

Политика рациональной антибактериальной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких: подход, основанный на минимизации риска параллельного ущерба

1 – ФГКУ "1586 Военный клинический госпиталь Западного военного округа" МО РФ: 214012, Смоленск, ул. Фрунзе, 35;

2 – ФГБУ "НИИ детских инфекций" ФМБА: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

I.A. Guchev, S.V. Sidorenko

Strategy of rational antibacterial therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: an approach based on minimal hazard risk

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, amoxicillin, cefixime, cardiotoxicity, concomitant hazards.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, амоксициллин, цефиксим, кардиотоксичность, сопутствующий ущерб.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой одну из наиболее серьезных, но управляемых проблем системы здравоохранения и медицинского страхования. Согласно расчетам Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. заболеваемость ХОБЛ будет занимать 5-е место в мире [1, 2], а летальность по причине ХОБЛ – 4-е [2, 3]. Применение кардинальных мер по ограничению курения табака (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>) и защите окружающей среды от токсичных аэроирритантов рассматривается как основной фактор предотвращения дальнейшего распространения ХОБЛ и сокращения индивидуальных и общественных затрат [4] на лечение этой инвалидизирующей патологии, а также других коморбидных состояний [5], в т. ч. тесно ассоциированной с ХОБЛ депрессии [6, 7].

Современная прогностическая классификация ХОБЛ (GOLD, 2013) [5] исходит из выделения групп риска – комплексного показателя, оцениваемого по унифицированной системе опросников физического состояния организма (выраженность одышки), анамнеза (курение и частота обострений – < 2 или ≥ 2) и выраженности бронхиальной обструкции (индекс DOSE и др.) [5, 8]. В свою очередь, обструкция стратифицирована по 4 степеням (табл. 1), согласно которым определены риски обострений, госпитализации и летального исхода (табл. 2).

При комплексной оценке понятия ХОБЛ следует помнить, что, по мнению Американского торакального общества, хронический бронхит с обструкцией, а также эмфизема легких и некоторые формы бронхиальной астмы (при наличии необратимой бронхиальной обструкции) отнесены к группе ХОБЛ.

Основной чертой заболевания является наличие кашля, гиперсекреция мокроты, одышка, той или иной степени обструкция дыхательных путей, а также прогрессирующее течение с частыми обострениями и постепенным ухудшением газообменной функции легких, обусловленные воспалительной реакцией, развивающейся в ответ на повреждающее действие вдыхаемых микрочастиц – поллютантов [5, 9].

Таблица 1
Классификация тяжести бронхиальной обструкции при стабильной ХОБЛ (постбронходилатационный тест). Оценивается у лиц с показателем $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$

Степень обструкции по GOLD	Показатель $ОФВ_1$, % долж.
I (легкая)	≥ 80
II (умеренная)	50–79
III (тяжелая)	30–49
IV (очень тяжелая)	< 30

Примечание: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких.

Таблица 2
Прогностическое значение выраженности бронхиальной обструкции (исследования TORCH, UPLIFT, ECLIPSE) [69–71]

Степень обструкции по GOLD	Обострения [69–71]	Ежегодная госпитализация [69–71]	3-летняя летальность, % [69–70]
I	?	?	?
II	0,7–0,9	0,1–0,2	11
III	1,1–1,3	0,25–0,3	15
IV	1,2–2	0,4–0,5	24

Обязательным маркером является прогрессирование болезни, проявляющееся ежегодным снижением ОФВ₁ на ≥ 50 мл.

Первоначально, в процессе эволюции ХОБЛ под воздействием аэроирритантов у лиц, предрасположенных к заболеванию, происходят последовательные и взаимосвязанные между собой структурные изменения воздухоносных путей и легочной ткани, реологии бронхиального секрета, местной иммунологической защиты с развитием каскада хронической воспалительной реакции. Перестройка эпителия дыхательных путей приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, влекущего за собой нарушение физиологической санации дыхательных путей. Снижается естественная неспецифическая резистентность и создаются условия, благоприятные для присоединения инфекции – колонизация микроорганизмами и их адгезия на поверхности эпителия. В последующем повторные эпизоды вирусной или бактериальной респираторной инфекции выступают в качестве ведущей причины прогрессирования заболевания даже в отсутствие воздействия аэроирритантов. Существенную роль в поддержании хронического воспаления играет и длительная микробная колонизация бронхиального дерева, наблюдаемая вне обострений [10–14].

