

Обострение хронической обструктивной болезни легких: выбор эмпирической антибиотикотерапии

В.Ю.Батурова^{✉1}, А.Г.Малявин²

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 8;
²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) имеют важное прогностическое значение для течения заболевания. Большинство обострений являются инфекционно-зависимыми, причем преимущественное этиологическое значение играют респираторные вирусы, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* у клинически и соматически ослабленных пациентов. Эмпирическое назначение антибактериального препарата при обострении ХОБЛ основано на тяжести обострения и стратификации риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Оптимальными антибактериальными препаратами для лечения среднетяжелого обострения у пациентов, не нуждающихся в госпитализации, оказываются амоксициллин/клавуланат и респираторные фторхинолоны.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, респираторная инфекция, эмпирическая антибактериальная терапия, стратификация риска, амоксициллин/клавуланат.

✉verabaturova@gmail.com

Для цитирования: Батурова В.Ю., Малявин А.Г. Обострение хронической обструктивной болезни легких: выбор эмпирической антибиотикотерапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 25–30.

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the choice of empirical antibiotic therapy

V.Yu.Baturova^{✉1}, A.G.Maliavin²

¹N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 8;
²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) have a dramatic influence on further COPD course and prognosis. The majority of COPD are associated with respiratory tract infection, with predominant etiology of respiratory viruses, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, as well as *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* in patients with severe and concomitant disease. Empiric antimicrobial treatment is based on exacerbation severity and patient's risk stratification, which refers to multi-resistant microbial agenda. Amoxicillin/clavulanate and respiratory quinolones appear to be an optimal choice for out-patients with moderate AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, respiratory tract infection, empiric antimicrobial therapy, risk stratification, amoxicillin/clavulanate.

✉verabaturova@gmail.com

For citation: Baturova V.Yu., Maliavin A.G. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the choice of empirical antibiotic therapy. Consilium

Обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), согласно определению, предлагаемому экспертами The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), называют ухудшение симптомов заболевания продолжительностью не менее 24 ч, по своей выраженности выходящее за рамки «привычной» суточной вариабельности [21]. Как правило, обострение ХОБЛ сопровождается как минимум одним из следующих явлений: 1) усиление и/или учащение приступов кашля; 2) увеличение продукции и/или усиление гнойности мокроты; 3) усиление одышки. Синдром системной воспалительной реакции, ухудшение вентиляционной функции, нарушение витальных функций (тахипноэ, гипоксемия, гемодинамическая реакция) присутствуют не всегда [3, 21, 39]. Вместе с тем значимое усиление бронхальной обструкции, развитие или обострение дыхательной недостаточности ассоциированы с более плохим прогнозом и более высокой летальностью. По K.Groenewegen и соавт. (2003 г.) госпитальная летальность у пациентов с обострением, требовавших госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу острой дыхательной недостаточности, была существенно выше, чем у лиц, получавших лечение в обычной палате (35% по сравнению с 23%) [20]. В более раннем популяционном исследовании A.Connors и соавт. (1996 г.) сообщается, что у госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ пациентов госпитальная летальность достигает 11%, 1-летняя летальность – 43%, а 2-летняя – 49% [12].

По данным разных авторов, от 70 до 80% обострений ХОБЛ ассоциированы с респираторными инфекциями

[45]. Неинфекционные причины включают ингаляции поллютантов, острые неинфекционные заболевания или обострение сопутствующих заболеваний или иммобилизацию [45].

Этиология инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ

В этиологической структуре инфекционных причин обострения ХОБЛ доминируют вирусные и бактериальные инфекции, в то время как атипичные бактерии и грибы играют второстепенную роль [48, 49].

Вирусные инфекции

Вирусы обнаруживаются в случае 1/3 обострений с использованием культурологических, серологических и методов диагностики при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наиболее часто вирусами, ассоциированными с обострением ХОБЛ, являются риновирусы [47], реже выявляются вирус гриппа, парагриппа, коронавирус и аденовирус [21, 23, 28, 38, 42, 47, 55, 60]. Респираторный синцитиальный вирус и метапневмовирус человека у иммунокомпетентных пациентов встречаются редко [17, 24]. Следует отметить, что идентификация вируса в образце бронхального секрета у пациента с ХОБЛ может не быть связана с обострением и не служить его этиологическим фактором. Существуют данные, что респираторные вирусы по данным ПЦР-диагностики имеют вплоть до 15% асимптоматичных пациентов с ХОБЛ [21, 38, 42, 47]. Исключение в данном случае

составляет вирус гриппа, чье бессимптомное носительство не описано.

