

# Антибактериальная терапия инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – патология, которая проявляется медленно прогрессирующей бронхиальной обструкцией и нарушениями вентиляции с поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких. Медико-социальная значимость заболевания обусловлена широкой распространенностью, высоким риском развития инвалидизации и смерти, увеличением экономических затрат на лечение пациентов.**

Согласно эпидемиологическим данным, до 15% взрослого населения стран Европы и Северной Америки страдает ХОБЛ. В структуре смертности от разных причин данная патология занимает 4-е место. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. по распространенности ХОБЛ переместится с 12-го места на 5-е, а к 2030 г. уровень смертности по причине ХОБЛ возрастет вдвое [1-5].

Под обострением ХОБЛ подразумевают длительное (не менее 24 ч) ухудшение респираторного статуса пациента, обусловленное увеличением порога бактериальной нагрузки на слизистую оболочку бронхов. Это состояние проявляется усилением выраженности клинической симптоматики (кашля, одышки), увеличением объема продуцируемой мокроты и/или изменением ее характера, частоты дыхательных движений, сердечных сокращений и бронхиальной обструкцией, что приводит к ухудшению качества жизни больного и требует коррекции терапии. В большинстве случаев при обострении ХОБЛ наблюдается постепенное нарастание симптомов в течение не менее 5 дней. Клинические симптомы обострения ХОБЛ, особенно отделение мокроты гнойного характера, увеличение ее количества, наличие признаков дыхательной недостаточности, свидетельствуют о выраженном воспалении дистальных отделов респираторного тракта [1, 3, 5-7].

Частые обострения ХОБЛ ассоциируются с более быстрым прогрессированием заболевания, ухудшением функции легких и повышением риска смерти. Прогностическими факторами являются тяжесть течения и частота обострений ХОБЛ, возраст, сопутствующие внелегочные заболевания и пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В результате метаанализа установлено, что риск смерти у пациентов с обострением ХОБЛ повышен не только в случае пребывания в стационаре, но и после стабилизации состояния и выписки из лечебного учреждения. Госпитальная летальность у пациентов с ХОБЛ составляет 4-10%, у лиц, находящихся в ОРИТ, – 24%. У пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ в возрасте  $\geq 65$  лет внутрибольничная смертность составляет 30%, смертность в течение 1 года после выписки – 59% [2-5, 7-9].

## Вопросы этиологии и патогенеза

Примерно 69% случаев заболевания ассоциируются с бактериальной инфекцией, что диктует необходимость назначения антимикробных препаратов. К наиболее частым этиологическим

агентам инфекционных обострений ХОБЛ относятся *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Меньшее значение отводится *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*. По данным метаанализа, в последнее время снизилась частота выявления *S. pneumoniae* при обострении ХОБЛ и возросла таковая *M. catarrhalis*. Причины изменения микробного спектра не установлены [4-6, 9].

Спектр бактериальных возбудителей при обострении ХОБЛ зависит от тяжести заболевания и выраженности бронхиальной обструкции. В исследованиях было показано, что при обострениях легкой степени тяжести в большинстве случаев определяются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. В случае тяжелых обострений ХОБЛ, которые сопровождаются дыхательной недостаточностью, выраженной бронхиальной обструкцией, декомпенсацией сопутствующих заболеваний, возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов – *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* [5-9].

Риск развития синегнойной инфекции у пациентов с ХОБЛ повышается в случае недавней госпитализации, проведения частых курсов антибактериальной терапии (более 4 р/год), при тяжелом течении заболевания, при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) <30% от должных значений, предшествующем выделении *P. aeruginosa* из мокроты. Определенную роль в развитии ХОБЛ отводят атипичным возбудителям – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [1, 5, 9-11].