Вот почему адекватная антибактериальная терапия (АБТ), наряду с обязательной элиминацией аэроирритантов, назначением короткодействующих бронхолитиков (β_2 -агонисты, антихолинергические средства, теofilлин), муколитиков с антиоксидантными свойствами (N-ацетилцистеин), в ряде случаев – системных глюкокортикостероидов (ГКС) и ингаляций кислорода, относится к главному компоненту комплексной терапии. Основу профилактики обострений составляет регулярная вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции и применение длительно действующих бронходилататоров в сочетании с ингаляционными ГКС или без таковых [5].

Обострение ХОБЛ

Обострение ХОБЛ – это относительно быстрое (в течение 48 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся

острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [5]. По определению GOLD (2013), обострение – это ухудшение состояния от стабильного и обычных вариаций "день-на-день" с острым усилением симптоматики, требующее изменения в регулярной терапии [5, 16].

Следует проводить дифференциальную диагностику с состояниями, которые могут ошибочно расцениваться как обострение ХОБЛ. К ним, в частности, относится пневмония (оценка акустического, перкуторного и пальпаторного феномена уплотнения легочной ткани или плеврита, рентгенологическое исследование), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (наличие злокачественного новообразования, тромбоэмболий в анамнезе, тромбофлебита, варикозной болезни вен нижних конечностей), декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др., менее частые патологические состояния.

Не до конца изучен вопрос оценки тяжести обострения. Нормализация данного понятия важна не только при определении тактики лечения, но и для понимания выводов исследовательских программ. Рабочей группой специалистов по болезням легких США и Европы была предложена шкала тяжести обострений ХОБЛ (табл. 3) [15].

Как подчеркивалось выше, обострение является не только фактором, способствующим прогрессирующему снижению функции респираторного тракта. Обострение – очевидный фактор риска летального исхода, особенно у пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией. В ходе изучения высокоспецифичного кардиального тропонина Т (hs-cTnT) установлено повышение уровня последнего в период обострения в 4 раза, что может указывать на практически универсальное повреждение миокарда [17]. И это неудивительно, поскольку внезапная кардиальная смерть, наряду с неблагоприятными исходами, обусловленными злокачественными новообразованиями, является ведущей причиной смерти при ХОБЛ [18, 20].

Этиология обострений ХОБЛ

Бактериальная инфекция выявляется в $1/3$ случаев обострений [14, 21, 22]. Основными бактериальными возбудителями при обострении нетяжелой ХОБЛ являются [14, 23–25]:

Таблица 3
Шкала степени тяжести обострения ХОБЛ [15]

Степень тяжести обострения	Описание и характеристика
Легкая	Требуется АБТ, но не системными ГКС. При невозможности оценки газового состава крови подразумевается отсутствие ДН (по клиническим признакам)
Умеренно выраженная	Требуется лечение системными ГКС в сочетании с АБТ или без таковой. При невозможности оценки газового состава крови подразумевается отсутствие ДН
Тяжелая	ДН I степени – гипоксемия без ацидоза и гиперкапнии. $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.), $PaCO_2 < 6$ кПа (45 мм рт. ст.)
Очень тяжелая	ДН II степени компенсированная. Гипоксия, гиперкапния, отсутствие ацидоза. $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.), $PaCO_2 > 6$ кПа (45 мм рт. ст.), концентрация ионов водорода < 44 нмоль / л ($pH > 7,35$)
Угрожающая жизни	ДН II степени декомпенсированная. Гиперкапния, ацидоз. $PaCO_2 > 6$ кПа (45 мм рт. ст.), концентрация ионов водорода > 44 нмоль / л ($pH < 7,35$)

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

- *Haemophilus spp.* (50 %), *Haemophilus influenzae* (38,3 %), *Haemophilus parainfluenzae* (41 %);
- *Moraxella catarrhalis* (12,6 %);
- *Streptococcus pneumoniae* (10–15 %);
- *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae spp.* (< 5 %).