Механизмы, по которым вирусы индуцируют обострение ХОБЛ, изучены достаточно подробно. Инвазия вируса в эндотелиоциты респираторного тракта вызывает их повреждение, стимуляцию мускариновых рецепторов [37], индукцию воспалительных медиаторов [27] и миграцию эозинофилов в дыхательные пути [38], что приводит как к гиперреактивности последних и активизации бронхиальной секреции, так и развитию системной воспалительной реакции.

Бактериальные инфекции

По-видимому, бактериальные инфекции служат причиной от 1/3 до 1/2 всех обострений ХОБЛ. Наиболее часто при микробиологическом исследовании эндобронхиального аспирата у пациентов с обострением ХОБЛ обнаруживаются *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [6, 15, 30, 36, 43, 56]. Также изолируются *Pseudomonas aeruginosa* и бактерии рода *Enterobacteriaceae*, особенно у пациентов с тяжелым нарушением вентилиционной функции, частыми обострениями заболевания или часто нуждающихся в госпитализации [18, 52]. Обострения ХОБЛ прочно ассоциированы с приобретением «нового» штамма *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* или *P. aeruginosa* [31, 32–34, 36, 51]. Таким образом, принято считать, что инвазия «свежего» бактериального штамма играет центральную роль в патогенезе инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ. Предположение, что развитие обострения обусловлено присоединением «нового» штамма бактерий, пришло на смену более ранней теории, согласно которой причиной обострения является увеличение титра колонизирующих респираторный тракт бактерий [50]. Данное предположение подтверждается следующими наблюдениями:

1. Обострения, связанные с «новым» бактериальным штаммом, ассоциированы с более сильным гуморальным иммунным ответом. S.Sethi и соавт. (2004 г.) показали, что обострение, связанное с «новым» штаммом *H. influenzae*, было ассоциировано с более высокими титрами специфических антител по сравнению с обострением у пациентов с предсуществовавшим штаммом *H. influenzae* [48].
2. Обострения, связанные с «новым» бактериальным штаммом, ассоциированы с более сильной воспалительной реакцией, по данным S.Sethi и соавт. (2008 г.), проявляющейся более высокой нейтрофилией эндобронхиального секрета [49].
3. Разрешение бронхиального воспаления и клинических симптомов обострения ХОБЛ ассоциировано с эрадикацией патогена из мокроты [11]. R.Wilson и соавт. (2012 г.) в популяционном исследовании показывают, что отсутствие бактериальной эрадикации к концу курса антибактериальной терапии (АБТ) ассоциировано с отсутствием клинического эффекта [63].

Атипичные возбудители

Данные о роли атипичных бактериальных инфекций в обострении ХОБЛ расходятся у разных авторов. Это обусловлено, по-видимому, неоднородными критериями диагностики обострения и этиологической диагностики инфекции. По данным источников со строгой методологией исследования (исключение внебольничной пневмонии, определение положительной бактериологической культуры при титре колонизации 10^4 и выше), заболеваемость *Chlamydia pneumoniae* при обострении ХОБЛ достигает от 3 до 5%; в то время как заболеваемость *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp. оказывается еще ниже [7, 9, 55].

Микстинфекции (вирусы плюс бактерии)

В настоящее время микстинфекции вызывают повышенный интерес как этиологические агенты обострений

ХОБЛ. A.Pari и соавт. (2006 г.) показали, что значение вирусных бактериальных и микстинфекций (вирусы плюс бактерии) в этиологической структуре обострений ХОБЛ равноценно [38]. Вместе с тем авторы подчеркивают, что наличие смешанной инфекции ассоциировано с большей тяжестью обострения, а именно степени вентилиционных нарушений и продолжительности госпитализации [38]. T.Wilkinson и соавт. (2006 г.) на выборке амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ продемонстрировали, что микстинфекция ассоциирована с более выраженным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), большей микробной нагрузкой и более выраженным системным воспалением [62].

