

кую оценку. Будучи больным с раннего возраста и испытывая некоторый дискомфорт и неудобства, связанные с болезнью, он пытался в какой-то степени компенсировать это и своей капризностью маскировать свое состояние. Шопен очень переживал свою зависимость от других из-за болезни и всячески стремился по возможности сохранять свою независимость. Кроме того, он сделал большой и уникальный вклад в искусство и музыка его продолжает властвовать над всеми людьми. Жизнь Шопена... Парадигма, которая достигнута, несмотря на тяжелую болезнь.

Тяжелая болезнь Шопена, его физическая хрупкость и под стать ей душевная ранимость и психическая неустойчивость не могли, вероятно, не отразиться на его музыке, по крайней мере на некоторых

произведениях. Отсюда быть может чрезмерная нежность и хрупкость ноктюрнов, рыдающие музыкальные фразы в балладах, грусть вальсов и мазурок. Свои чувства и болезненные переживания, осознание неизлечимости и тяжести своей болезни Шопен удивительно тонко и мастерски выразил в фортепьянных произведениях. Композитор так и не вышел за рамки фортепьянной музыки, создав для себя некий "фортепьянный замок". Проникнуть слушателю в этот прекрасный, но таинственный замок Шопена, а значит познать и понять его музыку, столь же непросто, как понять врачу сложный внутренний мир больного. Понять же музыкальный мир великого композитора гораздо сложнее, чем просто погрузиться и помечтать "под музыку Шопена".

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2002

УДК 616.233-002.2-085.281

Л.И.Дворецкий

ОПРАВДАНА ЛИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА?

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Несмотря на неоднозначный подход к назначению антибиотиков при обострениях хронического бронхита (ХБ), роль инфекции и обоснованность антибактериальной терапии (АТ) при обострении ХБ постулируется следующими положениями, имеющими различную степень доказательности:

- наличие большого количества бактерий и нейтрофилов в мокроте и повышение титров антимикробных антител в крови больных с обострением ХБ,
- высокая частота колонизации *S.pneumoniae* и *H.influenzae* трахеобронхиальных слизистых оболочек у больных ХБ по данным исследования трахеальных аспиратов,
- персистирование *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, а также других микроорганизмов (*S.aureus*, грамотрицательная флора) в мокроте больных ХБ в фазе обострения и ремиссии при исследовании с 2-недельным интервалом на протяжении 4 лет [7],
- наличие связи между тяжестью обострения ХБ, в частности выраженностью бронхиальной обструкции, и характером микрофлоры [6,9],
- доказанность преимуществ назначения антибиотиков при купировании обострений ХБ в плацебо-контролируемых исследованиях,
- увеличение продолжительности ремиссии и сроков наступления инфекционного рецидива заболевания при АТ обострений ХБ.

Если оценивать роль инфекции в обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и

пользу АТ при инфекционных обострениях с позиций доказательной медицины, то в Глобальной инициативе по обструктивной болезни легких (GOLD) — документе, подготовленном экспертами ВОЗ, эти положения изложены в следующей редакции:

- причины многих обострений ХОБЛ остаются нераспознанными. Инфекция при этом, вероятно, играет важную роль (уровень доказательности В — данные контролируемых рандомизированных исследований с меньшим числом наблюдений),
- лечение антибиотиками обострений ХОБЛ бывает успешным при наличии клинических признаков инфекции воздухоносных путей (увеличение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка) — уровень доказательности В.

Таким образом, этиологическая роль инфекционного фактора в развитии обострений ХБ и польза АТ при верифицированной инфекционной природе обострения имеют достаточно высокий уровень доказательности, базирующейся на контролируемых рандомизированных исследованиях, хотя и с недостаточным количеством наблюдений. С учетом доказанной роли инфекционного фактора при обострениях ХБ верификация бронхолегочной инфекции и ее своевременное купирование с помощью АТ приобретает особую актуальность.

Основная цель АТ при обострениях ХБ заключается в эрадикации возбудителя (возбудителей), этиологически ассоциированного с обострением заболева-

ния. Эта позиция является существенной как в понимании роли персистирующей бронхолегочной инфекции в развитии обострений ХБ, так и в тактике рациональной антибактериальной терапии. Спектр микроорганизмов, этиологически значимых при обострении ХБ, может быть достаточно успешно подавлен современными антимикробными препаратами, которые позволяют осуществить эрадикацию микробов, в том числе и резистентных к некоторым антибиотикам. Имеющиеся данные позволяют считать, что при недостаточно активной (адекватной) АТ, когда результаты лечения оцениваются только на основании клинической эффективности без учета степени эрадикации микроорганизмов, частота обострений ХБ выше, сроки между обострениями сокращаются.

