

Современные представления о режимах антимикробной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких

А.А. Зайцев^{1,2}, И.В. Лещенко^{3,4}

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

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

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁴Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

В публикации рассматриваются современные режимы антимикробной терапии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких с позиций обновленной версии национальных рекомендаций. Представлены показания к назначению антибиотиков, этиология обострений, факторы риска встречи с микроорганизмами, обладающими механизмами антибиотикорезистентности, алгоритм выбора антимикробного препарата.

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

Для цитирования: Зайцев А.А., Лещенко И.В. Современные представления о режимах антимикробной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):616–621. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202406

REVIEW

Modern concepts of antimicrobial therapy regimens for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A review

Andrey A. Zaytsev^{1,2}, Igor V. Leshchenko^{3,4}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁴Ural Research Institute of Phthiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The publication discusses modern antimicrobial therapy regimens in patients with exacerbation of chronic obstructive pain. Lung diseases from the perspective of the updated version of national recommendations. Indications for prescribing antibiotics, etiological exacerbation risk factors, risk factors for encountering microorganisms with antibiotic resistance mechanisms, selection algorithm antimicrobial drug.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antimicrobial drugs

For citation: Zaytsev AA, Leshchenko IV. Modern concepts of antimicrobial therapy regimens for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):616–621. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202406

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является важной проблемой для практического врача. Во-первых, распространенность заболевания среди лиц старше 40 лет составляет не менее 15% и имеет тенденцию к неуклонному росту, во-вторых, ежегодное количество фатальных исходов, ассоциированных с ХОБЛ, превышает, по данным Всемирной организации здравоохранения, 3 млн человек [1–4]. Очевидно, что пациенты, переживающие обострение ХОБЛ, являются нередкими посетителями амбулаторного приема у врача общей практики, что диктует необходимость повышения

знаний у широкого круга практических специалистов. Согласно исследованиям обострение заболевания негативным образом влияет на качество жизни пациентов, сопровождается прогрессированием нарушений вентилиации и характеризуется высоким риском смерти [5, 6].

Итак, обострение ХОБЛ – событие, характеризующееся усилением одышки и/или появлением или усугублением кашля с мокротой, которое диктует необходимость изменения терапии:

- обострение может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией;

Информация об авторах / Information about the authors

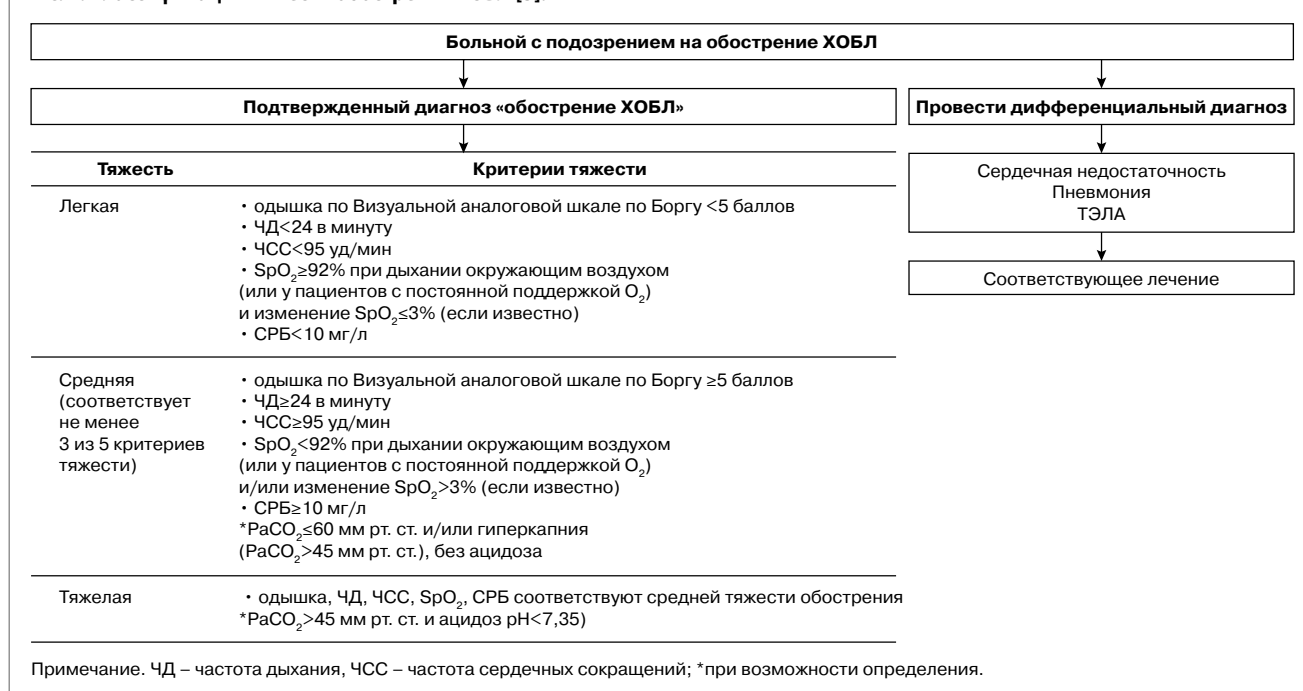
✉ **Лещенко Игорь Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ». E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. 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

