



Обострение хронической обструктивной болезни легких – обсуждение дискуссионных вопросов

А.А. Зайцев^{✉1,2}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

Аннотация

В публикации рассматриваются дискуссионные вопросы инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких. Эволюция терминологии обострения, роль вирусной инфекции и аэрополлютантов, биомаркеры и, конечно, режимы антибактериальной терапии – то, что объединяет исследователей и практических врачей в плане рационального ведения больных. Представлены клинические размышления об актуальных возбудителях обострений хронической обструктивной болезни легких и современные возможности терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальные препараты

Для цитирования: Зайцев А.А. Обострение хронической обструктивной болезни легких – обсуждение дискуссионных вопросов. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):603–610. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202393

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: discussion of controversies. A review

Andrey A. Zaytsev^{✉1,2}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia

Abstract

The paper discusses the controversial issues of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Researchers and practitioners share a common understanding of rational patient management, which involves the evolution of exacerbation terminology, the impact of viral infection and air pollutants, the significance of biomarkers, and the appropriate antibiotic therapy regimens. Clinical reflections on the current causes of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and modern therapeutic options are presented.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibacterial drugs

For citation: Zaytsev AA. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: discussion of controversies. A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):603–610. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202393

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенной тяжелой прогрессирующей обструктивной патологией, с развитием обострений, которые в свою очередь являются наиболее частой причиной госпитализации и смерти пациентов [1–3]. Представляют интерес данные о распространенности ХОБЛ в разных странах. Например, в Испании 9–10% населения старше 40 лет страдают данным заболеванием [4]. Клиническое течение ХОБЛ ассоциировано с прогрессирующей одышкой, у части больных – с продуктивным кашлем, характеризуется эпизодами обострений, которые усугубляют эти симптомы. Как правило, наиболее проблемные обострения, требующие госпитализации и привлечения системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антибиотиков (АБ), наблюдаются у больных с выраженными нарушениями вентиляционной способности легких [3–8]. Таким образом, прогрессирующее ухудшение функции дыхания (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) является надежным прогностическим маркером, указывающим на высокий риск повторных обострений [3–8].

Обострения ХОБЛ – основная причина смертности, а также расходования ресурсов здравоохранения и увеличения размеров социально-экономических затрат [7, 8]. Частые обострения ХОБЛ напрямую связаны с худшим качеством жизни пациентов, прогрессирующим снижением

вентиляционной способности легких и высоким риском госпитализации [3–8]. В свою очередь госпитальная смертность больных ХОБЛ весьма вариабельна – от 4 до 30% и, очевидно, ассоциирована с тяжестью обострения, развитием дыхательной недостаточности, пожилым возрастом и рядом сопутствующих процессов, например сердечной недостаточности, сахарного диабета, кахексии [1].

С точки зрения патофизиологии обострения связаны с локальным воспалением дыхательных путей, сопровождающимся в том числе гиперпродукцией секрета, отеком слизистой и нарушением газообмена. Но имеют место и системные проявления, о чем свидетельствует повышение биологических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 и 8 [9].

Интересной является дискуссия по вопросу терминологии обострений ХОБЛ (табл. 1). Согласно глобальному руководству Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) и различным национальным рекомендациям под обострением заболевания понимают острое ухудшение состояния больного, связанное с появлением или усугублением таких симптомов, как одышка, продуктивный кашель с увеличением объема отделяемого секрета, изменением цвета мокроты. Это ухудшение выходит за рамки ежедневных колебаний состояния пациента и требует дополнительного лечения [2, 3, 8, 10, 11, 16]. Сто-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

[✉]Andrey A. Zaytsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

ит подчеркнуть, что подавляющее число более ранних определений сосредоточивались на клинических проявлениях – усугублении как одышки, так и объема выделяемой мокроты и ее гноистости, что подчеркивало роль острой инфекции в качестве основной причины развития обострений [12, 13].

С 2007 г., в частности в исследовании В. Celli и соавт., предпринимались попытки внести важные изменения в виде количественного определения выраженности одышки (от 0 до 10 по Визуальной аналоговой шкале) и добавления лабораторных параметров – уровня нейтрофилов периферической крови 9000 в 1 мкл и больше, эозинофилов крови 2% и больше и концентрации СРБ ≥ 10 мг/л – при отсутствии каких-либо клинических, рентгенологических и лабораторных маркеров, свидетельствующих об альтернативном процессе, например пневмонии или декомпенсации сердечной недостаточности [14].

Это весьма важно, так как подобные пациенты могут демонстрировать означенные клинические симптомы, имитирующие обострение ХОБЛ, и врачу необходимо тщательно проводить клиническую оценку с целью их исключения. В ряду патологических процессов, требующих оценки и дифференциальной диагностики с обострением ХОБЛ, фигурируют тромбоэмболия легочной артерии, декомпенсированная сердечная недостаточность, пневмония, пневмоторакс, эпизоды аритмогенных процессов (фибрилляция предсердий и др.) [2, 3, 7, 8]. Очевидно, что если усугубление респираторных симптомов у такого пациента связано с означенными процессами, то эта первопричина выносится в диагноз, а клинический случай не следует определять как обострение ХОБЛ.

