

Л. В. Юдина АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОБОСТРЕНИЯ ХОЗЛ: ПОКАЗАНИЯ, ВЫБОР ПРЕПАРАТА

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины

По данным ВООЗ, ХОЗЛ занимает третье место среди ведущих причин смерти [1].

Обострения ассоциируются со смертностью при ХОЗЛ: 50 % пациентов с ХОЗЛ умирают на протяжении 4 лет после первой госпитализации по поводу тяжелого обострения ХОЗЛ. С каждым последующим обострением риск последующего обострения увеличивается [2]. Прогноз после обострения является настолько плохим, что уменьшение количества обострений является важным показателем оптимальной терапии ХОЗЛ (рис. 1).

Важной задачей при лечении больного ХОЗЛ является профилактика и эффективное устранение обострений, так как:

- *каждое обострение ведет к необратимым изменениям в легких...*

- *...обострения могут быть фатальными для пациента...*

- *адекватная антибиотикотерапия при бактериальном обострении ХОЗЛ не только уничтожает возбудителей, но и предупреждает развитие последующих обострений [3].*

Обострение ХОЗЛ — это острое ухудшение респираторных симптомов, которое требует назначения дополнительной терапии. Обострения являются важнейшими эпизодами в течении ХОЗЛ, т.к. негативно влияют на состояние здоровья, повышают частоту госпитализаций, приводят к прогрессированию заболевания, ухудшению

качества жизни пациента и увеличению смертности [4]. Эти изменения приводят к усилению одышки, которая является ключевым признаком обострения. Другие респираторные симптомы – это увеличение гнойности и количества мокроты, а также усиление кашля и свистящего дыхания.

Диагностика обострений ХОЗЛ не требует от врача каких-либо дополнительных исследований и основана лишь на тщательном анализе клинического течения заболевания, данных объективного исследования по сравнению с исходным (предшествующим) статусом. С помощью этих критериев становится возможным не только клинически верифицировать инфекционное обострение, но и ориентировочно определить его тяжесть. Для решения вопроса о необходимости назначения антибиотиков (АБ) важно знать основные симптомы обострения.

Обострение ХОЗЛ характеризуется нарастанием одышки, усилением кашля, нарастанием числа свистящих хрипов, увеличением продукции мокроты и повышением ее гнойности, появлением заложенности в грудной клетке, появлением периферических отеков [5, 6]. Эти симптомы условно можно разделить на основные (усиление кашля, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты) и дополнительные (лихорадка, усиление кашля, усиление хрипов в легких, увеличение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20 % по сравнению с теми, которые определялись у больного до обострения). Наличие у больного гнойной

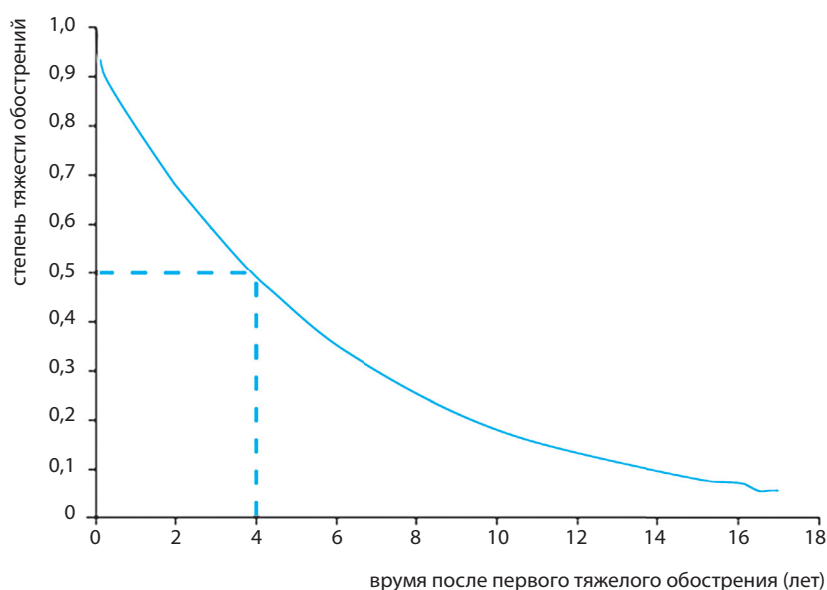


Рис. 1. Соотношение между степенью тяжести обострения и временем после первого тяжелого обострения