При выраженной бронхиальной обструкции и наличии осложняющих факторов (возраст старше 65 лет, бронхоэктазы, ОФВ₁ < 50 %_{долж.}, острая ДН) соотношение возбудителей иное. Преобладают *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas spp.* [22, 24, 26, 27]. При обследовании пациентов в возрасте 64,4 ± 9,0 года с осложненным течением заболевания (ОФВ₁ = 1,14 ± 0,69 л) продемонстрирован следующий спектр возбудителей: *S. pneumoniae* – 15,9 %, *H. influenzae* – 11,2 %, *Enterobacteriaceae* – 8,6 %, *P. aeruginosa* – 6,9 %, *M. catarrhalis* – 6,0 %, *Acinetobacter spp.* – 1,3 % [28]. При выраженной острой ДН, требующей помещения пациента в отделение интенсивной терапии, основные возбудители представлены *P. aeruginosa* [22].

Малоизученной до сих пор остается роль т. н. атипичных микроорганизмов. *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, по данным серологической диагностики, редко выявляются при ХОБЛ и ее обострении. Кроме того, частота выявления атипичных микроорганизмов, впрочем как и вирусов, имеет зависимость от региона исследования и используемых методов диагностики. Отрицательным моментом является и факт того, что только в единичных исследованиях для идентификации микроорганизмов, помимо серологических, используются молекулярно-биологические методы исследования. А ведь именно на основании комбинации этих 2 методов можно относительно уверенно судить о роли атипичного микроорганизма, преимущественно хламидии. Существующие данные, как подчеркивалось, противоречивы. По результатам одних исследований роль атипичных возбудителей не рассматривается [31], согласно другим, атипичные микроорганизмы выявляются в < 2,3–10,0 % случаев [22, 32]. Показано, что при ХОБЛ имеется достоверный прирост анти-*Chlamydomphila pneumoniae* иммуноглобулина А [33]. Однако значение этого феномена дискуссионно, более того, известно, что препараты, неактивные против атипичной микрофлоры (ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения), эффективно элиминируя гемофильную инфекцию [34–36], быстро купируют обострение и обеспечивают более продолжительный период без обострений, чем, например, неактивные против гемофильной палочки макролиды [34–37]. Эффективность β-лактамов при атипичной инфекции, в частности микоплазменной, отмечена в клинических исследованиях и метаанализах [38–40].

Установлена приоритетная роль вирусной инфекции в этиологии обострения нетяжелой ХОБЛ. По данным серологической диагностики, наиболее часто выявляется вирус гриппа А (у 20 % пациентов) [31]. О высокой частоте идентификации вирусной инфекции свидетельствует систематический обзор

8 оригинальных исследований, в которых использовались молекулярно-биологические методы диагностики [41]. Высокая встречаемость вирусной инфекции (34 %) подтверждена анализом (95%-ный доверительный интервал – 24–44): наиболее часто идентифицировались пикорнавирусы (17 %; преобладают в Европейских исследованиях), вирусы гриппа (7 %; преобладают в странах Юго-восточной Азии), а также респираторно-синцитиальный вирус (5 %) и т. п.

В рутинной практике определить этиологию, равно как и разграничить бактериальную и вирусную этиологию обострения нетяжелой ХОБЛ вряд ли целесообразно, в частности с точки зрения дополнительных затрат. Это связано с длительной колонизацией трахеобронхиального дерева как вне обострения, так и после успешной АБТ. Также не выявлено диагностической ценности таких маркеров бактериальной инфекции, как С-реактивный белок и прокальцитонин [42–45]. Неправильная интерпретация симптомов, укладывающихся в рамки обострения, может быть обусловлена сложностями в диагностике, прогрессирующей сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, тромбоэмболией ветвей легочной артерии [21]. Игнорирование этих особенностей дифференциальной диагностики способствует необоснованному началу АБТ и неправильной интерпретации данных микробиологической диагностики, когда колонизация расценивается как этиологический фактор обострения [21].