✉ **Igor V. Leshchenko** – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Ural Research Institute of Phthiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases. E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

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

Рис. 1. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [3].



• как правило, связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей [1–3].

Развитие обострений является характерной чертой прогрессирующего течения ХОБЛ. Известно, что именно обострение является, вероятно, самой частой причиной обращения больных ХОБЛ за неотложной врачебной помощью. Частое развитие обострений сопровождается длительным ухудшением (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, ведет к более быстрому прогрессированию заболевания и значимому снижению качества жизни пациентов. Развитие обострения также сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение, что обусловлено как привлечением дополнительных лекарственных средств (антибиотики, мукоактивные препараты и пр.), так и лечением, связанным с декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. Экспертами GOLD-2023 предложены определение и классификация тяжести обострений ХОБЛ, получившие название «Римское предложение объединенной Рабочей группы, представленное в обновленных клинических рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь легких» (рис. 1) [3, 7].

Ключевые вопросы, на которые необходимо ответить практическому специалисту в случае ведения больного с обострением ХОБЛ, звучат следующим образом:

1) оценить необходимость назначения антимикробной терапии;

2) выбор наиболее эффективного препарата должен осуществляться с учетом клинической ситуации (т.е. оценка факторов риска встречи с резистентными штаммами микроорганизмов, вызвавших обострение);

3) какова оптимальная длительность применения антимикробного препарата (АМП) в конкретном случае?

Очевидно, что, отвечая на первый вопрос, необходимо понимать первопричину обострения. Как правило, чаще всего встречаются процессы, вызванные инфекционными бактериальными агентами, но порядка 20% обострений могут иметь неинфекционную причину. В их числе:

• низкая комплаентность пациентов (невыполнение врачебных предписаний в отношении базисной терапии – длительнодействующие бронхолитики) [8];

- негативное действие различных аэрополлютантов;
- декомпенсация сопутствующей патологии (застойная сердечная недостаточность и пр.);
- нерациональная терапия на амбулаторном этапе, самолечение (неадекватное использование β-блокаторов, седативных препаратов и др.);
- травмы груди, переломы ребер, ушибы легких;
- развитие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Нередко инфекционные обострения происходят на фоне переносимой больным вирусной инфекции (грипп, риновирусная инфекция и пр. [9]). В данном случае стоит понимать, что вирусы выступают «проводником» для бактериальной флоры, колонизирующей дыхательные пути больного человека. Это важный вопрос, так как показаниями для назначения антимикробной терапии (АБТ) являются клинические симптомы, очевидные именно для бактериального воспаления [10]. Стратификация обострений ХОБЛ, позволяющая сформировать показания к АБТ, представлена на рис. 2 [10].