мокроты (появление или усиление гнойности) или увеличение ее количества, а также признаки дыхательной недостаточности свидетельствуют о высокой бактериальной нагрузке слизистых оболочек бронхиального дерева и позволяют расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХОЗЛ.

Клиническим маркером выраженного воспаления нижних отделов респираторного тракта с наличием большого количества микроорганизмов является выделение гнойной мокроты. С позиций клинициста наличие зеленоватой (гнойной) мокроты у больных ХОЗЛ в противоположность светлой (слизистой) мокроте считается одним из надежных и самых простых признаков инфекционного воспаления, которое и является показанием к назначению антибактериальных препаратов. У амбулаторных больных с ХОЗЛ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов. Поэтому в клинической практике наличие гнойной мокроты остается основным клиническим маркером инфекционного обострения ХОЗЛ.

Современные международные рекомендации по лечению ХОЗЛ (GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, updated 2020) указывают, что показанием к назначению АБ у больных ХОЗЛ считается диагностика инфекционного обострения, отвечающая критериям Anthoniesen N. R. [5, 6]. Данные Anthoniesen N.R. свидетельствуют, что наилучший эффект достигается при I и II типе обострений ХОЗЛ. Эффективность антибактериальных препаратов прямо пропорциональна тяжести обострения болезни, а она максимально выражена при обострении ХОЗЛ I типа, то есть при наличии трех главных симптомов обострения (эффективность антибиотикотерапии – 63 %, плацебо – только 43 %). Показанием для назначения АБ может быть также наличие двух из основных вышеперечисленных признаков (II тип обострения), но обязательным симптомом при этом должно быть наличие гнойной мокроты. Назначение антибиотиков при ХОЗЛ обосновано, так как это на 77 % снижает смертность в ближайшем периоде, на 53 % уменьшается риск неудач в терапии обострений ХОЗЛ и на 44 % уменьшается гнойность мокроты [9]. У больных с легкими обострениями ХОЗЛ антибиотики не влияют на эффективность лечения т.к. не все обострения имеют бактериальную природу [6, 7]. Большинство экспертов в настоящее время сходятся во мнении, что антибиотики показаны больным с обострением ХОЗЛ, которые соответствуют критериям Anthonisen N.R. (усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление «гнойности» мокроты).

Среди основных причин обострений ХОЗЛ удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80 %, из которых на долю бактериальных агентов приходится около 50 %, а 30 % составляют вирусы [10]. Среди них доминирующее значение имеют бактериальные возбудители — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [11]. Реже при обострении ХОЗЛ встречаются следующие микроорганизмы - *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Частота обнаружения *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae* у больных, переносящих обострение ХОЗЛ,

составляет порядка 5% [12]. В 30% случаев обострение ХОЗЛ ассоциировано с вирусной инфекцией (вирусы гриппа, коронарновирусы, риновирусы и пр.) [13].

Результаты исследований свидетельствуют, что степень тяжести ХОЗЛ коррелирует с типом возбудителя [14]. Так, у пациентов с легкой ХОЗЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду — ОФВ₁, частые обострения) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (табл. 1).

Таблица 1

Спектр ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОЗЛ

Микроорганизм	Частота встречаемости
<i>H. influenzae</i>	22,0–52,0 %
<i>S. pneumoniae</i>	15,5–20,4 %
<i>M. catarrhalis</i>	8,3–12,6 %
<i>M. pneumoniae</i>	6–9 %
<i>C. pneumoniae</i>	5–7 %
<i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Pseudomonas spp.</i>	42,8–63,5 %

Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 30 %); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; недавняя госпитализация (продолжительность — 2 раз в течение 90 дней); частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

Антибактериальная терапия обострений ХОЗЛ в большинстве случаев имеет эмпирический характер с учетом ориентировочной этиологической диагностики, основанной на клинической ситуации (тяжесть обострения, фоновая патология и др.). Спектр основных микроорганизмов в развитии инфекционных обострений ХОЗЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации являются основными критериями выбора первоначального АБ.