Обоснование выбора антибактериальных препаратов при обострении нетяжелой ХОБЛ

Роль рациональной АБТ при обострении ХОБЛ трудно переоценить. Показано, что у госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ лиц, принимающих системные кортикостероиды, АБТ обеспечивает дополнительное снижение внутрибольничной летальности на 40 %, а повторных обострений, сопровождающихся поступлением в стационар в течение 1 мес. – на 13 % [46]. Роль АБТ при обострении нетяжелой ХОБЛ с минимальной обструкцией менее очевидна, хотя практический опыт подтверждает возможность минимизации риска развития пневмонии у лиц пожилого возраста при остром бронхите [47, 48].

Предпринимаемые в последнее время попытки отграничить, с одной стороны, бактериальную, а с другой – вирусную или иную, не требующую проведения АБТ, этиологию ХОБЛ, не привели к кардинальным изменениям. По-прежнему гнойное обострение 1-го и 2-го типов по *N. Anthonisen* [5, 49–53] является обоснованием для назначения АБТ. На основании многих валидирующих исследований предложены показания для начала АБТ при обострении ХОБЛ (табл. 4) [36].

Исходя из этиологии обострения нетяжелой ХОБЛ, спектр активности антибактериального препарата (АБП) должен, учитывая локальную эпидемиологию и факторы риска резистентности, "перекрывать" основных возбудителей (*H. influenzae*,

Таблица 4
Показания для проведения АБТ обострения ХОБЛ

Показание	Сила рекомендаций
Обострение 1-го типа по <i>N.Anthonisen</i> : гнойная мокрота, увеличение объема мокроты, нарастание одышки	A2
Обострение 2-го типа по <i>N.Anthonisen</i> : гнойная мокрота в сочетании с 1 из основных признаков – увеличение объема или нарастание одышки	A2
Тяжелое обострение, потребность в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции	A2
АБТ, как правило, не рекомендована при обострении 2-го типа по <i>N.Anthonisen</i> при отсутствии гнойной мокроты	A2

S. pneumoniae, *M. catarrhalis*) и в редких случаях – грамотрицательные энтеробактерии [22, 24]. В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского союза, изложенными в руководстве 2011 г., препаратом выбора при лечении нетяжелых форм инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. при обострении ХОБЛ, а также внебольничной пневмонии и острого бронхита предположительно бактериальной этиологии является амоксициллин или доксициклин [36], нейтральная соль которого (моногоидрат) наиболее приемлема для применения.

Подобная логика выделения АБП 1-й линии понятна и объяснима. Она исходит из современного принципа – оценки показателя "риск–польза". Применение бактерицидного АБП узкого спектра действия не только обеспечивает безопасность пациента. Амоксициллин (слабый индуктор распространения устойчивых стрептококков), является препаратом, для которого характерен наименьший эффект сопутствующего ущерба.

Поскольку при нетяжелой форме ХОБЛ (GOLD I–II), характеризующейся редкими (< 2 раз в год) гнойными обострениями (группы риска А и В по GOLD 2013), основной задачей является быстрое купирование симптомов. Обеспечение длительного интервала между обострениями – показатель эффективности, рассматриваемый в группах высокого риска обострений, в данной ситуации отступает на 3-й план. Приоритетная задача, решаемая в практической деятельности врача – "перекрытие" спектром активности пневмококка – возбудителя наиболее грозного осложнения ХОБЛ – пневмонии. Как правило, пневмококк при нетяжелой ХОБЛ (GOLD I–II), вызывает пневмонию у каждого 5-го пациента с обострением [47, 48]. И именно амоксициллин является оптимальным АБП (при суточной дозе 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки) для лечения пневмококковых немененгиальных инфекций [54]. Применение препарата в повышенной дозе (до 1,0 г в сутки) показано в редких случаях повышенного риска умеренной резистентности: у лиц старше 60–65 лет с сопутствующей патологией; у лиц, принимавших в течение 3 мес. до настоящего обострения β -лактамы; при указании в анамнезе на длительный и тесный контакт с детьми, посещающими детские дошкольные учреждения, особенно в т. н. "респираторный" сезон.