Данная стратификация несет в себе важнейшую практическую цель, связанную с решением вопроса о назначении антимикробной терапии. Очевидно, что при наличии всех 3 критериев у пациента высок риск инфекционного обострения бактериальной природы, требующего назначения антибиотика [10]. Гнойная мокрота в случае ХОБЛ (в отличие от острого бронхита) является несомненным критерием бактериального воспаления, поэтому при наличии 2 из 3 признаков обострения, если пациент предъявляет жалобы на кашель с отхождением гнойной мокроты, антибиотики также будут рекомендованы [3].

Конечно, современная практика должна учитывать и дополнительные лабораторные критерии при решении этого вопроса. Например, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) ≥40 мг/л будет являться дополнительным аргументом в пользу назначения АМП. Очевидно, что выбрать «точку отсечения» в данном случае непросто, и врачу необходимо руководствоваться комплексной оценкой клинико-лабораторных данных. С практической точки зрения измерение уровня СРБ может также сподвигнуть практикующего врача на дополнительное обследование в виде рентгенографии органов грудной клетки для исключения пневмонии [3, 11]. В исследованиях, анализирующих уровни СРБ, позволяющие отграничить случаи внебольнич-

ной пневмонии от обострения ХОБЛ [11–13], фигурируют цифры 33 [11], 48 [12] и более 50 мг/л [13]. Очевидно, что лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ также является дополнительным фактором в пользу назначения АМП [3].

В дополнение к изложенному критериями высокого риска бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ являются следующие сочетания клинико-лабораторных показателей, оцениваемые в баллах [14]:

- уровень сывороточного СРБ >70 мг/л – 2 балла;
- длительность прогрессирования симптомов более 1 дня – 1,5 балла;
- число нейтрофилов в периферической крови более 9500/мкл – 1 балл.

Итого максимально – 4,5 балла – высокий риск бактериальной инфекции.

АБТ также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ с дыхательной недостаточностью, нуждающимся в высоких уровнях респираторной поддержки – инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

Этиология обострений ХОБЛ известна благодаря многочисленным исследованиям [3, 15], доказавшим основной вклад (75–80%) следующих микроорганизмов – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. К менее частым микробным агентам инфекционного обострения ХОБЛ относятся *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. О возможной этиологической роли *P. aeruginosa* в развитии обострения ХОБЛ врачу следует задуматься, если на приеме большой со структурными изменениями легких – бронхоэктазы; у пациента тяжелые бронхообструктивные нарушения (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должного); если ранее по данным лабораторной диагностики определялась *P. aeruginosa* из образца мокроты. Кроме того, высокий риск синегнойной инфекции демонстрируют лица, ранее находившиеся на стационарном лечении (продолжительность ≥ 2 дней в течение предшествующих 90 дней); в случае частого применения АМП (≥ 4 курсов в течение года); больные, принимающие системные глюкокортикостероиды – ГКС (> 10 мг преднизолона в последние 2 нед). «Атипичные» возбудители – *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae* – не являются частыми возбудителями обострения ХОБЛ, по некоторым данным, их роль не превышает 5% [16].

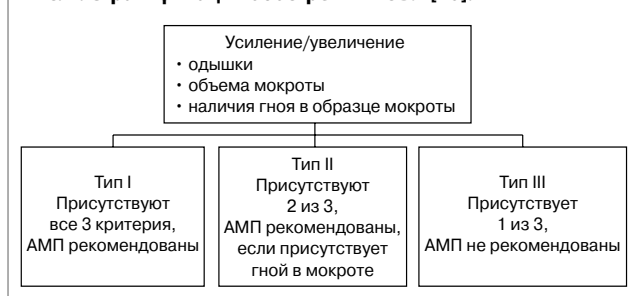
К состояниям, которые могут напоминать обострения ХОБЛ и/или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, декомпенсация застойной сердечной недостаточности, аритмии, развитие пневмоторакса, травма груди. Эти состояния следует дифференцировать от обострений ХОБЛ и при их наличии проводить соответствующую терапию. В плане диагностики альтернативных процессов ведущее значение имеет простой алгоритм, включающий:

- 1) определение СРБ;
- 2) общеклинический анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов;
- 3) рентгенографию органов грудной клетки;
- 4) электрокардиографию;
- 5) определение D-димера;
- 6) эхокардиографию;
- 7) определение ProBNP и прочее при наличии показаний.