В большинстве публикаций фигурируют данные о том, что больные ХОБЛ переносят от 1 до 4 обострений в течение 1 года. Однако необходимо отметить, что существует большая индивидуальная вариабельность частоты обострений у разных пациентов с ХОБЛ. В том числе это связано с субъективной оценкой со стороны больного, например, ряд пациентов не придают значения кратким ухудшениям в состоянии, требующим дополнительной терапии. Весьма часто наблюдается череда подобного рода эпизодов, что требует тщательного анализа: это новое обострение или текущее, связанное с терапевтической неэффективностью? В данном контексте уместно привести данные испанского руководства [17], где фигурируют такие термины, как «терапевтическая неудача»¹ и «рецидив»². Соответственно под новым обострением целесообразно понимать ухудшение состояния больного с вновь возникшими респираторными жалобами, наблюдающееся более чем через 4 нед после предыдущего эпизода.

Наиболее опасным триггером развития обострения ХОБЛ является выраженность обструктивных нарушений, а фактором риска летального исхода – предыдущие госпитализации [18] и более 4 обострений в течение 1 года. Другие серьезные факторы – пожилой возраст и гиперпродукция бронхиального секрета (продуктивный кашель). В настоящее время этот вопрос активно изучается, и в ряду подобного рода триггеров уже фигурируют курсы антимикробных препаратов и системных ГКС, наличие сопутствующих заболеваний (сердечной недостаточности, сахарного диабета), а также недостаточность витамина D.

Поиск наиболее частых причин обострений ХОБЛ является до настоящего времени предметом жаркой дискуссии. Считается, что 80% из них инфекционные, вызваны разными бактериями или вирусами либо их ассоциацией, а в

Таблица 1. Эволюция определений обострения ХОБЛ [2, 7, 10–15]

Определение	Ссылка
Усиление или появление одышки, увеличение объема мокроты и/или ее гноистости	N. Anthonisen и соавт. [12]
Ухудшение симптомов ХОБЛ, требующее изменить обычное лечение, включая антимикробную терапию, короткие курсы пероральных стероидов и короткодействующих бронходилататоров	P. Paggiaro и соавт. [15]
Острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки обычных ежедневных изменений и требует модификации лечения	R. Rodriguez-Roisin и соавт. [10]
Усиление любых двух основных симптомов или одного основного и одного второстепенного в течение двух дней подряд, первый из которых взят за день начала обострения	T. Seemungal и соавт. [13]
Альтернативное определение, включающее объективные параметры: одышка выше 4 баллов по Визуальной аналоговой шкале, тахипноэ больше 24 в мин, десатурация 4% и меньше, уровень СРБ > 10 мг/л	B. Celli и соавт. [14]
Эпизоды усиления респираторных симптомов – одышки, кашля, выделения мокроты и ее гноистости	J. Wedzicha и соавт. [11]
Острое ухудшение респираторных симптомов, требующее изменить привычную терапию	GOLD [2]

среднем 20% общего числа обострений имеют неинфекционную природу. В данном контексте упоминаются низкая приверженность (комплаентность) пациентов назначенной базисной терапии [19], неправильное использование техники ингаляции, ятрогенные причины – злоупотребление короткодействующими бронхолитиками.

Но в последние годы особый интерес вызывают исследования, посвященные роли аэрополлютантов в развитии обострений ХОБЛ [20]. Давно известно, что в разных регионах мира, где до сих пор в сельской местности для отопления применяют высушенный навоз (кизьяк), наблюдается высокая распространенность бронхообструктивных процессов, и, более чем вероятно, газ, выделяемый при горении, способен вызывать как хроническое, так и острое (обострение ХОБЛ) воспаление дыхательных путей.

Роль качества воздуха в развитых странах находится под пристальным вниманием, и признается, что даже краткосрочное воздействие основных загрязняющих веществ – монооксида углерода, диоксида азота, диоксида серы, триоксида и других связано с развитием обострения ХОБЛ [7, 21]. Мы уверены, что дискуссия по этим вопросам будет продолжаться, так как аэрополлютанты, очевидно, могут не только вызывать воспаление, но и повышать восприимчивость к инфекции, которая в итоге и определяет клинику обострения заболевания. Но с практической точки зрения важно, что контроль за качеством воздуха, включая индивидуальное использование различных очищающих систем и фильтров в домашних условиях, является потенциально полезным, уменьшающим частоту как неинфекционных, так и инфекционных обострений ХОБЛ.