Зачастую встает вопрос о целесообразности применения в группах низкого риска обострений ХОБЛ ингибиторозащищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов III поколения. Данные препараты характеризуются лучшей активностью против штаммов *H. influenzae*, синтезирующих β -лактамазы.

Широкая распространенность подобных микроорганизмов отмечена в США и ряде других стран, но не в России.

Что касается выбора доксициклина моногидрата, то в данном случае эксперты подчеркивают, что при высоком риске гемофильной инфекции, наблюдаемом при ХОБЛ, именно активный в отношении возбудителя доксициклин является средством выбора в случае непереносимости амоксициллина. Несмотря на относительно высокую, хотя и имеющую территориальные отличия устойчивость пневмококка к доксициклину, европейские эксперты подчеркивают значительно более низкую резистентность инвазивных штаммов, что позволяет использовать препарат при нетяжелых инфекциях, не опасаясь "прорыва" инфекции. И действительно, до сих пор не описаны случаи нетяжелой инфекции, вызванной устойчивыми к доксициклину штаммами пневмококка, которая привела бы к системной бактериемии и сепсису. С другой стороны, подобные случаи подтверждены для макролидов, в особенности характеризующихся длительным периодом полувыведения [55–58].

В связи с недостаточной эффективностью в отношении гемофильной палочки и умеренно резистентных пневмококков, 14- и 15-членные макролиды рассматриваются в респираторной патологии как резервные средства. Применение их возможно исключительно при непереносимости препаратов 1-й линии или при убедительных данных о наличии микоплазменной инфекции. Подобное положение, к сожалению, до сих пор не находит поддержки среди практикующих врачей ряда стран, в т. ч. США. В ходе фармакоэпидемиологических исследований показано, что применение макролидов, как и других АБП широкого спектра действия, остается на высоком уровне. Подобный диссонанс с клиническими рекомендациями связан, по мнению экспертов, не с преимуществами с точки зрения эффективности, а исключительно с удобством применения и успешной маркетинговой политикой фармацевтических компаний. В настоящий момент только пенициллины сохранили свою позицию в качестве препаратов 1-го ряда при нетяжелых респираторных инфекциях [59], в т. ч. при обострении ХОБЛ.

В программах ведения респираторной патологии при заболеваниях, где роль гемофильной инфекции высоковероятна (ХОБЛ, острый бронхит, предположительно бактериальной этиологии, острый отит и риносинусит), помимо амоксициллина и доксициклина, весьма высок потенциал пероральных цефалоспоринов III поколения. Одним из наиболее активных в отношении грамотрицательных бактерий

(в т. ч. *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*) является цефиксим. Согласно современным руководствам, данный бактерицидный препарат применяется в случае неанафилактического типа непереносимости аминопенициллина, а также при высоковероятной нетяжелой грамотрицательной инфекции ЛОР-органов [60] и нижних дыхательных путей [61, 62]. Преимуществом препарата, в т. ч. перед ингибиторзащищенными аминопенициллинами, является не только удобство применения, но и активность против штаммов, не синтезирующих β -лактамазы, но устойчивых к ампициллину (BLNAR) [63, 64].