В настоящее время существует целый ряд клинических рекомендаций различных респираторных обществ относительно выбора АБ у пациентов с респираторной патологией. Большинство рекомендаций составлено с учетом основных этиологически значимых возбудителей, уровнем их антибиотикорезистентности, результатов многоцентровых исследований эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины.

Выбор антибиотика обычно основывается на ряде факторов, включая подозреваемый патоген, клинические проявления, локальный характер резистентности к антибиотикам (табл. 2).

Рекомендации основаны на данных исследования по антибиотикорезистентности SOAR за 2016–2018 г.г., в которых показана 100 % чувствительность *H. influenzae* и *S. pneumoniae* к респираторным фторхинолонам (рис. 2, 3).

При тяжелом заболевании, когда основную роль в неблагоприятных проявлениях играют грамотрицательные патогены, когда отсутствует эффект от β-лактамов

Антибіотикотерапія при обостренні ХОЗЛ (Martinez F. et al., 2006 с дополнением)

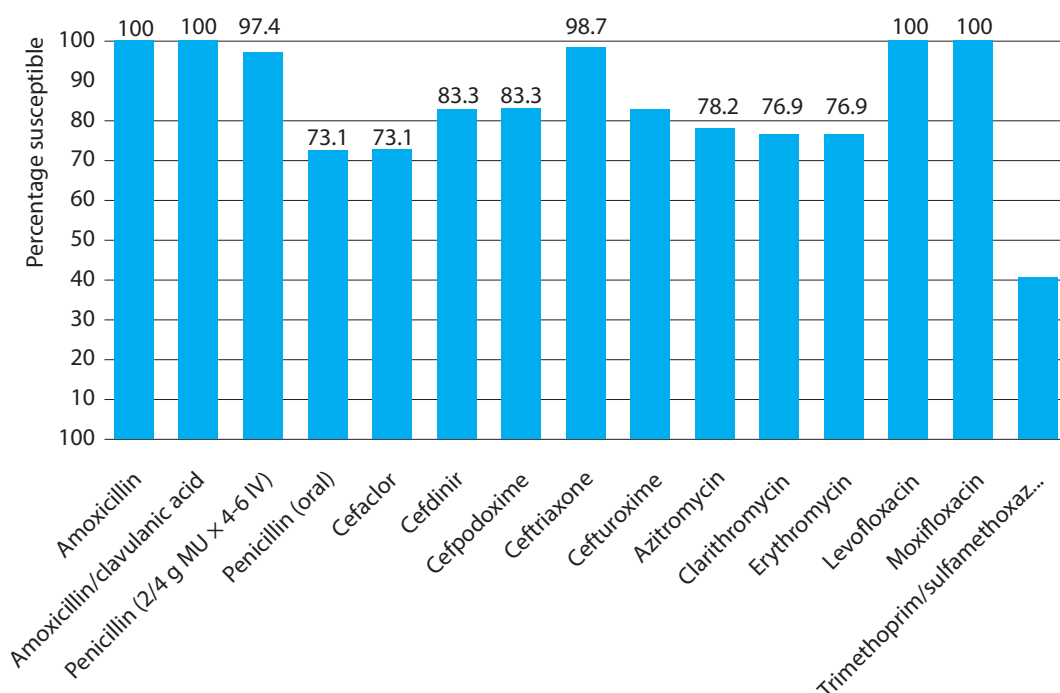
Неосложненное обострение ХОЗЛ: Возраст ≤ 65 лет ОФВ ₁ ≥ 50 % < 4 обострений/год Без сопутствующих заболеваний	Осложненное обострение без риска <i>P. aeruginosa</i> : Возраст ≤ 65 лет ОФВ ₁ ≥ 30<50 % > 4 обострений/год сопутствующие заболевания	Осложненное обострение с риском <i>P. aeruginosa</i> : ОФВ ₁ <30 Частые курсы АБТ Частые курсы ГКС Бронхоэктазы Необходимость ИВЛ
<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирусы	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , Вирусы, представители семейства <i>Enterobacterialis</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирусы, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , мультирезистентные формы <i>Enterobacterialis</i>
Амоксициллин Макролид доксициклин	Амоксициллин/клавуланат Цефдиторен Респираторные ФХ	ФХ и другие АМП с антисинегнойной активностью