Не менее серьезные дискуссии идут об инфекционных обострениях. Считается, что 30% из них имеет вирусную этиологию, а еще 20% смешанную – вирусно-бактериальную [22–24]. Соответственно, бактериальная инфекция присутствует в среднем в 1/2 случаев обострений ХОБЛ. У больных с нетяжелым обострением заболевания наиболее часто встречающимися микроорганизмами являются *Haemophilus influenzae* (20–30%), *Streptococcus pneumoniae* (10–15%) и *Moraxella catarrhalis* (10–15%) [22, 23]. В случае

¹Терапевтическая неудача – ухудшение симптомов, которое происходит во время самого обострения и требует дополнительного лечения. Среднее время восстановления составляет порядка 2 нед. У некоторых пациентов полный регресс симптомов наблюдается только через 4–6 нед.

²Рецидив – повторное ухудшение с появлением респираторных симптомов в период между завершением лечения по поводу обострения ХОБЛ и спустя 4 нед после него.

Таблица 2. Этиология обострений ХОБЛ		
Значение, среди всех причин, %	Возбудители	Пропорция среди патогенов, %
<i>Бактерии</i>		
40–50	<i>H. influenzae</i>	20–30
	<i>S. pneumoniae</i>	10–15
	<i>M. catarrhalis</i>	10–15
	<i>P. aeruginosa</i>	5–10 при тяжелом течении ХОБЛ, у больных с бронхоэктазами и пр.
	<i>Enterobacteriaceae</i>	5–10 при тяжелом течении ХОБЛ
	<i>H. parainfluenzae</i>	Выделяют нередко, патогенетическое значение неясно
	<i>H. haemolyticus</i>	Выделяют нередко, патогенетическое значение неясно
	<i>S. aureus</i>	Выделяют редко, патогенетическое значение неясно
<i>Вирусы</i>		
30–40	Риновирусы	20–25
	Грипп	5–10
	Парагрипп	5–10
	Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
	Коронавирусы (исключая SARS-CoV-2)	5–10
	Аденовирусы	3–5
<i>Атипичные бактерии</i>		
5	<i>C. pneumoniae</i>	3–5
	<i>M. pneumoniae</i>	1–2

тяжелых обострений, требующих госпитализации, наблюдается увеличение грамотрицательных микроорганизмов, в частности *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2). Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частые курсы АБ – 2 и больше за 1 год; ОФВ₁ <30% от должной величины, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (больше 10 мг преднизолона в последние 2 нед), структурные изменения легких – бронхоэктазы [25, 26]. Атипичные микроорганизмы, *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae*, не являются частыми находками у пациентов с обострением ХОБЛ (в отличие от нетяжелой внебольничной пневмонии), их роль оценивается в 3–5% [2].

Ситуация после пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вероятно, не изменила этиологию обострений ХОБЛ, однако следует признать, что ношение масок и социальная дистанция сыграли положительную роль в отношении количества инфекционных обострений за счет снижения вероятности инфицирования актуальными, в первую очередь вирусными, патогенами. Но в данном контексте стоит упомянуть собственное мнение, что COVID-19 сыграл значительную роль в распространении штаммов микроорганизмов, обладающих механизмами антибиотикорезистентности, вследствие широкого и неоправданного назначения АБ при этой вирусной инфекции [27]. Кроме того, широкое применение системных ГКС, в том числе у больных с лонг-ковид, может повлиять на частоту инфицирования *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

Возвращаясь к дискуссии, посвященной вирусной этиологии обострений ХОБЛ, стоит рассмотреть результаты исследования А. Рарі и соавт. 2006 г. [28], согласно которым инфекционный агент обнаружен в 78% случаев у больных в условиях стационара, при этом в 29,7% случаев выявлена бактериальная инфекция, в 23,3% – вирусы, а в 25%, по мнению исследователей, обострение обусловлено

вирусно-бактериальной коинфекцией. При этом между этиологией (вирусной, бактериальной или смешанной) и клинической картиной и, соответственно, тяжестью процесса не удалось выявить каких-либо взаимосвязей. Но инфекционное обострение (78%) в отличие от неинфекционного (22%) характеризовалось более длительным госпитальным периодом и выраженным нарушением вентилиционной способности легких.

В другой работе [29], посвященной ведению больных с обострением ХОБЛ, не требующим госпитализации, более значимое нарушение вентиляции зарегистрировано у пациентов как с бактериальной, так и вирусной инфекцией. Это подтверждает рассуждение о том, что бактерии и вирусы действуют синергически, и в большинстве своем вирусная инфекция является триггером или своеобразным проводником для бактериальной флоры. Поэтому в реальной практике обострения, как правило, развиваются на фоне переносимой больным ХОБЛ простуды или гриппа [30]. Следовательно, вирусная инфекция приводит к увеличению бактериальной нагрузки и развитию обострений [8, 29, 31]. Интересно, что в отличие от бактерий обнаружить вирусы возможно только во время обострений, а у пациентов со стабильным течением ХОБЛ такие находки единичны [32].