При выборе АБП необходимо учитывать не только спектр их активности, но и возможность безопасного применения на фоне сопутствующих заболеваний. Показано, что при ХОБЛ в 1,6–2 раза чаще выявляется депрессия [7, 65] – один из факторов риска удлиненного интервала QT [66], который в свою очередь может приводить к развитию фатальных пируэтных желудочковых аритмий TdP [66, 67]. В этих условиях при назначении кардиотоксичных, согласно инструкции по медицинскому применению препаратов, в т. ч. антибактериальных (фторхинолоны, некоторые макролиды), должен учитываться показатель "польза–риск". Именно о разумном подходе и осторожности при применении кардиотоксичных АБП предупреждают эксперты Администрации США по контролю за средствами медицинского применения и пищевыми продуктами (FDA) в своем обращении, опубликованном на официальном сайте [68].

Заключение

Современная концепция АБТ при обострении нетяжелой ХОБЛ (GOLD I–II, группы риска А и В) исходит из положения о преобладающей роли грамотрицательных бактерий – *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а также *S. pneumoniae*, являющейся возбудителем осложняющей ХОБЛ пневмонии.

Исходя из спектра активности и учитывая возможность и безопасность совместного применения амоксициллина и цефиксима с широко используемыми при ХОБЛ и сопутствующей патологии (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, депрессия) препаратами, а также осознавая необходимость контроля распространения резистентности, данные препараты рассматриваются как средство выбора в лечении обострений нетяжелой ХОБЛ (хронического бронхита с обструкцией).

Литература

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur. Respir. J. 2006; 27: 397–412.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3: e442.
3. World Bank / WHO Global Burden of Disease Study. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Last access 2013-10-01.
4. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield. Eur. Respir. Soc. J. Ltd; 2003.
5. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 347–365.
6. Papaioannou A.I., Bartzioakas K., Tsikrika S. et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. Eur. Respir. J. 2013; 41: 815–823.
7. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B. et al. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. Chest 2013; 144: 766–777.
8. Motegi T., Jones R.C., Ishii T. et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2013; 8: 259–271.
9. Pauwels R.A. National and international guidelines for COPD: the need for evidence. Chest 2000; 117: 20S–22S.
10. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. Eur. Respir. J. 2010; 35: 1209–1215.
11. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax 2002; 57: 759–764.
12. Sethi S., Evans N., Grant B.J. et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 465–471.
13. Sethi S., Wrona C., Eschberger K. et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 491–497.
14. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2355–2365.
15. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur. Respir. J. Suppl. 2003; 41: 46s–53s.
16. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398S–401S.
17. Soyseth V., Bhatnagar R., Holmedahl N.H. et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. Heart 2013; 99: 122–126.
18. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. Chest 2013; 143: 798–807.
19. Houghton A.M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. Nature Rev. Cancer 2013; 13: 233–245.
20. McGarvey L.P., Magder S., Burkhart D. et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT(R) COPD trial: findings and recommendations. Respir. Med. 2012; 106: 515–521.
21. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., 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). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 959–967.
22. Boixeda R., Rabella N., Sauca G. et al. Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study). Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2012; 7: 327–335.