Этиологическая диагностика обострений ХОБЛ

По классическим канонам проведения АБТ до ее назначения необходимо провести этиологическую диагностику с использованием топического материала (моча, кровь, ликвор, мокрота и т.п.) с последующим назначением антибиотиков широкого спектра действия и коррекцией терапии по результатам микробиологического исследования. Вместе с тем рутинная этиологическая диагностика у пациентов с ХОБЛ проводится далеко не всегда, поскольку образцы мокроты не являются надежными, а серологические и молекулярные методы диагностики громоздки, дорогостоящи и не всегда доступны [51]. Более распространенным в настоящее время является стратификационный подход к АБТ, согласно которому пациент по совокупности анамнестических, клинико-лабораторных и функциональных характеристик относится к категории риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

Окраска мокроты по Граму и микробиологическое исследование мокроты являются традиционными, общедоступными, но не всегда приемлемыми методами этиологической диагностики обострений ХОБЛ, связанных с бактериальной инфекцией, по следующим причинам:

1. Неоднократно демонстрировалось, что данные окраски мокроты по Граму и результаты ее микробиологического исследования при обострении и стабильном течении ХОБЛ зачастую оказываются идентичными [23]. Иными словами, данные способы диагностики не позволяют дифференцировать патогенную и сапрофитную флору.
2. Наиболее «типичные» для обострения ХОБЛ бактериальные возбудители (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*) нередко плохо изолируются из спонтанно откашливаемой мокроты, приводя к ложноотрицательным результатам. Так, в исследовании T.Murphy и соавт. (2007 г.) показано, что у ряда пациентов с обострением ХОБЛ с культурологически негативной мокротой в тех же образцах мокроты обнаруживается штамм-специфическая ДНК *H. influenzae* [32]. Кроме того, авторы отмечают, что *H. influenzae* часто ошибочно принимается за *Haemophilus haemolyticus*, как известно, не являющийся патогеном [32].

С учетом данных известных ограничений рекомендации GOLD начиная с 2007 г. не включают в перечень обязательных при обострении ХОБЛ исследований микроскопическое и микробиологическое исследование спонтанно откашливаемой мокроты [20]. Исключением служат пациенты с высоким риском полирезистентной бактериальной инфекции и/или случаи неэффективности инициальной АБТ [20].

Гнойность мокроты

Степень гнойности мокроты является важным, хоть и до известной степени субъективным, индикатором бактериальной инфекции у пациентов с обострением ХОБЛ. В одном пилотном исследовании с участием 40 пациентов с обострением ХОБЛ значимо большее количество пациентов с мокротой гнойного характера имели бактериальную

инфекцию дыхательных путей по сравнению с лицами со слизистой мокротой (77% по сравнению с 6%) [56]. Гнойный характер мокроты имеет сильную корреляцию с бактериальным титром и степенью нейтрофилии [58].

ПЦР-диагностика

Диагностические панели ПЦР разрабатывались для возможности диагностики вирусной инфекции, причем для нескольких возбудителей одновременно. В референсной лаборатории комплексная ПЦР-диагностика спонтанно откашливаемой мокроты занимает всего 2–3 ч [8, 10, 19, 25, 40]. С помощью ПЦР-диагностики возможно определение вирусов гриппа, аденовируса, парагриппа, респираторного синциатального вируса, метапневмовируса человека, коронавируса или риновируса [8].

Прокальцитонин и С-реактивный белок

Строго говоря, определение данных параметров системного воспаления не относится к этиологической диагностике микробного агента. Так, прокальцитонин является белком-предшественником кальцитонина, синтезируемого в С-клетках щитовидной железы. Наличие бактериальных токсинов является up-регулятором синтеза прокальцитонина, ввиду чего его сывороточная концентрация повышается при бактериальной инфекции. Увеличение уровня прокальцитонина может способствовать принятию решения об инициации и безопасном прекращении АБТ у пациентов с инфекциями разных локализаций. В метаанализе P.Schuetz и соавт. (2012 г.) было показано, что использование прокальцитонинового теста для назначения АБТ было ассоциировано со снижением применения антибиотиков без сопутствующего роста смертности или количества случаев неэффективного лечения во всех типах

отделений (амбулатория, реанимация и т.д.) и у пациентов с любым типом респираторной инфекции, в том числе с обострением ХОБЛ [46]. С другой стороны, в исследовании N.Soler и соавт. (2012 г.) с участием больных с обострением ХОБЛ прокальцитонин продемонстрировал низкую степень корреляции с гнойностью мокроты, тогда как С-реактивный белок, напротив, коррелировал с ней [56]. Диагностическая ценность биомаркеров системного воспаления в терапии инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ является предметом активных научных исследований.