Полученные к настоящему времени результаты исследований эффективности АТ обострений ХБ позволяют различать доказанные и недоказанные (вероятные) эффекты [1,2,10] (таблица).

В крупномасштабном исследовании *N.Anthonisen и соавт.* была доказана эффективность АТ при лечении у 273 больных 362 обострений ХБ [2]. Наиболее отчетливый эффект АТ по сравнению с плацебо отмечался у больных с наличием по меньшей мере 2 из 3 признаков обострения (усиление кашля, одышки, увеличение объема и гнойности мокроты). Назначение антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин, триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклин) улучшало исход обострения, снижало частоту неэффективности лечения и способствовало более быстрому сравнению с плацебо. У больных с наличием одного симптома различие отсутствовало.

В другом большом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [1] показано преимущество антибиотиков (амоксциллин/клавуланат) в сравнении с плацебо в лечении обострений ХБ.

Метаанализ рандомизированных исследований эффективности антибиотиков при обострениях ХОБЛ показал незначительный, но статистически достовер-

ный эффект на фоне АТ по сравнению с плацебо [10]. Из 239 публикаций за 1955–1994 г. было отобрано лишь 9 исследований, соответствовавших критериям включения в проводимый анализ. Оценка эффективности базировалась на длительности обострения, балльной оценке симптомов и показателях пиковой скорости выдоха. В 7 из 9 исследованиях отмечено преимущество антибактериального лечения по сравнению с плацебо. Обращает на себя внимание, что среди антибактериальных препаратов назначались аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), тетрациклины, хлорамфеникол и триметоприм/сульфаметоксазол — препараты, к многим из которых в настоящее время регистрируется высокая частота лекарственной устойчивости основных микроорганизмов. Современный арсенал антибактериальных препаратов, в частности макролидов и фторхинолонов, значительно расширяет возможности антимикробной терапии обострений ХБ. Особенно это касается нового поколения фторхинолонов (респираторные фторхинолоны), среди которых в нашей стране зарегистрированы моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин. Однако для доказательства эффективности антибиотиков и обоснованности их назначения в лечении больных с обострением ХБ необходимо проведение плацебо-контролируемых исследований, что связано с этическими проблемами.

Более приемлемыми могут быть сравнительные исследования эффективности различных антибактериальных средств. В то же время существенной является оценка не только клинической, но и бактериологической эффективности исследуемых препаратов.

В рандомизированном двойном слепом исследовании [4] клиническая ремиссия была отмечена у 89 (90%) из 99 больных, получавших ципрофлоксацин, по сравнению с 82% (75 из 91) больных, леченых кларитромицином. Медиана свободного от инфекции периода составляла для больных, получавших ципрофлоксацин и кларитромицин, 142 и 51 день соответственно ($p=0,15$). Величина бактериологической эрадикации была больше в группе ципрофлоксацина (91 и 77% соответственно). Аналогичные данные получены при сравнительном исследовании цефуроксим аксетила и ципрофлоксацина [3]. Клиническая ремиссия наблюдалась у 93 и 90% больных ($p<0,1$), а медиана свободного от инфекции периода составляла 178 и 146 дней соответственно. Бактериологическая эрадикация была также выше у больных, получавших ципрофлоксацин (96 и 82% соответственно).

У 401 больного с обострением ХБ проведено сравнительное исследование эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина (400 мг в день) и азитромицина (500 мг в 1-й день и 250 мг в течение 4 дней). Эффективность и безопасность назначаемых антибиотиков была одинаковой, однако в группе больных, получавших моксифлоксацин, отмечено более быстрое разрешение симптомов заболевания и возвращение к повседневной активности [8]. На 3-й день лечения большее количество больных отмечали

Таблица
Доказанные и недоказанные эффекты АТ обострений ХБ

Доказанные эффекты	Недоказанные эффекты
Более быстрое купирование симптомов обострения	Предотвращение развития пневмонии
Более быстрое увеличение пиковой скорости выдоха	Уменьшение бактериальной колонизации бронхиальных слизистых
Сокращение сроков госпитализации	Уменьшение выраженности воспалительного процесса в бронхах
Сокращение дней нетрудоспособности	Увеличение времени между обострениями
Более высокая эффективность по сравнению с плацебо	

значительное улучшение и возвращение к трудовой деятельности. Уместно привести данные другого исследования [5], в котором также изучалась сравнительная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина и азитромицина. На 3-й день лечения эрадикация этиологически значимых микроорганизмов была выше в группе больных, получавших моксифлоксацин. В приведенных двух исследованиях, однако, не была прослежена стойкость и продолжительность ремиссии в каждой лекарственной группе, что не позволяет дать окончательное заключение о пользе АТ у данной категории пациентов, поскольку ремиссии обострений ХБ могут наблюдаться спонтанно и при отсутствии АТ.