Основные принципы выбора АМП при обострении ХОБЛ включают в себя оценку факторов риска инфицирования резистентными микроорганизмами (например, штаммы гемфильной палочки, вырабатывающие β -лактамазы, пенициллин-резистентные штаммы пневмококка и пр.). В их числе:

- 1) степень выраженности нарушений вентиляции по данным спирометрического исследования (градация по GOLD);

Рис. 2. Стратификация обострений ХОБЛ [10].



2) частота обострений (2 и более в течение года);

3) возраст ≥ 65 лет; сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [3].

Помимо изложенного следует учитывать факт предшествующей антимикробной терапии, наличие иных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, алкоголизм, заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью и пр.), контакт с детьми, посещающими детские сады, лечение ран в домашних условиях и, конечно, предшествующие заболеванию госпитализации. Наличие данных факторов позволит предположить инфицирование «проблемными» микроорганизмами и сделать выбор в пользу «защищенных» аминопенициллинов, фторхинолонов.

У больных с легкой и средней тяжестью нарушений вентиляционной способности легких ($\text{постбронхоэктазический } \text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ и 50–80% – т.е. GOLD I–II соответственно) без факторов риска рекомендовано применение следующих АМП: амоксициллин или цефалоспорины III поколения для перорального приема (цефиксим, цефдиторен) или макролиды (кларитромицин, азитромицин) [3, 17–20].

Макролиды целесообразно применять в случае аллергии на β -лактамы в анамнезе. При выборе макролидного антибиотика предпочтение отдается кларитромицину. В условиях антибиотикорезистентности короткий период полувыведения (3–7 ч) кларитромицина защищает антибиотик от развития резистентности [18]. Кроме того, метаболит кларитромицина (14-гидрокси-кларитромицин) в отношении *H. influenzae* усиливает активность кларитромицина в 2–4 раза [18].

Цефалоспорины III поколения для перорального приема, рекомендованные у пациентов с обострением ХОБЛ, включают использование цефдиторена, цефиксима и цефподоксима. Среди них стоит выделить цефдиторен как лекарственное средство, обладающее и оптимальной антипневмококковой активностью, и воздействием на *H. influenzae* и другие возбудители. Безусловным плюсом является и тот факт, что цефдиторен изучался в целом ряде исследований, посвященных терапии обострений ХОБЛ [21, 22]. В одном из них показано, что 5-дневный курс терапии цефдитореном не уступал по клинической и микробиологической эффективности 10-дневному курсу с использованием цефуроксима [22]. А это, в свою очередь, привносит важный вклад в продолжающуюся дискуссию о длительности терапии, ведь очевидно, что более короткие курсы характеризуются лучшей переносимостью и удобством для пациента, а также лучшим комплаенсом, что имеет ключевое значение при ведении больных в амбулатории [8].

У пациентов с ХОБЛ с аналогичным нарушением бронхиальной проходимости (GOLD I–II), но при наличии факторов риска – возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год) – рекомендовано использовать защищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота), альтернативой является применение респираторных фторхинолонов (РФХ) – левофлоксацина или моксифлокс-

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители инфекционных обострений и АБТ с учетом тяжести бронхиальной обструкции по GOLD [3]