могут быть предложены фторхинолоны. Если отсутствует риск *P. aeruginosa*, рекомендуются респираторные фторхинолоны. К таким препаратам с полным основанием можно отнести моксифлоксацин (МОФЛАКСА) – респираторный фторхинолон IV поколения.

Фторхинолоны III–IV поколения получили название «респираторных» в связи с высокой активностью в отношении бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Они быстро абсорбируются и распределяются в тканях организма. Все новые фторхинолоны имеют бактерицидную активность и постантибиотический эффект, большой период полувыведения, что позволяет применять их 1 раз в сутки. Вследствие угнетения топоизомераз II и IV они оказывают бактерицидное действие и демонстрируют высокую активность *in vivo*, поскольку обладают высоким уровнем распределения и пенетрации, накапливаясь в тканях и клетках-мишенях в количествах, значительно превышающих

необходимую минимальную подавляющую концентрацию. В частности, отмечают высокую степень накопления препаратов в респираторных путях: слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах.

Высокие внутриклеточные концентрации являются предиктором эффективной эрадикации атипичных (внутриклеточных) микроорганизмов. Моксифлоксацин используется при лечении грамотрицательных (Гр(-)) и грамположительных (Гр(+)) инфекций. Фармакокинетическая особенность моксифлоксацина, в отличие от бета-лактамов и макролидов, заключается в высоком накоплении в тканях, фагоцитах и в биологических жидкостях. Поддерживаемая в течение суток сывороточная и тканевая концентрация вполне достаточна для обеспечения бактерицидного эффекта против подавляющего числа микроорганизмов — возбудителей ХОЗЛ.

Рис. 2. Процент чувствительных штаммов *H. influenzae* (n = 78) с Украины на основании CLSI