Предварительные результаты проведенного нами сравнительного исследования эффективности моксифлоксацина и некоторых макролидов (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) в лечении обострения ХБ свидетельствуют о более продолжительных ремиссиях заболевания у больных, получавших моксифлоксацин.

Лечение обострений ХБ в большинстве случаев проводится амбулаторно. Показаниями для госпитализации больных с обострением ХБ являются: пожилой возраст, выраженная дыхательная недостаточность, необходимость в респираторной поддержке, декомпенсация сопутствующей патологии, невозможность проведения адекватного амбулаторного лечения.

Требования, предъявляемые к антибактериальному препарату для лечения обострения ХБ:

- антимикробная активность против наиболее значимых возбудителей обострения ХБ (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catharalis*),
- активность против резистентных штаммов микроорганизмов,
- оптимальная фармакокинетика (биодоступность, время полувыведения, пути элиминации),
- удобный режим дозирования,
- минимальное взаимодействие с другими препаратами,
- безопасность и минимальные побочные эффекты,
- стоимость препарата с учетом показателя стоимости/эффективность.

Обычно АТ обострений ХБ носит эмпирический характер. Бактериологическое исследование мокроты перед началом лечения не проводится во избежание потери времени, дополнительных затрат, а также с учетом трудностей идентификации этиологически значимого возбудителя и отличия его от колонизируемых микроорганизмов. Лишь при отсутствии эффекта от назначенного антибиотика показано бактериологическое исследование мокроты или БАЛЖ.

Обосновать выбор первоначального антибактериального препарата позволяет клиническая ситуация с учетом факторов риска, возраста больных, функциональных показателей. Выделяют несколько групп больных с наличием респираторной симптоматики: 1-я группа — острый трахеобронхит, 2-я группа — простой ХБ, 3-я группа — осложненный ХБ, 4-я

группа — хроническая бронхиальная инфекция (бронхиальный сепсис). В каждой из этих групп имеется вероятность этиологической роли определенного вида микроорганизмов в развитии обострения заболевания.

При *остром трахеобронхите* (1-я группа больных) АТ не показана, а эффективность назначения антибиотиков для предупреждения бактериальной инфекции в настоящее время не доказана.

При *простом ХБ* (2-я группа) основными этиологически значимыми микроорганизмами являются *St.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catharalis*, причем возможна резистентность к бета-лактамам за счет продукции бета-лактамазы. АТ обострений простого ХБ включает аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин), тетрациклины (доксциклин). Последние назначаются редко и могут использоваться в регионах с невысокой резистентностью пневмококка. В то же время следует иметь в виду невысокую природную активность макролидов против *H.influenzae*. Возможно, но менее целесообразно использование защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам) и респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин), так как обострения характеризуются, как правило, легким течением, а возбудители обычно чувствительны к аминопенициллинам и макролидам.

Осложненный ХБ (3-я группа больных) характеризуется более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, более частыми обострениями, увеличением объема и гнойности мокроты при обострениях, выраженными симптомами обострения, частой сопутствующей патологией. Основные этиологически значимые микроорганизмы те же, что и во 2-й группе, но нередко наряду с ними выявляются *St.aureus* и грамотрицательная флора (*K.pneumoniae*). Отмечается частая резистентность к β -лактамам. С учетом преобладающей флоры показано назначение защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам), цефалоспоринов 1–2-го поколения (цефазолин, цефуроксим, цефуроксим-аксетил), новых фторхинолонов с антипневмококковой активностью (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Хроническая бронхиальная инфекция (4-я группа больных) характеризуется постоянным выделением гнойной мокроты, частой сопутствующей патологией, признаками бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 50%), частым наличием бронхоэктазов, тяжелой симптоматикой обострения, нередко с развитием острой дыхательной недостаточности, требующей вентиляционной поддержки. Основными этиологически значимыми микроорганизмами наряду с теми, что и в 3-й группе, являются *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Изменение спектра микроорганизмов с наличием в нем грамотрицательной флоры, в том числе и



Рис. Алгоритм ведения больных хроническим бронхитом.

P.aeruginosa, делает оправданным назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон), респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин), грамотрицательных фторхинолонов (ципрофлоксацин), антисинегнойных пенициллинов (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат).

С учетом резистентности *S.pneumoniae* к пенициллинам и макролидам, а также нарастающей частоты резистентности *H.influenzae* к бета-лактамам (продукция бета-лактамазы) преимущество выбора имеют защищенные пенициллины (амоксикаллин/клавулановая кислота) и респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). Уровень резистентности к последним *S.pneumoniae* остается весьма низким.