Ограничение скорости воздушного потока при ХОБЛ обусловлено повреждением мелких бронхов и деструкцией паренхимы. Бронхиальная обструкция при ХОБЛ связана с мукоидной обструкцией бронхов, повышением тонуса бронхиальной мускулатуры, гипертрофией слизистых желез, воспалительным отеком слизистой оболочки бронхов. Для объяснения взаимосвязи обострений ХОБЛ с инфекцией предложена концепция «падения и подъема», базирующаяся на роли количества микроорганизмов в мокроте или бронхиальном содержимом. Предполагается, что при превышении определенного порога микробной нагрузки у больных ХОБЛ развивается воспалительная реакция, которая клинически проявляется симптомами обострения. Величина порога микробной нагрузки является индивидуальной и зависит от выраженности бронхиальной обструкции, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, нарушений функционирования иммунной системы, этиологического агента. Эта гипотеза позволяет объяснить влияние бактериальной инфекции

на частоту и характер обострений, различный ответ на антибактериальную терапию, частоту наступления ремиссии и ее длительность, повышение риска рецидивов [1, 6].

## Классификация и диагностика инфекционного обострения ХОБЛ

Выделяют 3 степени тяжести заболевания: легкую (госпитализация пациента не требуется); среднюю (необходимо лечение в стационаре); тяжелую (определяются признаки острой дыхательной недостаточности). О наличии последней свидетельствует присутствие как минимум трех из следующих показателей: РаО<sub>2</sub><60 мм рт. ст. (при дыхании комнатным воздухом), рН<7,35, РаСО<sub>2</sub>>45 мм рт. ст., частота дыхания в покое >25/мин, признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс). Признаками осложненного обострения служат следующие показатели: возраст пациента  $\geq 65$  лет, выраженные нарушения вентиляции легких (ОФВ<sub>1</sub><50% от должных значений), наличие сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, сердечной недостаточности, хронических заболеваний печени и почек с нарушением их функции),  $\geq 4$  обострений в год, госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес, применение системных глюкокортикоидов и антимикробных препаратов в предшествующие 3 мес. Если, несмотря на проводимую терапию, симптомы обострения ХОБЛ сохраняются или нарастают в течение 14 дней после его возникновения, говорят о рецидиве обострения ХОБЛ [3, 5, 12].

Согласно современным рекомендациям по лечению ХОБЛ (GOLD, 2010), для диагностики инфекционного обострения ХОБЛ применяют критерии, предложенные N.R. Anthonisen и соавт.: появление или усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление гнойного характера мокроты. Наличие трех критериев определяется как I тип обострения ХОБЛ, двух из них – II тип, одного – III тип. Установлено, что наилучшие результаты от назначения антимикробной терапии отмечаются при наличии всех трех признаков заболевания, а также у пациентов с выраженной бронхообструкцией. Сопутствующие заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, бронхоэктазы, сахарный диабет, сердечная недостаточность), прием глюкокортикоидов, цитостатиков, злоупотребление алкоголем предполагают применение антибиотиков уже при II типе обострения ХОБЛ. Установлено, что назначение антибактериальных препаратов при ХОБЛ снижает риск летальности на 77%, клинической неудачи при

обострении – на 53%. Поскольку отсутствие гнойной мокроты позволяет исключить бактериальную этиологию обострения, антимикробные средства в этом случае не применяют [1-3, 8].

## Положения антибактериальной терапии

Некоторые аспекты антибиотикотерапии инфекционных обострений ХОБЛ остаются предметом дискуссий и требуют дальнейшего изучения: участие различных бактерий в развитии обострений ХОБЛ, клинические и биологические маркеры инфекционной природы обострений, обоснованность назначения антимикробных препаратов, в том числе и с профилактической целью, их эффективность, выбор оптимального средства (особенно у пациентов с сопутствующей патологией) [1, 3, 7, 13].