Градация по GOLD	Пост. ОФВ ₁ , %	Вероятные возбудители	Антибактериальные препараты
GOLD I–II (легкая и умеренная бронхиальная обструкция) без факторов риска	>50	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, «новые» макролиды (klarитромицин, азитромицин), Цефалоспорины III
GOLD I–II (легкая и умеренная бронхиальная обструкция) с факторами риска*	>50	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP	РФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам
GOLD III (тяжелая бронхиальная обструкция)	30–50	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP Гр(-) энтеробактерии	РФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин/клавуланат ампициллин/сульбактам
GOLD IV (крайне тяжелая бронхиальная обструкция)	<30	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Гр(-) энтеробактерии <i>P. aeruginosa</i> **	Фторхинолоны (ципрофлоксацин)/РФХ (левофлоксацин) ± антисинегнойные β-лактамы

Примечание. Пост. ОФВ₁ – постбронходилатационный ОФВ₁, PRSP – пенициллин-резистентные *S. pneumoniae*; *факторы риска: возраст ≥65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥2 в год); **предикторы инфекции *P. aeruginosa*:
• частые курсы антибиотиков: ≥2 за год;
• ОФВ₁ <30% от должной величины;
• выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
• частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 нед);
• бронхоэктазы.

сация [23]. Такой же режим антимикробной химиотерапии предусмотрен для лечения обострения у больных с бронхиальной обструкцией по GOLD III (ОФВ₁ 30–50%). В данном случае также предполагается, что обострение ассоциировано с «проблемными» возбудителями, обладающими механизмами антибиотикорезистентности.

В случае развития обострения у лиц с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями вентиляционной способности легких – ОФВ₁ <30% (GOLD IV), а также при наличии факторов риска *P. aeruginosa* [инфекции: частые курсы антибиотиков ≥2 за год; ОФВ₁ <30% от должной величины; выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 нед); структурные изменения легких – бронхоэктазы] рекомендованы РФХ с антисинегнойной активностью – цiproфлоксацин, левофлоксацин в монотерапии или в комбинации с антисинегнойными β-лактамами (цефепим, цефоперазон и др.).

Режимы применения АМП в соответствии с вероятными возбудителями инфекционных обострений ХОБЛ представлены в табл. 1 [3].

Продолжительность АБТ инфекций нижних дыхательных путей до настоящего времени является предметом дискуссий. Например, ранее рекомендуемая длительность АБТ обострений ХОБЛ варьировала от 5 до 10 сут. Впоследствии появились исследования, свидетельствующие о том, что более короткие курсы (5–7 дней) сопровождаются сравнимой клинической и бактериологической эффективностью по сравнению с более длительным применением антибиотика [24–26]. При этом, очевидно, более короткие курсы удобны для больного, сопровождаются меньшим количеством нежелательных явлений и лучшей комплаентностью [8]. Таким образом, оптимальная рекомендованная продолжительность антимикробной терапии при нетяжелом обострении ХОБЛ составляет 5–7 сут [3].

Завершая разговор об антимикробной терапии обострений ХОБЛ, стоит упомянуть и о методах профилактики. Так, вакцинация против пневмококковой инфекции может снизить заболеваемость тяжелой пневмококковой пневмонией с бактериемией, но такие ситуации являются относительно редкими. Влияние вакцинации на частоту обострений ХОБЛ, смертность пациентов требует дальнейшего изучения. Но с целью снижения заболеваемости тяжелыми инвазивными пневмококковыми инфекциями всем пациентам с ХОБЛ необходимо рекомендовать проведение вакцинации. Режим вакцинации следующий: лицам 18–64 лет,

страдающим ХОБЛ, рекомендуется вводить 1 дозу пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), затем, не ранее чем через 1 год, – 1 дозу пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ23) [27].

Учитывая тот факт, что вирусная инфекция нередко является первопричиной развития обострений, очевидно, что снижение заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом может привести к снижению их частоты [28]. В связи с этим больным ХОБЛ целесообразно проводить ежегодную вакцинацию против гриппа [29].