При выборе антибактериального препарата важное значение имеют оптимальные фармакокинетические параметры (биодоступность, проникновение в мокроту, время полужизни). Практически полной биодоступностью обладают респираторные фторхинолоны, которые можно назначать 1 раз в сутки, что обеспечивает большую комфортность лечения и значительно повышает комплаенс пациентов. Кроме того, поскольку ХБ чаще страдают лица пожилого и старческого возраста существенным свойством респираторных фторхинолонов является отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими препаратами, назначаемыми данному возрастному контингенту по поводу различной сопутствующей патологии.

Наличие в арсенале антибактериальных средств нового поколения фторхинолонов, обладающих антипневмококковой активностью (респираторных фторхинолонов), из которых в нашей стране зарегистрированы моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, значительно расширяет возможности купирования обострения ХБ. Основными преимуществами респираторных фторхинолонов в лечении обострений ХБ являются следующие:

- активность против наиболее значимых инфекционных возбудителей обострения ХБ,
- активность против резистентных штаммов (резистентные пневмококки, бета-лактамазы продуцирующая *H.influenzae*),
- наличие оральных форм лекарственных препаратов,
- удобный режим дозирования,
- минимальное взаимодействие с другими препаратами,
- безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов.

Эмпирическая АТ обострений ХБ оказывается эффективной приблизительно у 70% как амбулаторных, так и госпитализированных больных. При оценке эффективности АТ обострений ХБ следует учитывать как непосредственные, так и отдаленные результаты.

Непосредственные результаты: выраженность и темпы регрессии клинических проявлений обостре-

ния, динамика показателей нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ₁), предотвращение госпитализации, предотвращение прогрессирования процесса и развития пневмонии, бактериологическая эффективность (достижение и сроки эрадикации этиологически значимого микроорганизма).

Отдаленные результаты: длительность безрецидивного периода ХБ, частота и тяжесть последующих обострений ХБ.

Факторами риска плохого "ответа" на АТ при обострении ХБ являются:

- пожилой и старческий возраст,
- выраженные нарушения бронхиальной проходимости,
- развитие острой дыхательной недостаточности,
- сопутствующая патология,
- характер возбудителя (вирусная инфекция, антибиотикорезистентные штаммы, *Ps.Aeruginosa*).

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать оправданным АТ при инфекционных обострениях ХБ. При клинических исследованиях антибактериальных препаратов и сравнительной оценке эффективности различных антибиотиков необходимо ориентироваться не только на непосредственные результаты лечения, но и на отдаленные эффекты, главным образом на продолжительность безрецидивного периода, частоту и выраженность последующих обострений, что в конечном итоге определяет качество жизни пациентов. Наряду с оценкой клинической эффективности антибиотика представляется важным изучение влияния препарата

на микробную флору, в частности на степень эрадикации этиологически значимых микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allegra L., Grassi C., Grossi E., Pozzi E. Ruolo degli antidiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica. Ital. J. Chest Dis. 1991; 45: 138–148.
2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
3. Chodosh S., McCarty J., Farcas S. et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchial Study Group. Clin. Infect. Dis. 1998; 27 (4): 722–729.
4. Chodosh S., Schreurs A., Siami G. et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Ibid. 730–738.
5. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H. et al. The safety and efficacy of short courses (5-day) moxifloxacin versus azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med. 2000; 94: 1029.
6. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relations between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113 (6): 1542–1548.
7. Gump D.W., Philips C.A., Forsyth B.R. et al. Role of infection in chronic bronchitis. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 113: 465.
8. Kreis S.R., Herrera N., Golzar N. et al. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Clin. Outcomes Manag. 2000; 7 (12): 33–37.
9. Miravilles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest 1999; 116: 40–46.
10. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. J.A.M.A. 1995; 273: 957–960.

Поступила 31.08.02

Заметки из практики

© ЧЕРНЯЕВ А.Л., СУХАНОВА Е.М., 2002

УДК 616.24–006.311–07

А.Л.Черняев, Е.М.Суханова

СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ ГЕАНГИОМА ЛЕГКИХ, ВЫЯВЛЕННАЯ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва; ГКВГ ФПС, Московская область, г.Голицино

Склерозирующая гемангиома легких — доброкачественная опухоль, впервые описана в 1956 г. A.Libow, D.S.Hubbel [5]. Авторы считали, что опухоль происходит из эндотелиальных клеток сосудов. Иногда ее относят к гамартомам, не исключают врожденный вариант патологии. Н.А.Краевский и соавт. [1]

относили эту опухоль к внутрисосудистой склерозирующей бронхоальвеолярной опухоли. В зарубежной литературе к 1993 г. описано 300 наблюдений (84% женщин и 16% мужчин) склерозирующей гемангиомы легких. Этот вид опухоли составляет 22,2% от всех прооперированных доброкачественных опухолей