Антибиотикотерапия

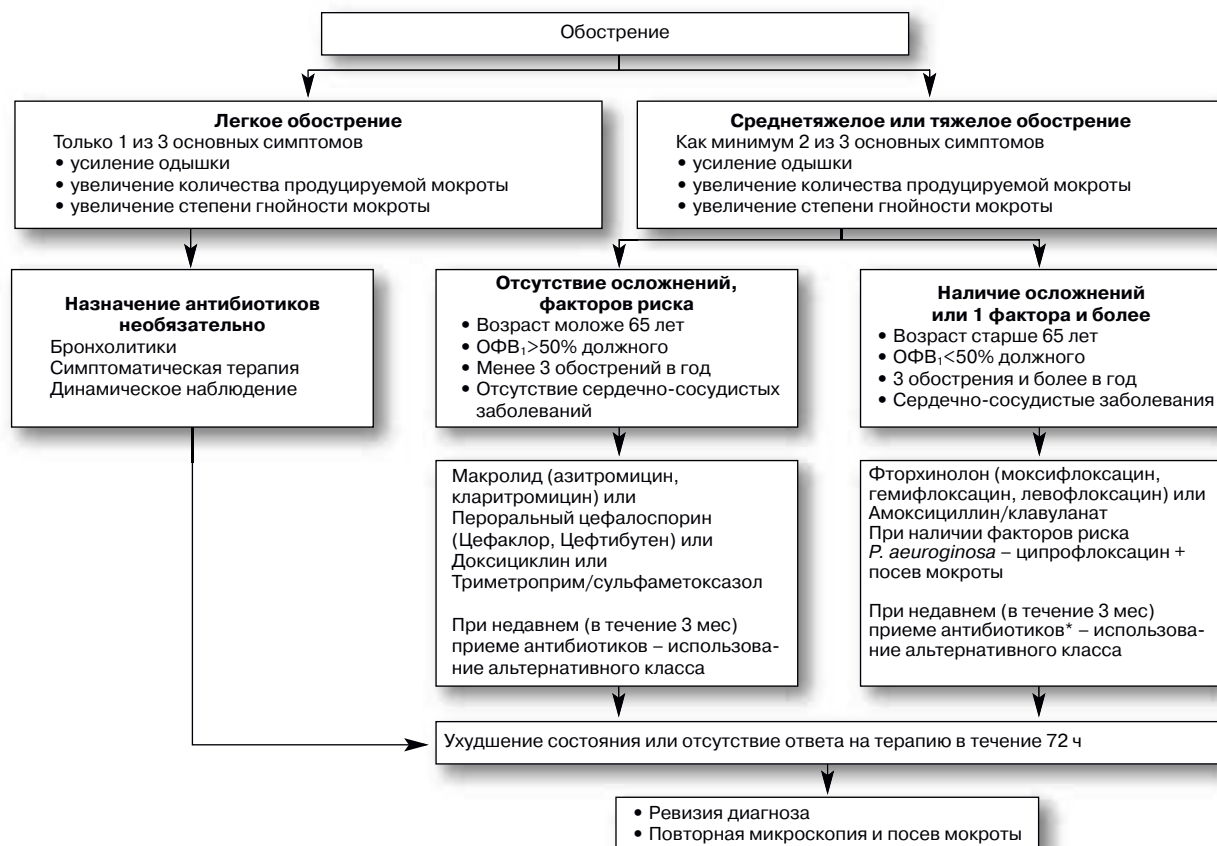
при инфекционно-зависимом обострении ХОБЛ

Использованию антибиотиков при обострениях ХОБЛ посвящены многочисленные плацебо-контролируемые и ретроспективные популяционные исследования, по результатам которых видно, что антибиотики улучшают клинический исход и должны применяться у многих лиц с обострением ХОБЛ [4, 13, 35, 41, 43, 57, 61].