23. Kim N., Leeper K.V. Jr. Epidemiology of chronic bronchitis and acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 21: 73–78.
24. Reissig A., Mempel C., Schumacher U. et al. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung* 2013; 191: 239–246.
25. Domenech A., Ardanuy C., Pallares R. et al. Some pneumococcal serotypes are more frequently associated with relapses of acute exacerbations in COPD patients. *PLoS One* 2013; 8: e59027.
26. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Bronchitis Study Group. Clin. Ther.* 1998; 20: 885–900.
27. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548
28. Sayiner A., Okyay N., Unsal I. et al. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115: 1481.
29. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7: 245–254.
30. Hvidsten D., Halvorsen D.S., Berdal B.P. et al. Chlamydia pneumoniae diagnostics: importance of methodology in relation to timing of sampling. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 42–49.
31. Goh S.K., Johan A., Cheong T.H. et al. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1999; 28: 476–480.
32. Sethi S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (Suppl. A): 97–105.
33. Tang L.F., Wang D.F., Cao L.Q. et al. [Correlation between Chlamydia pneumoniae infection and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2012; 33: 1072–1074.
34. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2: 593–604.
35. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131: e964–999.
36. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (Suppl. 6): E1–E59.
37. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
38. Maimon N., Nopmaneejumrusters C., Marras T.K. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1068–1076.
39. Mulholland S., Gavranich J.B., Gillies M.B. et al. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD004875.
40. Guchev I.A., Yu V.L., Sinopalnikov A. et al. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1608–1616.
41. Mohan A., Chandra S., Agarwal D. et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010; 15: 536–542.
42. Holm A., Pedersen S.S., Nexoe J. et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2007; 57: 555–560.
43. van der Meer V., Neven A.K., van den Broek P.J. et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Br. Med. J.* 2005; 331: 26.
44. Engel M.F., Paling F.P., Hoepelman A.I. et al. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam. Pract.* 2012; 29 (4): 383–393.
45. Graffelman A.W., Knuistingh Neven A., le Cessie S. et al. A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment. *Br. J. Gen. Pract.* 2004; 54: 20–24.
46. Stefan M.S., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013; 143: 82–90.
47. File T.M. Jr, Monte S.V., Schentag J.J. et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009; 33: 58–64.
48. Mannino D.M., Davis K.J., Kiri V.A. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. *Respir. Med.* 2009; 103 (2): 224–229.
49. 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.
50. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A. et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
51. Sapey E., Stockley R.A. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250–258.
52. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2003. *Can. Respir. J.* 2003; 10 (Suppl. A): 11A–65A.
53. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD004403.
54. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового исследования ПеГАС). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2010; 12: 329–341.
55. Schentag J.J., Klugman K.P., Yu V.L. et al. *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia: pharmacodynamic correlations with outcome and macrolide resistance – a controlled study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30: 264–269.
56. Lisby J.G., Brasholt M., Teglbjerg L.L. [Bacteremia and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* during treatment with azithromycin]. *Ugeskr. Laeg.* 2002; 164: 2629.

57. Kelley M.A., Weber D.J., Gilligan P. et al. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 1008–1011.
58. Jackson M.A., Burry V.F., Olson L.C. et al. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 1049–1051.
59. Kronman M.P., Hersh A.L., Feng R. et al. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994–2007. *Pediatrics* 2011; 127: 411–418.
60. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: e72–e112.
61. Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1998; 44 (Suppl. 1): 15–18.
62. Falagas M.E., Avgeri S.G., Matthaiou D.K. et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62: 442–450.
63. Garcia-Cobos S., Arroyo M., Perez-Vazquez M. et al. Isolates of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 [Epub ahead of print].
64. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M. et al. Surveillance study of the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to various antibacterial agents in Europe and Canada. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2853–2861.
65. Schneider C., Jick S.S., Bothner U. et al. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010; 137: 341–347.
66. Minoretti P., Politi P., Martinelli V. et al. QT interval duration in apparently healthy men is associated with depression-related personality trait neuroticism. *J. Psychosom. Res.* 2006; 61: 19–23.
67. Kaye A.D., Volpi-Abadie J., Bensler J.M. et al. QT interval abnormalities: risk factors and perioperative management in long QT syndromes and Torsades de Pointes. *J. Anesth.* 2013; 27: 575–587.
68. Food and Drug Administration (USA) Safety Information. Azithromycin (Zithromax or Zmax): Drug Safety Communication – Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms. Available at URL: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm343350.htm>. [Posted 03/12/2013]. Last accessed 2013-10-01.
69. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol / fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 59.
70. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
71. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.

Информация об авторах

Гучев Игорь Анатольевич – к. м. н., начальник терапевтического отделения филиала № 4 ФГКУ "1586 Военный клинический госпиталь Западного военного округа" МО РФ; тел.: (4812) 27-09-96; e-mail: iguchev@gmail.com

Сидоренко Сергей Владимирович – д. м. н., руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ "НИИ детских инфекций" ФМБА, профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-западного государственного медицинского университета; тел.: (812) 234-96-91; e-mail: niidi@niidi.ru

Поступила 16.10.13

© Гучев И.А., Сидоренко С.В., 2013

УДК 616.24-036.12-085.28