Нарушение мукоцилиарного клиренса вследствие хронического воспаления дыхательных путей и колонизация бактериальными агентами делают больных ХОБЛ весьма восприимчивыми к вирусным респираторным инфекциям. Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ (2 и более в течение 1 года) отмечают более частые эпизоды простуды по сравнению с больными, у которых обострения редки [33]. Нарушения в системе иммунного ответа [34] представляются, на наш взгляд, весьма значимыми в отношении прогностически неблагоприятных частых обострений, и их коррекция (например, с помощью бактериальных лизатов) открывает новые возможности влияния на частоту инфекционных обострений ХОБЛ.

Данная дискуссия имеет важнейшую практическую цель, связанную с назначением АБ. Мы понимаем, что анализ клинической картины не сможет помочь практическому врачу выявить этиологию обострения, но широко известны так называемые критерии N. Anthonisen и соавт. [12], согласно которым наличие 3 признаков обострения (одышки, увеличения объема отделяемой мокроты и гнойной мокроты) является хорошим подспорьем в определении бактериальной природы воспаления. Дополнительно к гнойной мокроте классическим признаком, указывающим на бактериальную этиологию, является увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов периферической крови [35]. Однако ряд более поздних работ продемонстрировал, что эти факторы могут наблюдаться при обострениях неинфекционной природы [28]. Впрочем, это дискуссионный вопрос, и при анализе этих данных необходимо учитывать возможности и ограничения привлекаемой микробиологической диагностики. Так или иначе, это послужило предпосылкой к поиску новых маркеров, которые бы обладали практической значимостью в решении вопроса о назначении АБ.

Например, в исследовании M. Vafadhel и соавт. 2011 г. уровень интерлейкина-8 коррелировал с бактериальной инфекцией, а хемокин IP-10 (CXCL-10) – с вирусной этиологией обострений [36]. В этом контексте весьма интересны данные о том, что среди больных с частыми обострениями неинфекционной природы можно выделить группу с высокими уровнями эозинофилов периферической крови. Очевидно, что это открывает терапевтические возможности ингаляционных ГКС, снижающих частоту обострений у данной категории.

В последующем основная часть работ касалась определения СРБ и прокальцитонина для решения вопроса о назначении антимикробной терапии. Впрочем, многочисленные

исследования не дали решения по «точке отсечения» вирусной и бактериальной инфекции, но, по нашему мнению, уровень 30 мг/л и выше является хорошим признаком, свидетельствующим о необходимости назначения антимикробного препарата. И, несомненно, алгоритмы ведения больных, созданные с учетом необходимости определять уровень СРБ или прокальцитонина (биомаркер-управляемая терапия), сопровождаются существенным уменьшением неоправданного назначения АБ, без увеличения риска неблагоприятных исходов [37, 38].

Итак, при наличии критериев, указывающих на бактериальную этиологию, нужно назначать антибактериальную терапию неотложно, не дожидаясь результатов микробиологического исследования. В случае нетяжелых обострений, не требующих госпитализации (амбулаторная практика), рутинная этиологическая диагностика не рекомендуется. Ключевыми качествами при выборе лекарственного средства являются активность в отношении потенциальных возбудителей обострения ХОБЛ (в первую очередь против гемофильной палочки) и возможность преодоления механизмов антибиотикорезистентности, которые демонстрируют актуальные микроорганизмы.

H. influenzae. Устойчивость *H. influenzae* к амоксициллину составляет в настоящее время 20–25% вследствие выработки β-лактамаз, разрушающих структуру АБ [6]. Считается, что в данном случае можно также ожидать меньшей чувствительности возбудителя к пероральным цефалоспорином II поколения (цефуросиму), но не к действию препаратов III поколения (цефиксиму и цефдиторену). Существуют данные, что число резистентных штаммов к цефуросиму варьирует от 5 до 15%, тогда как к препаратам III поколения – меньше 1% [6]. Стоит отметить, что цефиксим является эффективным в отношении всех штаммов гемофильной палочки, вне зависимости от продукции β-лактамаз и чувствительности к амоксициллину [39]. По данным исследования С. Harrison и соавт. 2009 г., чувствительность гемофильной палочки к амоксициллину, амоксициллину + клавулановой кислоте, азитромицину, цефиксиму и цефуросиму составила 55,2, 91,6, 0, 100 и 88,1% соответственно [40].

S. pneumoniae. Пневмококк является наиболее актуальным возбудителем инфекций нижних дыхательных путей, что связано как с широким распространением инфекций пневмококковой этиологии, включая обострение ХОБЛ, так и случаями тяжелых, а порой и фатальных, вариантов течения данной инфекции. Исследований, посвященных антибиотикорезистентности пневмококка, проведено достаточно, в среднем в европейских странах, в частности в Испании, количество пенициллин-резистентных штаммов возбудителя достигает 25% [41]. По данным С. Harrison и соавт. 2009 г., чувствительность пневмококка к амоксициллину, азитромицину, цефиксиму и цефуросиму составила 73,5, 56,7, 57,7 и 69,2% соответственно [40].