В последние годы появился ряд свидетельств эффективности использования бактериальных лизатов для снижения частоты обострений ХОБЛ. Например, использование OM-85 и РМВL® продемонстрировало (в том числе в метаанализе) как уменьшение потребности в привлечении антимикробной химиотерапии, так и снижение числа обострений ХОБЛ, если таковые все же регистрировались [30, 31]. Впрочем, необходимы дальнейшие исследования, которые определят фенотипы пациентов, профилактическое значение и роль бактериальных лизатов в режимах ведения пациентов с ХОБЛ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

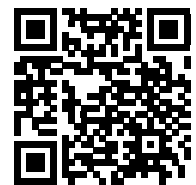
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- 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: 15.08.2023.
- Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat*. 2004;54(13):1408-13.
- Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2023 (проект). Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. Ссылка активна на 15.08.2023 [Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease, 2023 (project). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. Accessed: 15.08.2023 (in Russian)].
- The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> Accessed: 15.08.2023.
- Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
- Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;64:925-31.
- Celli B, MacNee W. ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-8.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;1:50-9 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Patient compliance with antimicrobial therapy of lower respiratory tract infections. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2008;1:50-9 (in Russian)].
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10:80-6 [Zaitsev AA, Sinopal'nikov AI. Rational'naia farmakoterapija ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Consilium Medicum*. 2008;10:80-6 (in Russian)].
- Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
- Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125:1335-42.
- Bafadhel M, Clark T, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*. 2011;139(6):1410-7.
- Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубairoва П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский медицинский журнал*. 2008;13:19-24 [Avdeev SN, Baïmakanova GE, Zubairova PA. Vozmozhnosti S-reaktivnogo belka v diagnostike bakterial'noi infektsii i pnevmonii u bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2008;13:19-24 (in Russian)].
- Ruiz-González A, Sáez-Huerta E, Martínez-Alonso M, et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization Int. *J Cron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:773-9. DOI:10.2147/COPD.S356950
- Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355.
- Diederer B, van der Valk P, Kluytmans J, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:240-4.
- Guggenbichler J, Kastner H. The influence of macrolide antibiotics on the fecal and oral flora. *Infect Med*. 1998;15:17-25.
- Hardy DJ, Swanson RN, Rode PA, et al. Enhancement of the In Vitro and In Vivo Activities of Clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-Hydroxy-Clarithromycin, Its Major Metabolite in Humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:1407-13.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;2:111-29 [Kozlov RS, Dekhnych AV. Cefditoren pivoxil: clinical, pharmacological, and microbiological aspects. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2014;2:111-29 (in Russian)].
- Giménez M, Aguilar L, José Granizo J. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidisciplinary Res Med*. 2018;13:40. DOI:10.1186/s40248-018-0152-5
- Miyazaki T, Fukushima K, Hashiguchi K, et al. Efficacy and safety of cefditoren pivoxil for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective multicenter interventional study. *J Infect Chemother*. 2019;25(9):702-7.
- Alvarez-Sala JL, Karlos P, Martínez-Beltrán J, et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(5):1762-7. DOI:10.1128/AAC.50.5.1762-1767.2006
- Canut A, Martín-Herrero J, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:605-62.
- Falagas M, Avgeri S, Matthaiou D, Dimopoulos G. Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(3):442-50.
- Lorenz J, Steinfeld P, Drath L, et al. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Investig*. 1998;15(1):13-20.
- Chodosh S, DeAbate C, Haverstock D, et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med*. 2000;94:18-27.
- Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):5-8 [Kozlov RS, Avdeev SN, Briko NI. Vaccination against pneumococcal infections in adults. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2018;20(1):5-8 (in Russian)].
- 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 farmakoterapiju obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Lechashchii vrach*. 2009;10:45-9 (in Russian)].
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD002733.
- Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med*. 2006;6(3):199-207.
- Huang Y, Pei Y, Qian Y, et al. A meta-analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:977124. DOI:10.3389/fmed.2022.877124

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.08.2023

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



OMNIDOCTOR.RU