Показания

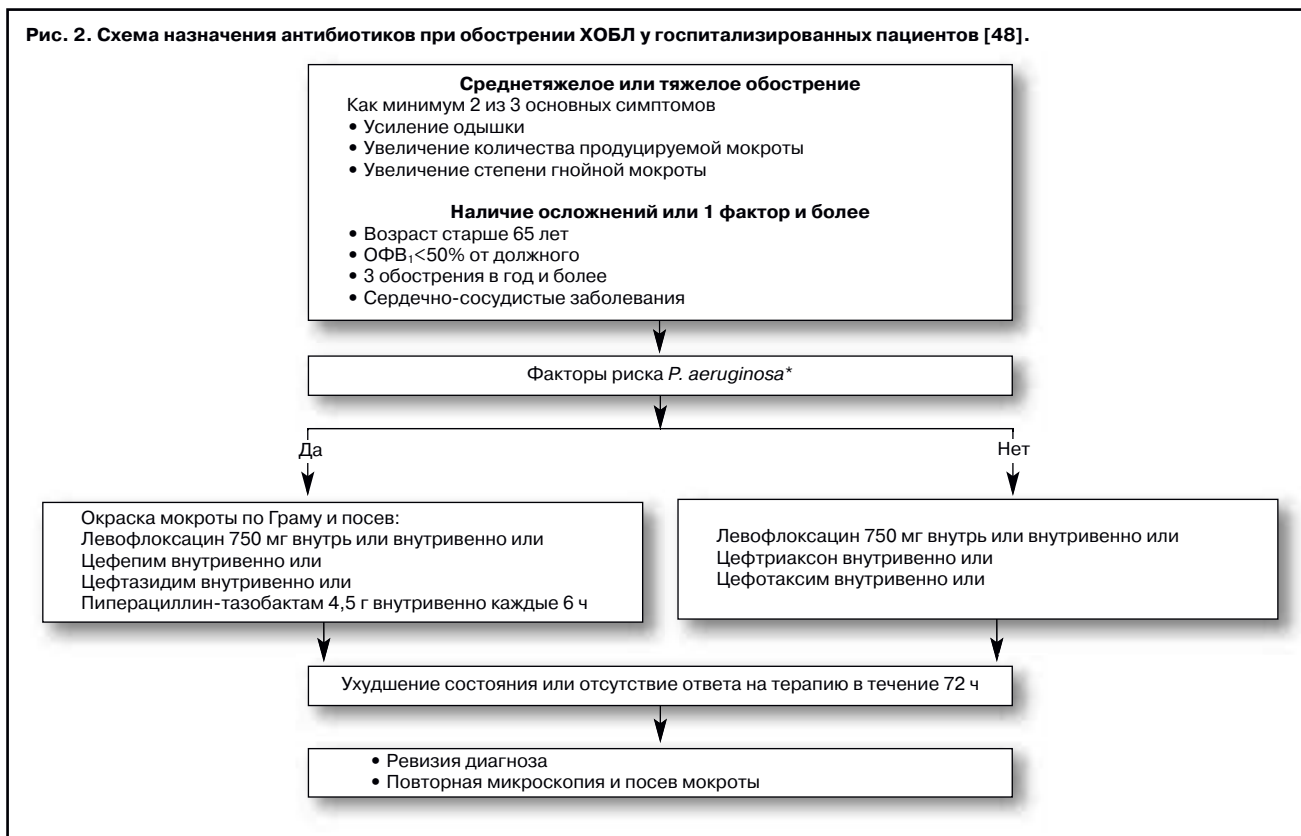
Большинство рекомендаций указывает на необходимость антибиотикотерапии у пациентов с обострением ХОБЛ, имеющих признаки бактериальной инфекции, а также у лиц с тяжелым течением заболевания и обострениями. Так, согласно GOLD по лечению обострений, АБТ рекомендуется у пациентов, требующих респираторной поддержки (неинвазивной или инвазивной), а также при обострении, связанном с повышенной гнойностью мокроты и усилением одышки или увеличением объема продуцируемой мокроты [20]. Таким образом, действующие рекомендации охватывают больший круг показаний по сравнению с традиционными указаниями N.Anthonisen [4],

Рис. 1. Схема назначения антибиотиков при обострении ХОБЛ у амбулаторных пациентов [48].



*Здесь и далее в рис. 2 – факторы риска инфекции *P. aeruginosa*: предшествовавшее использование антибиотиков (4 курса и более в течение последнего года); недавняя госпитализация (2 сут и более в течение последних 90 сут); верификация инфекции *P. aeruginosa* в ходе предыдущего обострения.