За последние годы выполнено большое количество рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований в целях обоснования применения антибактериальных препаратов в сравнении с приемом плацебо для лечения инфекционного обострения ХОБЛ. Однако эти испытания имеют ряд существенных различий, которые не позволяют сделать однозначный вывод относительно преимуществ антимикробной терапии. В то же время при метаанализе ряда клинических исследований были получены статистически достоверные данные относительно целесообразности применения антибиотиков при обострении ХОБЛ в сравнении с приемом плацебо [3, 7, 11, 13]. Превентивное назначение антимикробных препаратов для предотвращения рецидивов ХОБЛ пока недостаточно изучено. Тем не менее, существуют результаты рандомизированных исследований относительно эффективности длительного приема (в течение 1 года) антибактериальных средств, в частности азитромицина, для профилактики обострений ХОБЛ. Показано, что назначение данного препарата ассоциируется с уменьшением частоты обострений и улучшением качества жизни пациентов. Обоснованность назначения профилактических курсов антимикробных средств для предотвращения обострений ХОБЛ, вызванных синегнойной палочкой, в литературе не описана [11, 13].

При инфекционном обострении ХОБЛ антибиотикотерапия носит эмпирический характер. Антибактериальные препараты показаны при обострении ХОБЛ I типа, II типа (при наличии мокроты гнойного характера), а также при обострении ХОБЛ любого типа, которые требуют проведения искусственной вентиляции легких. Адекватная антибиотикотерапия обеспечивает достижение клинического эффекта, сокращает сроки лечения и снижает частоту обострений заболевания [1-3, 12].

При выборе антибактериального препарата следует учитывать спектр его антимикробной активности (в том числе влияние на *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*), фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, данные в отношении эффективности и безопасности, которые получены в ходе рандомизированных контролируемых испытаний, региональную резистентность возбудителей, тяжесть обострения заболевания. Среди фармакокинетических свойств большое значение имеют высокая биодоступность при пероральном приеме, способность накапливаться в легочной ткани, длительный период полувыведения, минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами. Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства некоторых антимикробных средств улучшают эффективность лечения ХОБЛ [1, 3, 4, 7, 9].

В международных согласительных документах по лечению ХОБЛ (например, ERS, ESICM) для купирования инфекционных обострений рекомендуются следующие группы антибактериальных препаратов:

- фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин, гемифлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин);
- β-лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат);
- пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор);
- макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин) [1, 7, 9, 12].

В случае неосложненного обострения ХОБЛ применяют β-лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин), макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины (цефуроксим аксетил). Пациентам с осложненным обострением назначают фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), цефалоспорины. При наличии факторов риска выделения синегнойной палочки (ОФВ<sub>1</sub> <35% от должных значений, хроническом отделении гнойной мокроты, наличии бронхоэктазов, предшествующем выделении *P. aeruginosa* из мокроты), приоритет в применении имеют респираторные фторхинолоны. В связи с низкой биодоступностью ампициллина его применение при инфекционных обострениях ХОБЛ не рекомендуется. При назначении антибактериальных препаратов из группы макролидов необходимо учитывать возможное уменьшение активности этой группы антимикробных средств при снижении рН, что наблюдается в случае воспалительных процессов (особенно гнойных) в верхних и нижних отделах дыхательных путей.

Ряд зарубежных авторов акцентируют, что адекватное назначение антибиотиков из группы макролидов и фторхинолонов позволяет сократить продолжительность заболевания и предотвратить развитие серьезных осложнений [2, 4, 9, 12].

Во многих клинических исследованиях последних лет проводилась сравнительная оценка эффективности респираторных фторхинолонов, макролидов и защищенных пенициллинов.

Большинство работ свидетельствует о сопоставимом терапевтическом эффекте этих групп антимикробных препаратов. Например, было показано, что у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ клиническая эффективность при применении левофлоксацина сравнима с таковой амоксициллина/клавуланата — 79,2 и 81,7% соответственно, микробиологическая — 83,3 и 100% соответственно. При проведении метаанализа 19 рандомизированных контролируемых исследований были получены данные о достоверно более высокой микробиологической эффективности фторхинолонов и более низкой частоте возникновения рецидивов обострения ХОБЛ при их назначении по сравнению с аналогичными показателями при использовании макролидов [7, 8].