В исследовании, проведенном в Белоруссии, в 23,1% случаев обнаружены штаммы *S. pneumoniae*, чувствительные к пенициллину, при увеличенной экспозиции (минимальная подавляющая концентрация, МПК, – 4 мг/л), и наблюдались высокие уровни резистентности к ампициллину (МПК≥4 мг/л), цефуросиму (МПК≥4 мг/л), меропенему (МПК≥1 мг/л) – 57,7%, цефотаксиму – 50% (МПК≥4 мг/л), цефтриаксону – 46,2% (МПК≥4 мг/л). Нечувствительны к действию эритромицина 50% штаммов пневмококка (МПК≥1 мг/л), 53,9% нечувствительны к ко-тримоксазолу (МПК≥4 мг/л) и 30,8% – к тетрациклину и доксициклину [42]. В России в последние годы наблюдается увеличение изолятов *S. pneumoniae*, резистентных к тетрациклину (27,4% и меньше), азитромицину (24,6% и меньше) и эритромицину (17,9% и меньше). Количество пневмококков, устойчивых (но чувствительных при увеличенной экспозиции) к пенициллину, – 29,3% [43].

Более чем вероятно, что пандемия COVID-19, сопровождавшаяся огромным числом случаев неоправданного приема азитромицина [27], поспособствовала росту количества макролидрезистентных штаммов *S. pneumoniae*. Известно, что макролиды могут не только приводить к росту перекрестной резистентности пневмококка к препаратам своего класса, но и потенцировать рост его устойчивости к аминопенициллинам [44].

M. catarrhalis. Данный возбудитель редко фигурирует в отчетах микробиологов в России, тем не менее является одним из наиболее частых микроорганизмов, ассоциированных с обострением ХОБЛ. Низкая частота его обнаружения в РФ может объясняться в том числе катастрофически малым привлечением возможностей микробиологической диагностики при ведении пациентов, переживающих текущее обострение заболевания.

Этот микроорганизм очень важен, так как подавляющее количество штаммов *M. catarrhalis* (75–95%) является продуцентами β-лактамаз, а значит, они устойчивы к действию незащитенных аминопенициллинов. Однако в отношении *M. catarrhalis* демонстрирует высокую активность «респираторные» фторхинолоны (РФХ) – моксифлоксацин, левофлоксацин; амоксициллин + клавулановая кислота и цефалоспорины III поколения – цефиксим и цефдиторен. Активность препаратов II поколения (цефуросима) существенно ниже. По данным исследований, чувствительность *M. catarrhalis* к амоксициллину, амоксициллину + клавулановой кислоте, цефиксиму и цефуросиму составила 4,8, 88,7, 100 и 37,1% соответственно [40].

Алгоритмы antimicrobial терапии при обострении ХОБЛ

Итак, согласно изложенным данным можно предположить актуальную этиологию обострения и риск встречи с «проблемными» возбудителями. У больных с ОФВ₁>50% (GOLD I–II) без факторов риска (меньше 2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний) обострение с большей долей вероятности обусловлено *H. influenzae*, *M. catarrhalis* или *S. pneumoniae*, а именно штаммами, не обладающими механизмами антибиотикорезистентности. Напротив, при наличии факторов риска, а также в случае выраженных нарушений вентиляции ОФВ₁ 30–50% (GOLD III) высок риск встречи с продуцирующими β-лактамазы изолятами *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и пенициллин-резистентными штаммами пневмококка. Плюс у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ 30–50% по GOLD III) повышается роль грамотрицательных энтеробактерий. У пациентов с крайне тяжелой степенью бронхиальной обструкции (ОФВ₁<50%, GOLD IV) помимо подобного рода возбудителей, обладающих механизмами антибиотикорезистентности, еще более возрастает риск инфицирования грамотрицательными энтеробактериями и *P. aeruginosa*.

Соответственно, при легком и среднетяжелом обострении (при наличии критериев бактериальной инфекции) в случае отсутствия факторов риска встречи с антибиотикорезистентными возбудителями можно ожидать клинический эффект амоксициллина и цефалоспоринов III поколения цефиксима, цефдиторена [2–6].

В отношении макролидов дискуссия продолжается. С одной стороны, данные препараты не рассматриваются в ряду рекомендуемых для терапии обострений ХОБЛ в связи с низкой активностью в отношении основного возбудителя – гемофильной палочки. Кроме того, дополнительным аргументом являются результаты микробиологических исследований, свидетельствующие о значительном росте штаммов пневмококка, нечувствительных к действию макролидов. Сюда же можно добавить тот факт, что широкий прием азитромицина при COVID-19, очевидно, еще продемонстрирует рост количества макролидрези-

стентных штаммов актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей. С другой стороны, эксперты полагают, что в небольшом числе клинических ситуаций, когда речь идет о нетяжелом обострении у пациентов с аллергией на β -лактамы и при инфицировании «атипичными» микроорганизмами, макролиды все же могут применяться [3]. Предпочтение в данном случае отдают кларитромицину.

