны при лечении внебольничных пневмоний//*Тер архив*. 2002, №2, С. 103-106.
31. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. Москва, 2002, 66 с.
32. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // *Consilium medicum*. 2002, №4(1), С. 3-7.
33. Soler N., Ewig S., Torres A., et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease//*Eur Respir J*. 1999, № 14, P. 1015-1022.
34. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M., et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations // *Thorax*. 2002, №57, P. 759-764.
35. Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease//*Chest*. 1997, № 112, P. 21-24.
36. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection //*Am J Respir Crit Care Med*. 1999, №160, P. 349-353.
37. Blasi F., Legnani D., Lombardo V.M., et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD // *Eur Respir J*. 1993, № 6, P. 19-22.
38. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review // *Clinical Microbiology Reviews*. 2001, № 14(2), P. 336-363.
39. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease//*Thorax*. 2002, № 57, P.847-852.
40. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. //*Am J Respir Crit Care Med*. 1998, №151, P. 1411 -1422.
41. Seemungal T.A., Harper-Owen R., Bhowmik A., et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease//*Eur Respir J*. 2000, № 16, P. 677-683.
42. Grossman R. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis//*Chest*. 1997, №112, P.310-313.
43. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis//*JAMA*. 1995, №273, P. 957-960.
44. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD//*Chest*. 2000, № 118, P. 193-203.
45. Дворецкий Л.И. Респираторные фторхинолоны в лечении обострений хронического бронхита // *Consilium medicum*. 2005, №4, том 7.
46. Allegra L., Grassi C., Grossi E. Ruolo degli antibiotici neltrattamento delle riacutiza della bronchite cronica // *Ital J Chest Dis*. 1991, №45, P. 138-148.
47. Allegra L, Blasi F, Cosentinil R, et al. Antibiotic therapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effects on pulmonary function recovery//*Eur Respir J*. 1998, № 12, 231 p.
48. Nouria S., Marghli S., Belghith M. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomized placebocontrolled trial // *Lancet*. 2001, № 358, P.2020-2025.
49. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne J-P. (Ed). «Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease». Marcel Dekker, Inc. New York. 2002, P. 427-449.
50. Sohy C., Pilette C., Niederman M.S., Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed // *Eur Respir J*. 2002, № 19, P. 966-975.
51. Eller J., Ede A., Schaberg T. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function // *Chest*. 1998, №113, P. 1542-1548.
52. Soler N., Torres A., Ewig S. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation //*Am J Respir Crit Care Med*. 1998, №157, P. 1498-1505.
53. Adams S., Melo J., Luther M., et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. 2000, № 117, P. 1345-1350.
54. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catharralis* from community-acquired respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother*. 2002, № 50, P. 49-59.
55. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн.: Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Москва, «Фармединфо», 2000, С. 7-11.
56. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum PC., et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents//*J Antimicrob Chemother*. 2003, № 52, P. 229-246.

57. Amsden G.W., Amankwa K. Pneumococcal resistance: The treatment challenge // *Ann Pharmacother.* 2001, №35 (4), P. 480-488.
58. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Stratchounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical *S.pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2005 Sep 21-24, New Orleans.
59. Козлов Р.С., Кречикова О.И, Сивая О.В, и кол. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1)// *Клин, микробиол. антимикр. химиотер.* 2002, №3, С. 267-277.
60. Blosser-Middleton R.S, Hogan PA, Karlowsky J.A, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* clinical isolates collected from four European countries during 2000-2001// *Clin Microbiol Infect.* 2002, P. 255.
61. Dagan R., Klugman K.P, Craig W.A., Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy // *J Antimicrob Chemother.* 2001, №47, P. 129-140.
62. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *Chest.* 2003, №123, P.772-777.
63. Nouira S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001, № 358, P. 2020-2025.
64. Chodosh S., Scheurs A., Siami G., et al. Efficacy of ciprofloxacin and clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *Clin Infect Dis.* 1998, № 27, P. 730-738.
65. Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A., et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study // *J Antimicrob Chemother.* 1999, №43, P. 529-539.
66. Weiss L.R. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis// *Clin Ther.* 2002, №24, P. 1414-1425.
67. Habib M.P., Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G., et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // *Infect Dis Clin Pract.* 1998, № 7, P. 101 -109.
68. Li-McLeod J, Perfetto EM. Workplace costs associated with acute exacerbation of chronic bronchitis: a comparison of moxifloxacin and levofloxacin. *Manag// Care Interface* 2001; 14:52-59.
69. Lorenz J., Thate-Waschke I.M., Mast O., et al. Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective // *J Int Med Res.* 2001, № 29, P. 74-86.
70. Miravittles M., Zalakain R., Murio C., et al. Speed of recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease after treatment with antimicrobials // *Clin Drug Invest.* 2003, № 23, P. 439-450.
71. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P., Manta K., Falagas M.E. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis// *Eur Respir J.* 2007, № 30(4), P. 815-816.
72. Destache C.J., Dewan N., O'Donohue W.J., et al. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. // *J Antimicrob Chemother.* 1999, №43, P. 107-113.
73. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD // *Chest.* 2002, № 121, P. 1449-1455.
74. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study// *Chest.* 2003, № 123, P.784-791.
75. Miravittles M.; Grupo de trabajo de la Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Update to the Latin American Thoracic Association (ALAT) Recommendations on Infectious Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease// *Arch Bronconeumol.* 2004, №40, P. 315-325.
76. Black P., Staykova T., Chacko E., et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, № (1), 4105 p.
77. Murphy T.F., Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease// *Am Respir Dis.* 1992, № 146, P. 1067-1083.
78. Paul Little et al. Information Leaflet and Antibiotic Prescribing Strategies for Acute Lower Respiratory Tract Infection // *JAMA.* 2005, № 293, P. 3029-3035.
79. Petersen et al. 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, P. 982-987.
80. Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия. Москва, 1997, 188 с.