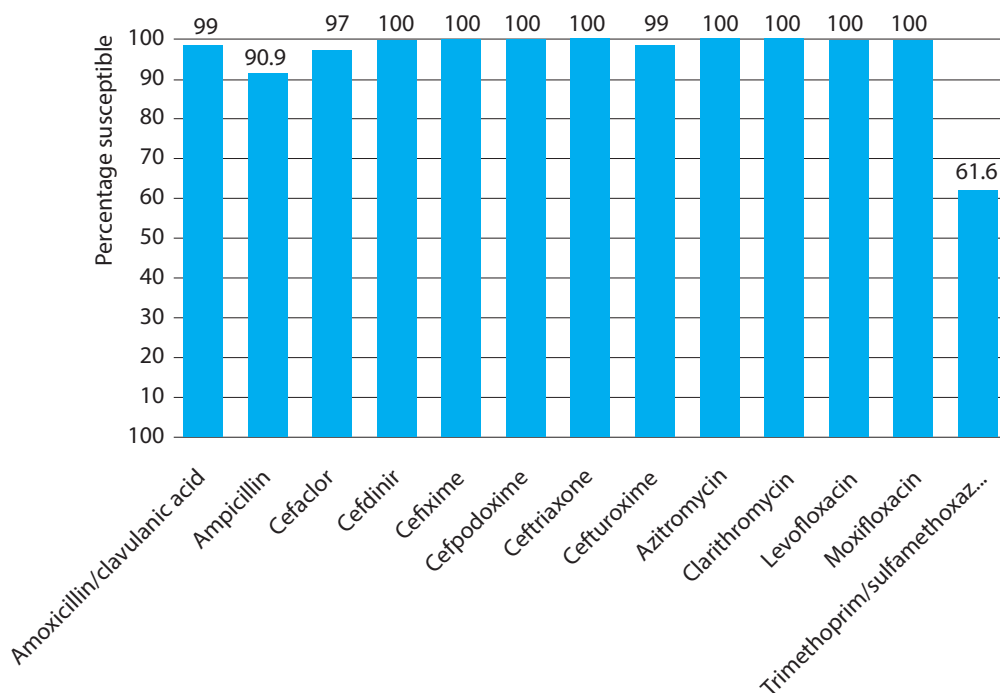


Рис. 3. Процент чувствительных штаммов *S. pneumoniae* (n = 78) с Украины на основании CLSI

Моксифлоксацин проявляет дозозависимую бактерицидную активность в отношении и грамположительных, и грамотрицательных бактерий, а также активен против анаэробных микроорганизмов [15]. Препарат хорошо проникает и в эпителиальные клетки, и в фагоциты, а также в их секреты, поэтому эффективность моксифлоксацина *in vivo* связана как с внеклеточным, так и с внутриклеточным бактерицидным действием. Моксифлоксацин по сравнению с целым рядом препаратов обеспечивает более высокую частоту излечения и более длительный срок до следующего обострения [16]. Эффективность моксифлоксацина подтверждена в многочисленных исследованиях у пациентов с обострениями хронического бронхита и ХОЗЛ.

Клинический случай

Пациент Д., 68 лет, житель села, разнорабочий. На момент обращения в клинику жаловался на кашель с выделением обильного количества слизисто-гноющей мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение.

Считает себя больным последние 15 лет, когда впервые отметил появление одышки при умеренной физической нагрузке, кашель с трудно отделяемой слизистой мокротой. По месту жительства многократно лечился по поводу хронического бронхита, эмфиземы легких, пневмосклероза амбулаторно и в ЦРБ. С ноября 2019 г. у пациента усилилась одышка и кашель, появилась общая слабость, утомляемость и потливость. Обострения отмечает 3–4 раза в году. За последний год принимал цефтриаксон, азитромицин, доксицилин, цефепим.

Из анамнеза жизни известно, что туберкулезом, вирусными гепатитами, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки не болел. Курит на протяжении 40 лет по 1–2 пачки в день.

При физикальном обследовании: состояние средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые бледноваты, чистые, астеничен, выраженная потеря веса. Частота дыхания — 24 в 1 минуту. Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно дыхание везикулярное ослабленное, сухие гудящие и жужжащие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца ослаблены, ритмичные, частота сердечных сокращений — 92 в 1 минуту, артериальное давление — 155/95 мм рт. ст., живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеки на нижних конечностях отсутствуют.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин — 148 г/л; эритроциты — $4,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $9,2 \times 10^9/л$; лейкоцитарная формула: эозинофилы — 2 %, палочкоядерные нейтрофилы — 8 %, сегментоядерные нейтрофилы — 65 %, моноциты — 5 %, лимфоциты — 20 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 28 мм/час.

При рентгенологическом исследовании выявлены выраженные эмфизематозные изменения легких в виде булл, расположенных субплеврально, усиленный и измененный легочный рисунок (рис. 4).

Спирометрия: ОФВ₁/ФЖЕЛ после приема бронхолитика — 42,8 % от должных величин, ОФВ₁ — 50,7 % (прирост показателя — 9,1 %). Данные свидетельствовали о наличии у пациента тяжелой степени нарушений бронхиальной проходимости.

Установлен диагноз: ХОЗЛ, клиническая группа D, фаза обострения средней тяжести, тяжелая степень бронхиальной обструкции, респираторная недостаточность, mMRC3.