На наш взгляд, ситуацию можно прокомментировать следующим образом: серьезные аллергические лекарственные реакции на пероральные АБ, как правило, возникают редко, и применение макролидов может быть зарезервировано только у пациентов с анафилаксией на β -лактамы в анамнезе либо у пациентов с лабораторно доказанным фактом инфицирования *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*. Впрочем, как уже отмечено, их роль в обострении ХОБЛ невелика и, по данным исследований, составляет 3–5%. И, конечно, в подобного рода случаях существует альтернатива в виде РФХ.

В отношении пероральных цефалоспоринов можно отметить, что частота развития перекрестных аллергических реакций у пациентов с аллергией на β -лактамы в анамнезе невысока, что позволяет использовать их в целом ряде клинических ситуаций. Например, хорошая клиническая и микробиологическая активность цефиксима наряду с его безопасностью расширяют возможности ведения больных с инфекционным обострением ХОБЛ. Так, результаты российского исследования показали клиническую эффективность цефиксима, составившую 84% [45].

J. Lorenz и соавт. обследовали 222 больных с обострением хронического бронхита. В 1-й группе проводили 5-дневную терапию цефиксимом, в группе сравнения препарат применяли 10 сут. Это одна из первых работ, которая продемонстрировала эффективность короткого курса цефиксима, и в настоящее время именно 5-дневные курсы АБ наиболее рекомендованы в терапии нетяжелых обострений заболевания [2, 3, 46]. Сейчас применение цефиксима в лечении неосложненного обострения ХОБЛ регламентировано на страницах проекта Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных с ХОБЛ [3].

При обострении ХОБЛ и факторах риска встречи с «проблемными» возбудителями, а также в случае тяжелых нарушений вентиляции (ОФВ₁ 30–50%) наиболее целесообразно применять амоксициллин + клавулановую кислоту или РФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин). Выбор в пользу РФХ может осуществляться в первую очередь у пациентов с аллергией на β -лактамы в анамнезе или в ситуациях без положительного ответа на первоначально назначенное лечение.

По результатам метаанализа, включившего 11 рандомизированных клинических исследований клинической эффективности, известно, что моксифлоксацин не уступает АБ других групп, а по бактериологической активности превосходит их [47]. Интересные данные получены в исследовании MOSAIC, где моксифлоксацин сравнивали с амоксициллином, кларитромицином и цефуроксимом в терапии обострений ХОБЛ. В исследование включали пациентов в стабильном состоянии, в последующем при развитии у них обострения создавались рандомизированные лечебные группы, получающие антибиотикотерапию по одному из четырех режимов: моксифлоксацин, амоксициллин, кларитромицин или цефуроксим. Наблюдение продолжалось в течение 9 мес после обострения. Процент выздоровевших оказался сходным, однако время безрецидивного периода было более продолжительным в группе, получавшей моксифлоксацин [48].

В исследовании MAESTRAL 2012 г. клиническая эффективность моксифлоксацина составила 84,3% против

74,6% при сравнении с амоксициллином + клавулановой кислотой. Отдаленные результаты эффективности моксифлоксацина также превосходят показатели амоксициллина + клавулановой кислоты, т.е. терапия моксифлоксацином обеспечивает более длительный безрецидивный период [49]. В исследовании AVANTI показаны высокая эффективность и безопасность моксифлоксацина в амбулаторных условиях, сопровождавшиеся более быстрым регрессом клинических проявлений обострения ХОБЛ [50].

Моксифлоксацин демонстрирует хороший профиль безопасности [48, 51]. Он обладает минимальной фототоксичностью по сравнению с другими фторхинолонами и оказывает незначительное влияние на интервал QT [52]. Также препарат демонстрирует низкую гепатотоксичность по сравнению с другими фторхинолонами и АБ других групп. Моксифлоксацин метаболизируется в печени и не задействует систему цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственного взаимодействия³ [53]. При ведении больных с обострением ХОБЛ, имеющих факторы риска инфицирования синегнойной инфекцией, рекомендуется назначать фторхинолоны с антисинегнойной активностью – ципрофлоксацин или левофлоксацин.