Продолжительность антибактериальной терапии составляет, как правило, 8-10 дней. При лечении в амбулаторных условиях предпочтителен пероральный прием препаратов; в случае тяжелого обострения, особенно у пациентов III группы, показано парентеральное их введение. При отсутствии эффекта от антимикробной терапии, при рецидиве или развитии инфекционного обострения ХОБЛ в течение 3 мес от предыдущего лечения рекомендуется применять препарат, активный в отношении потенциального возбудителя обострения, из другой группы антибиотиков [1-3].

#### Причины неэффективности антибактериальной терапии

В 10-20% случаев инфекционных обострений ХОБЛ при проведении антибиотикотерапии не удается достичь желаемого клинического эффекта. Чтобы избежать ошибок при выборе антибактериального препарата для стартовой терапии, следует учитывать, прежде всего, спектр возможных возбудителей и антимикробную активность того или иного лекарственного средства. Среди основных причин неэффективности антибактериальной терапии выделяют следующие: неправильный выбор препарата, отсутствие эрадикации микроорганизма, наличие новых, резистентных штаммов или редко встречаемых возбудителей, низкий комплаенс пациентов (может быть связан с побочными эффектами, неудобным режимом дозирования). Например, в 54% случаев больных сокращают сроки лечения или уменьшают дозу антибиотика по мере улучшения общего состояния; в 56% случаев — не соблюдают режим дозирования лекарственного средства, что связано с необходимостью его приема более 2 р/сут. Большинство пациентов предпочитают прием антимикробного препарата 1-2 р/сут. И только 5% больных следуют указаниям врача относительно приема средства в течение 2 нед. Факторами риска недостаточной эффективности лечения ХОБЛ являются частые обострения данных заболеваний (≥4 в предыдущие 12 мес), тяжелые нарушения вентиляционной функции легких, сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность), возраст >65 лет, применение кортикостероидов в предыдущие 3 мес, кислородотерапия в домашних условиях, прием системных антибактериальных препаратов в предыдущие 15 дней, госпитализация по

поводу обострений ХОБЛ в предшествующие 12 мес, истощение [3, 6].

#### Резистентность бактериальных возбудителей

При проведении эмпирической антибактериальной терапии инфекционных обострений ХОБЛ следует учитывать региональные особенности резистентности возбудителей. Устойчивость бактерий формируется посредством различных механизмов. Например, возрастающая резистентность возбудителей к β-лактамам связана с ферментативной инактивацией последних β-лактамазами [2, 3, 8, 9]. Согласно результатам многоцентровых исследований, распространенность резистентных штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину и другим β-лактамам достигает 56% и нередко сочетается с устойчивостью к антимикробным средствам других групп (макролидам, тетрациклинам, пероральным цефалоспорином II-III поколений). Резистентность *S. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам носит перекрестный характер. В большинстве случаев устойчивость к эритромицину ассоциируется с таковой к кларитромицину и азитромицину. По данным российских ученых (исследования ПеГАС-I, ПеГАС-II и ПеГАС-III, 1999-2005 гг.), только в 6,9% случаев выявлялись штаммы пневмококка с умеренной резистентностью к пенициллину. Все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину (независимо от их резистентности к другим антибиотикам). В то же время японские исследователи опубликовали данные относительно устойчивости пневмококка к левофлоксацину: в 13,6% случаев (n=59) этот возбудитель был нечувствителен к данному препарату. Установлено, что аминопенициллины, цефутоксим, макролиды отличаются высокой активностью против пневмококков; эффективность цефиксима и респираторных фторхинолонов несколько ниже [2, 3, 8, 9].

Результаты фармакодинамического моделирования и клинических исследований демонстрируют низкую вероятность эрадикации *H. influenzae* при лечении макролидами. В связи с этим в руководствах Европейского агентства по лабораторным стандартам с 2010 г. рассматривают этот возбудитель как природноустойчивый к препаратам данной группы. В клинических исследованиях высокую активность в отношении элиминации *H. influenzae* продемонстрировали аминопенициллины, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины II-IV поколения, респираторные фторхинолоны. Так, по данным многоцентрового исследования Alexander Project, уровень чувствительности гемофильной палочки к амоксициллину/клавуланату и респираторным фторхинолонам превышал 97,5%. Уровень устойчивости этого возбудителя к аминопенициллину составил 4,7% [2, 3, 7, 9].