В качестве антибактериальной терапии был назначен моксифлоксацин (МОФЛАКСА) 0,4 по 1 таблетке

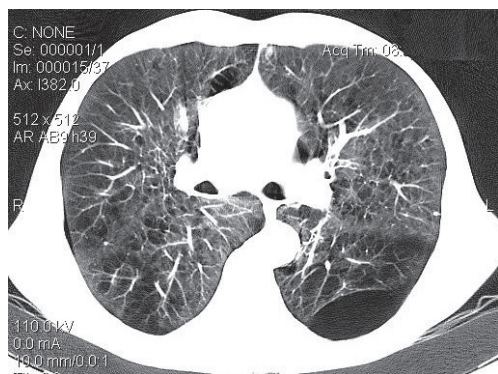


Рис. 4. Пациент Д., 68 лет, КТ ОГП

один раз в сутки на 5 дней, а также бронхолитики, ИГКС, муколитики.

В результате лечения обострение заболевания было ликвидировано. Значительно уменьшилась степень бронхиальной обструкции: ОФВ₁ составил 59,4 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 57,0 %.

ЛІТЕРАТУРА

- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Organization;2018.
- Suissa S, Dell-Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957-63.
- Дворецкий ЛИ, Дубровская НВ. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита. *Здоровья Украины*. 2005;127(18).
- Фещенко ЮИ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2019;69 с.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-852
- Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch.Chest Dis*. 1997;52:43-47.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987;106:196-204.
- Авдеев СН. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. *РМЖ*. 2003;11(22):1205-1211.
- Авдеев СН, Чучалин АТ. Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? Режим доступа: <http://www.rmj.ru/Kah/t3/n1-2/5.Htm>
- Дворецкий ЛИ. Практические аспекты антибактериальной терапии. Режим доступа: www.lvrach.ru/2003/03
- Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355.
- Diederer B, van der Valk P, Kluytmans J, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:240-244.
- Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis*. 2010;99(4):235-240.
- Lode H, Allewelt M, Balk S, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*. 2007;35:143-149.
- Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Chemotherapy*. 1996;42(6):410-425.
- Van Parys BA, Sethi S, Lode H, et al. L-1156. Patient reported outcome (PRO) measure in AECOPD. Preliminary findings: observational clinical study. Presented at: The 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL. 2007.

REFERENCES

- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Organization;2018.
- Suissa S, Del-Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957-63.
- Dvoretzky LY, Dubrovskaya NV. *Antybakteryalnaya terapiya obostreniy khronicheskogo bronkhita* (Antibacterial therapy of exacerbations of chronic bronchitis). *Zdorovya Ukrainy*. 2005;127(18).
- Feshchenko YUI, Havrysiuk VK, Dzyublyk OYA, et al. *Khronichne obstruktyvne zahvoryuvannya legen. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* (Chronic obstructive pulmonary disease. Adapted evidence-based clinical guideline). Kyiv. 2019;69p.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-852
- Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch.Chest Dis*. 1997;52:43-47.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987;106:196-204.
- Avdeyev SN. Obostreniye KHOBЛ: znacheniyе infektsionnogo faktora i antibakterialnaya terapiya (Exacerbation of COPD: the importance of an infectious factor and antibiotic therapy). *RMZH*. 2003;11(22):1205-1211.
- Avdeyev SN, Chuchalin AT. *Kogda i pochemu nuzhny antibiotiki pri khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh?* (When and why are antibiotics needed for chronic obstructive pulmonary disease?) Available at: <http://www.rmj.ru/Kah/t3/n1-2/5.Htm>
- Dvoretzky LI. *Prakticheskiye aspekty antibakterialnoy terapii* (Practical aspects of antibiotic therapy). Available at: www.lvrach.ru/2003/03
- Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355.
- Diederer B, van der Valk P, Kluytmans J, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:240-244.
- Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis*. 2010;99(4):235-240.
- Lode H, Allewelt M, Balk S, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*. 2007;35:143-149.
- Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Chemotherapy*. 1996;42(6):410-425.
- Van Parys BA, Sethi S, Lode H, et al. L-1156. Patient reported outcome (PRO) measure in AECOPD. Preliminary findings: observational clinical study. Presented at: The 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL. 2007.