Противовирусная терапия

Респираторные вирусы являются основным триггером при развитии обострений ХОБЛ, что делает их привлекательной мишенью для фармакотерапии [30, 54]. В отношении гриппа есть лекарственные средства с прямым противовирусным действием – осельтамивир, занамивир или балоксавир марбоксил. Их целесообразно применять у больных гриппом, имеющих факторы риска тяжелого или осложненного течения. Это пациенты с хронической патологией респираторного тракта (ХОБЛ и бронхиальная астма), пожилые люди, а также другие коморбидные больные [30, 55]. Таким пациентам рекомендуется эмпирическое назначение данных препаратов, если они демонстрируют очевидные клинические проявления гриппа в период сезонного подъема заболеваемости в регионе [30, 55]. В случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на вирусы гриппа методом полимеразной цепной реакции терапию следует отменить. Риновирусная инфекция встречается наиболее часто, но препаратов с прямым действием в отношении риновирусов, а также других респираторных вирусных агентов не существует [30, 55].

В отношении COVID-19 необходимо отметить, что пациенты с ХОБЛ порой демонстрируют тяжелое течение, которое усугубляется проявлениями дыхательной недостаточности вследствие хронического воспаления дыхательных путей. Но вызывает ли вирус SARS-CoV-2 острое воспаление респираторного тракта или является триггером для усиления бактериальной нагрузки, остается загадкой и предметом дискуссий. На наш взгляд, такого не происходит, но в разные промежутки от дебюта вирусной инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающие с нарушением газообменной функции легких [54, 56], тогда как даже в тяжелых случаях новой коронавирусной инфекции эпителий дыхательных путей остается интактным, без признаков воспаления.

Таким образом, при инфицировании COVID-19 пациента с ХОБЛ целью назначения противовирусных препаратов является возможность не просто остановить клинические проявления, но предотвратить развитие тяжелого поражения легких в рамках этого процесса. Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются молнупиравир, нирмагрезелвир + ритонавир, ремдесивир [55, 56].

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кимокс® (ЛП-005800 от 16.09.2019). Режим доступа: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/4ba219b6-cc40-482e-ac8c-b0023069faa6#summary>. Ссылка активна на 24.08.2023.

Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения⁴, как можно раньше (в течение 5 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется противовирусная терапия молнуприавиром или препаратом нирматрелвир + ритонавир. Госпитализированным больным с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в искусственной вентиляции легких, как можно раньше (в течение первых 7 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется терапия ремдесивиром.

Заключение

Таким образом, дискуссия в отношении обострений ХОБЛ продолжается. Для клинической практики, очевидно, необходимы понятные практическому врачу данные, позволяющие объективизировать тяжесть обострения, критерии назначения АБ, требующие дополнения в виде обязательного определения биомаркеров воспаления, фенотипирование пациентов и многое другое. С течением времени меняются режимы антимикробной терапии инфекционного обострения ХОБЛ, все настойчивее звучат призывы ограничения применения макролидов, напротив, текущие данные об антибиотикорезистентности расширяют возможности применения цефалоспоринов III поколения для перорального приема. Основой ведения пациентов с факторами риска остаются «защищенные» аминопенициллины и «респираторные» фторхинолоны.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Sadatsafavi M, Xie H, Etmann M, et al; Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One*. 2018;13(11):e0191243. DOI:10.1371/journal.pone.0191243
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 24.08.2023.
- Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2023 (проект) [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh, 2023 (proekt) (in Russian)].
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalencia y determinantes de la EPOC en España: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):61-9. DOI:10.1016/j.arbres.2020.07.024
- Lorenz J, Bals R, Dreher M, et al. Expertentreffen COPD. *Pneumologie*. 2017;71(5):269-89. DOI:10.1055/s-0043-106559
- Rodríguez González-Moro JM, Izquierdo Alonso JL. Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. Beyond COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(5):429-40. DOI:10.37201/req/125.2021
- MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-51. DOI:10.1111/resp.14041
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;10:45-9 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Sovremennyy vzglyad na farmakoterapiyu obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi boleznii legkikh. *Lechashchii vrach*. 2009;10:45-9 (in Russian)].
- Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(1):37-43. DOI:10.1378/chest.06-0668
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(5 Suppl. 2):398S-401S. DOI:10.1378/chest.117.5_suppl_2_398S
- Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1600791. DOI:10.1183/13993003.00791-2016
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204. DOI:10.7326/0003-4819-106-2-196
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-23. DOI:10.1164/ajrccm.164.9.2105011
- Celli B, Barnes P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38. DOI:10.1183/09031936.00109906
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet*. 1998;351(9105):773-80. DOI:10.1016/S0140-6736(97)03471-5
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1700214. DOI:10.1183/13993003.00214-2017
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):117-21. DOI:10.4104/pcrij.2013.00016
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. DOI:10.1136/thx.2005.040527
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2008;10(1):15-23 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter*. 2008;10(1):15-23 (in Russian)].
- Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax*. 2011;66(7):591-6. DOI:10.1136/thx.2010.155358
- Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-91. DOI:10.2147/COPD.S122282
- Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(2):109-4. DOI:10.1513/pats.2306029
- González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):461-84 [González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, et al. Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):461-84 (in Spanish)].
- Kherad O, Rutschmann OT. Infections virales à l'origine des exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Praxis*. 2010;99(4):235-40 [Kherad O, Rutschmann OT. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis*. 2010;99(4):235-40 (in German)]. DOI:10.1024/1661-8157/a000034
- Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):853-60. DOI:10.1164/rccm.200709-1413OC
- Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: Characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14:103. DOI:10.1186/1471-2466-14-103
- Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В., и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;11:4 [Maleev VV, Zaitsev AA, Yakovlev SV, et al. O primenenii antibakterial'noi terapii u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;11:4 (in Russian)].
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114-21. DOI:10.1164/rccm.200506-859OC
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, et al. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):871-6. DOI:10.1164/rccm.200509-1489OC
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaitsev AA, Sinopal'nikov AI. Ratsional'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].
- Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1117-24. DOI:10.1164/rccm.201205-0806OC