Рис. 2. Схема назначения антибиотиков при обострении ХОБЛ у госпитализированных пациентов [48].



не учитывающими наличие и тяжесть дыхательной недостаточности.

Эмпирический выбор антибиотика

При обострении ХОБЛ выбор антибиотика опирается на упомянутый стратификационный подход. Клинико-функциональными характеристиками пациентов, относящими его к стратификационной категории высокого риска, являются:

- 1) пожилой возраст (старше 65 лет);
- 2) тяжелые сопутствующие заболевания (недостаточность кровообращения, сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессия, химиотерапия);
- 3) исходно тяжелое течение ХОБЛ с выраженными вентиляционными нарушениями (с ОФВ₁ < 50% должного) и/или частыми обострениями (2 и более в течение последнего года);
- 4) АБТ в течение предшествующих 3 мес [5, 29, 63]. Пациенты, перенесшие госпитализацию в течение последних 3 мес, принимающие системные глюкокортикостероиды, а также лица с системной *P. aeruginosa* или имевшие *P. aeruginosa*-ассоциированное обострение в анамнезе, имеют повышенный риск обострения, связанного с синегнойной инфекцией [3, 18, 20, 52].

Ввиду того что наиболее типичными этиологическими факторами обострений ХОБЛ, ассоциированных с бактериальной инфекцией, у большинства пациентов являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* наряду с *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*, у пациентов с дополнительными рисками эмпирически назначаемые антибактериальные препараты должны иметь активность в отношении данных агентов [5, 59], в идеале обладать пероральной лекарственной формой и возможностью для 1–2-кратного приема в сутки. Антибактериальными препаратами, удовлетворяющими данным характеристикам, являются амоксициллин/клавуланат, азитромицин, кларитромицин, пероральные цефалоспорины (цефаклор, цефдиторен, цефподоксим, цефтибутен) и респираторные фторхинолоны. Традиционно назначавшийся в качестве терапии 1-й линии

амоксициллин в настоящее время в западных странах утратил свое значение из-за отсутствия активности в отношении продуцентов β-лактамаз и пневмококка с множественной лекарственной устойчивостью.

Наиболее крупным отечественным исследованием, посвященным изучению уровня и структуры лекарственной устойчивости пневмококка в Российской Федерации стало исследование ПЕГАС [1]. По его результатам, β-лактамы антибиотиков сохраняют высокую антипневмококковую активность: так, в 2006–2009 гг. количество резистентных к пенициллину, амоксициллину (амоксициллину/клавуланату и амоксициллину/сульбактаму), цефиксиму, цефтибутену, цефтриаксону и цефотаксиму не превышало 11, 0,4 (0,4 и 0,4) 6,8, 12,9 и 1% штаммов соответственно [1]. Наиболее высокую антипневмококковую активность продемонстрировали респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин): в 2006–2009 гг. все штаммы *Streptococcus pneumoniae* имели чувствительность к данным препаратам [1, 2].

Для удобства назначения антибактериальных препаратов современными руководствами применяют стратификационный подход отдельно для амбулаторных (рис. 1) и госпитализированных (рис. 2) пациентов [48].

В классическом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N. Anthonisen и соавт. (1987 г.) антибиотикотерапия у 173 из 362 пациентов с обострением ХОБЛ приводила к клиническому улучшению, определявшемуся как разрешение симптомов без дополнительных вмешательств (68% по сравнению с 55%) [4]. Примечательно, что преимущество от назначения антибиотиков обнаруживалось наиболее часто у пациентов с тяжелым обострением (63% по сравнению с 43%) и не отмечалось у лиц с легким обострением [4].

I. Siempos и соавт. (2007 г.) в метаанализе 19 рандомизированных исследований (7405 пациентов с обострением ХОБЛ) сравнивали эффективность макролидов (азитромицин, кларитромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин) и амоксициллина/клавуланата [53]. Авторы приходят к выводу, что меж-

внутриклассовый выбор антибиотика приводит к сопоставимым ближайшим результатам, включая разрешение признаков инфекционного процесса и улучшение клинических симптомов [53].

Рандомизированное клиническое исследование С.Цог и соавт. (2012 г.) продемонстрировало ряд краткосрочных и отсроченных преимуществ у амбулаторных пациентов, получавших по поводу обострения ХОБЛ амоксициллин/клавуланат [26]. В отличие от плацебо при назначении амоксициллина/клавуланата клиническое улучшение к 10-м суткам отмечалось у 91% по сравнению с 81%, а у 74% – клиническое излечение (по сравнению с 60%). Среднее время до очередного обострения в группе амоксициллина/клавуланата составляло 233 дня по сравнению со 166 днями в группе плацебо [26].

В упоминавшемся крупном популяционном исследовании R.Wilson и соавт. (2012 г.) сравнивается эффективность моксифлоксацина и амоксициллина/клавуланата у амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ [63]. Данное исследование включало пациентов с признаками тяжелого течения ХОБЛ (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний, выраженные вентиляционные нарушения с ОФВ₁ < 50%); первичной конечной точкой служило отсутствие клинического эффекта в ходе 8-недельного наблюдения за больными. Частота отсутствия клинического эффекта в группах моксифлоксацина и амоксициллина/клавуланата была сопоставима (21% по сравнению с 22% соответственно) [63], что позволяет считать целесообразным назначение обоих препаратов у амбулаторных пациентов со среднетяжелым обострением ХОБЛ при наличии клинических или соматических отягчающих факторов.

Стоит отметить, что мощным фактором риска инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с обострением ХОБЛ является потребность в респираторной поддержке. Так, S.Siripata-gavanit и соавт. (2012 г.) указывают, что 57,8% (22/38) обострений ХОБЛ, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, были ассоциированы с грамотрицательной флорой (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) [54]. В более ранней работе S.Ewig и соавт. (2000 г.) сообщают, что 30% обострений ХОБЛ, требовавших проведения искусственной вентиляции легких, были этиологически связаны с *Pseudomonas/Stenotrophomonas*, причем 44% случаев *Pseudomonas* обладали множественной лекарственной устойчивостью [14]. Также авторы подчеркивают, что схема АБТ была изменена у 36% (11/31) по результатам микробиологического исследования эндобронхиального аспирата, а при повторном исследовании через 72 ч у 24% пациентов была отмечена персистенция микроорганизма [14]. Данные наблюдения свидетельствуют о важности микробиологического скрининга у этой категории пациентов во избежание формирования бактериальной резистентности.

Продолжительность антибиотикотерапии

АБТ при обострении ХОБЛ в зависимости от выраженности клинического ответа на терапию обычно занимает от 3 до 7 сут. M.Falagas и соавт. (2008 г.) в метаанализе показали, что АБТ продолжительностью 5 или 7 сут не имеет существенных различий в клинической эффективности [16].

Заключение и выводы

Обострением ХОБЛ, согласно определению GOLD, называют ухудшение симптомов заболевания продолжительностью не менее 24 ч, по своей выраженности выходящее за рамки обычной суточной вариабельности, сопровождающееся как минимум одним из следующих явлений: 1) усиление и/или учащение приступов кашля; 2) увеличение продукции и/или усиление гнойности мокроты; 3) усиление одышки.

Большая часть обострений ХОБЛ ассоциирована с респираторными инфекциями, чаще всего имеющими вирусную, бактериальную или смешанную этиологию.

Назначение антибиотиков не является обязательным у пациентов с легким обострением ХОБЛ (не требующим госпитализации, оксигенотерапии или респираторной поддержки и сопровождающимся только 1 из 3 основных симптомов обострения – усиление одышки, увеличение количества продуцируемой мокроты или степени ее гнойности).

У пациентов со среднетяжелым или тяжелым обострением (2 основных симптома и более, показания к госпитализации) рекомендуется назначение антибиотиков.

Алгоритм эмпирического назначения антибиотика при обострении ХОБЛ основывается на так называемом стратификационном подходе, согласно которому на основании совокупной клинико-функциональной оценки выделяются группы пациентов, подверженных полирезистентным этиологическим агентам.

Препаратами выбора у лиц со среднетяжелым обострением ХОБЛ, не требующих госпитализации, являются амоксициллин/клавуланат или респираторные фторхинолоны.

Рутинная этиологическая диагностика инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ большинством авторов не рекомендуется. Микробиологическое исследование мокроты может быть целесообразно у пациентов, имеющих высокие риски полирезистентной инфекции, а также при отсутствии ответа на первоначально назначенную АБТ. Также рекомендуется микробиологический мониторинг трахеобронхиального секрета у пациентов, получающих вентиляционную поддержку.

В большинстве случаев продолжительность АБТ при обострении ХОБЛ составляет от 3 до 7 сут в зависимости от эффективности ответа и тяжести заболевания.

Литература/References

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–41. / Kozlov R.S., Sivaia O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya. 2010; 12 (4): 329–41. [in Russian]
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: профилактические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (3): 186–225. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh: profilakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike (Posobie dlia vrachei). Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya. 2010; 12 (3): 186–225. [in Russian]
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]. Version 1.2 <http://www.thoracic.org/go/copd> (Accessed on October 20, 2011)
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196.
5. Balter MS, La Forge J, Low DE et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Can Respir J 2003; 10 (Suppl. B): 3B.
6. Bartlett JG. Diagnostic accuracy of transtracheal aspiration bacteriologic studies. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 777.
7. Beaty CD, Grayston JT, Wang SP et al. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1408.
8. BioFire Diagnostics. Film Array Respiratory Panel. <http://www.biofiredx.com/pdfs/Film-Array/InfoSheet,%20FilmArray%20Respiratory%20Panel-0229.pdf>
9. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993; 6: 19.
10. Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. Clin Infect Dis 2011; 52 (Suppl. 4): S326.
11. Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE et al. Haemophilus influenzae from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 85.

12. Connors AE, Jr Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) [erratum published in *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 386]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959–67.
13. Daniels JM, Snijders D, De Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 150.
14. Ewig S, Soler N, Gonzalez J et al. Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Crit Care Med* 2000; 28 (3): 692–7.
15. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004.
16. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 442.
17. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749.
18. Garcia-Vidal CP, Almagro V, Romani M et al. *Pseudomonas Aeruginosa* in Patients Hospitalised for COPD Exacerbation: A Prospective Study. *Eur Respir J* 2009; 34 (5): 1072–8.
19. Gaydos CA. What is the role of newer molecular tests in the management of CAP? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 49.
20. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. <http://www.goldcopd.org>
21. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 167.
22. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and Mortality-Related Factors after Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124 (2): 459–67.
23. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465.
24. Hamelin ME, Cillit O S, Laforge J et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 498.
25. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y et al. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010; 138: 811.
26. Llor C, Moragas A, Hern3ndez S et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 716.
27. Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 2006; 130:1203.
28. McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 19.
29. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17: 928.
30. Monsó E, Ruiz J, Rosell A et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316.
31. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 853.
32. Murphy TF, Brauer AL, Sethi S et al. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 2007; 195: 81.
33. Murphy TF, Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 124.
34. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 138.
35. Nounira S, Marghli S, Besbes L et al. Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 143.
36. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C et al. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2008; 76: 253.
37. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875.
38. 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: 1114.
39. Petty TL. Definitions in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 363.
40. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL et al. Film Array, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One* 2011; 6: e26047.
41. Roede BM, Bresser P, Prins JM et al. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 282.
42. Rohde G, Wiethege A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37.
43. Rosell A, Monsó E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891.
44. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303: 2035.
45. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations.2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250.
46. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.
47. 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: 1618.
48. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology – impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 861.
49. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355.
50. Sethi S, Sethi R, Eschberger K et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 356.
51. Sethi S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (Suppl. 4): S290.
52. Siddiqi A, Sanjay S. Optimizing Antibiotic Selection in Treating COPD Exacerbations. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis* 2008; 3 (1): 31.
53. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1127.
54. Siripataravanit S, Phaicharoen R, Termsetcharoen S, Klangprapun N. Bacteria associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation and antimicrobial management in Respiratory Care Unit of Central Chest Institute of Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (Suppl. 8): S11–8.
55. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Jr Renzetti AD. Association of viral and Mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 225.
56. Soler N, Esperatti M, Ewig S et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalized patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1344.
57. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013; 143: 82.
58. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638.
59. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988.
60. Tan WC, Xiang X, Qiu D et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 115: 272.
61. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010257.
62. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129: 317.
63. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батурова Вера Юрьевна – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова. E-mail: verabaturova@gmail.com

Малиavin Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: maliavin@mail.ru