Согласно данным крупных многоцентровых исследований, 22,7% исследованных штаммов *M. catarrhalis* чувствительны к амоксициллину. Макролиды, цефтриаксон, ципрофлоксацин также высокоактивны в отношении эрадикации данного возбудителя. Значимой устойчивости к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму, моксифлоксацину зарегистрировано не было. В результате

проспективного наблюдательного исследования по изучению распространенности бактериальных возбудителей и их антибиотикорезистентности у пациентов с обострениями хронического бронхита, проведенного в Индонезии, Коре, Таиланде, Малайзии, Гонконге, на Филиппинах, Тайване, в большинстве исследуемых образцов были выделены *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*. Чувствительность этих возбудителей была высокой к левофлоксацину и цефепиму (85,7 и 90% соответственно). Более низкая чувствительность была зафиксирована в отношении имипенема, цефтазида, цефтриаксона, амоксициллина/клавуланата. Ряд авторов рекомендуют применение защищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов при наличии высокого риска антибиотикорезистентности.

На основании описываемых в литературе данных о выделении у пациентов с ХОБЛ штаммов *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* с новым фенотипом можно сделать предположение о возможном участии этих штаммов в развитии обострения. Тем не менее это положение требует подтверждения и не может служить обоснованием для изменения стратегии антибактериального лечения у пациентов с ХОБЛ [3, 6, 8]. Таким образом, эрадикация возбудителя — основная цель купирования инфекционного обострения ХОБЛ. Обоснованным при обострении ХОБЛ является назначение фторхинолонов, β-лактамов, цефалоспоринов и макролидов, что позволяет увеличить длительность ремиссий, избежать неудач в лечении и сократить его длительность, предотвратить развитие антибиотикорезистентности.

#### Литература

1. Трисветова Е.Л. и соавт. Диагностика и лечение антибактериальными препаратами инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких // Мед. новости. — 2009. — № 8. — С. 39-42.
2. Зайцев А.А. Кулагина И.С. Пучнина Т.В. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей // Леч. врач. — 2011. — № 9. <http://www.lvrach.ru/2011/09/7312597/>
3. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и терапии // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 11. — С. 46-57.
4. Butorac-Petanjek B., Parnham M., Popovic-Grir S. Antibiotic therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Chemother. — 2010; 22 (5): 291-297.
5. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 10. — С. 24-29.
6. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В. Рациональная антибактериальная терапия обострений ХОБЛ. Можно ли достигнуть длительного безрецидивного периода? // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 10. — С. 29-34.
7. Юдина Л.В. Инфекционное обострение ХОБЛ: какой антибиотик предпочесть? // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 1. — С. 65-68.
8. Бердникова Н.Г. и соавт. Место левофлоксацина при обострении ХОБЛ в амбулаторной практике. — Русск. мед. журн. — 2011. — № 8. — Т. 19. — С. 501-507.
9. Яковлев С.В. Цефиксим — новый препарат в арсенале антибиотиков для лечения обострений ХОБЛ // Русск. мед. журн. — 2011. — № 8. — Т. 19. — С. 494-497.
10. Li X.J., Li Q., Si L.Y., Yuan Q.Y. Bacteriological differences between COPD exacerbation and community-acquired pneumonia // Respir. care. — 2011; 56 (11): 1818-1824.
11. Wavre-Oberhansli A., Nicod L.P. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease // Rev Med Suisse. — 2010; 6 (272): 2240-2243.
12. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ // Леч. врач. — 2007. — № 3 <http://www.lvrach.ru/2007/03/4534931/>
13. Albert R.K., Connert J., Bailey W.C. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD // N. Engl. J. Med. — 2011; 365 (8): 689-698.

Подготовила  
Наталья Пятница-Горпинченко