⁴Факторы риска тяжелого течения COVID-19 – пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.).

32. Mallia P, Contoli M, Caramori G, et al. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des.* 2007;13(1):73-97. DOI:10.2174/138161207779313777
33. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(5):846-52. DOI:10.1183/09031936.05.00043405
34. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):491-7. DOI:10.1164/rccm.200708-1234OC
35. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill S. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117(6):1638-45. DOI:10.1378/chest.117.6.1638
36. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):662-71. DOI:10.1164/rccm.201104-0597OC
37. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(9):639-50. DOI:10.1080/23744235.2019.1644456
38. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802014. DOI:10.1183/13993003.02014-2018
39. Jansen WTM, Verel A, Beitsma M, et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of Haemophilus influenzae. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):873-7. DOI:10.1093/jac/dkl310
40. Harrison CJ, Woods C, Stout G, et al. Susceptibilities of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and Moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):511-9. DOI:10.1093/jac/dkn538
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. 2018. DOI:10.2900/230516
42. Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключко Н.Л., и др. Чувствительность к антибиотикам штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных от пациентов с пневмонией в Беларуси. *Медицинские новости.* 2017;12:74-82 [Davydov AV, Titov LP, Klyuiko NL, et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains isolated from patients with pneumonia in Belarus. *Meditsinskie novosti.* 2017;12:74-82 (in Russian)].
43. Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С. Современное состояние антимикробной резистентности Streptococcus pneumoniae и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Пульмонология.* 2023;33(4):534-41 [Kurkova AA, Muraviov AA, Kozlov RS. The current status of antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and specific vaccine prevention of pneumococcal infection. *Pulmonologiya.* 2023;33(4):534-41 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-3655
44. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial assistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1288-97. DOI:10.1086/429242
45. Цой А.Н., Сафонова Е.В., Гучев И.А. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. *Лечащий врач.* 2011;1:86-90 [Tsoi AN, Safonova EV, Gucev IA. Tsefiksīm. Klinicheskaia effektivnost' pri obostrenii netiazheloi khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh i vliianie na razvitiye retsidivov zabolevaniia. *Lechashchii vrach.* 2011;1:86-90 (in Russian)].
46. Lorenz J, Steinfeld P, Drath L, et al; Cefixime Short-Course versus Standard-Course Study Group. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Investig.* 1998;15(1):13-20. DOI:10.2165/00044011-199815010-00002
47. Liu KX, Xu B, Wang J, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):221-9. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.12
48. Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2004;125(3):953-64. DOI:10.1378/chest.125.3.953
49. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J.* 2012;40(1):17-27. DOI:10.1183/09031936.00090311
50. Chuchalin A, Zakharova M, Dokic D, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI). *BMC Pulm Med.* 2013;13:5. DOI:10.1186/1471-2466-13-5
51. Tulkens P, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin Safety An Analysis of 14 Years of Clinical Data. *Drugs RD.* 2012;12(2):71-100. DOI:10.2165/11634300-000000000-00000
52. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf.* 2009;32(5):359-78. DOI:10.2165/00002018-200932050-00001
53. Stass H, Kubitzka D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration. *Clin Pharmacokinet.* 40(Suppl. 1):1-9. DOI:10.2165/00003088-200140001-00001
54. Пащенко М.Б., Зайцев А.А., Чернов С.А., и др. Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Военно-медицинский журнал.* 2022;343(8):20-7 [Patsenko MB, Zaitsev AA, Chernov SA, et al. Practical approaches to the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Voенno-meditsinskii zhurnal.* 2022;343(8):20-7 (in Russian)]. DOI:10.52424/00269050_2022_343_8_20
55. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Баранов А.А., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. М., 2023 [Avdeev SN, Adamian LV, Baranov AA, et al. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 17. Moscow, 2023 (in Russian)].
56. Зайцев А.А., Ключков О.И., Горелов А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины.* 2009;5:4-10 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Gorelov AV. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: perspektivy protivovirusnoi terapii. *Vestnik semeinoi meditsiny.* 2009;5:4-10 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU