



С.В. Коваленко, Л.Д. Кушнір

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Нові підходи до лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень (огляд літератури)

У статті наведено дані літератури та результати власних досліджень стосовно етіології, частоти виявлення, класифікації та сучасних підходів до лікування загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Доведено негативний вплив частоти інфекційних загострень ХОЗЛ на перебіг і прогресування захворювання, розвиток ускладнень та вказано на важливість патогенетичної антибактеріальної терапії.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, інфекційне загострення, лікування.

Одним із найактуальніших завдань у терапевтичній практиці є своєчасна діагностика і лікування загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), оскільки кожне з них призводить до швидшого прогресування ХОЗЛ, прискорює розвиток дихальної недостатності, а тяжкі загострення є безпосередньою загрозою для життя хворого [9]. Серед причин загострень ХОЗЛ інфекції становлять 80 %, з яких етіологічна роль бактеріальних агентів сягає приблизно 50 % [8, 18].

Виділяють два різних за етіологією типи загострення ХОЗЛ — інфекційний (до 80 %) і неінфекційний (20 %) [1]. Ключове місце в розвитку інфекційних загострень ХОЗЛ посідають бактеріальні збудники (50–60 %), серед яких домінують *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* та представники сімейства *Enterobacteriaceae* [7, 15]. Частина інфекційних загострень (30–40 %) спричиняють респіраторні віруси (віруси грипу і парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус та ін.) [10]. Провідні неінфекційні причини загострення — вплив аерополітантів

навколишнього середовища, призначення седативних або наркотичних лікарських засобів, β-блокаторів, низький комплаєнс [2].

Інфекційне загострення ХОЗЛ можна визначити як декомпенсацію респіраторного статусу хворого внаслідок перевищення порогу бактеріального навантаження слизової оболонки бронхів, що виявляється більшою виразністю клінічної симптоматики, посиленням бронхіальної обструкції та погіршенням якості життя. Кожне загострення ХОЗЛ є клінічно значущим, негативно впливає на прогресування зниження легеневої функції, фізичну активність, якість життя, прогноз [24]. Кожне загострення негативно впливає на прогноз і виживання хворих на ХОЗЛ (якщо було 3–4 загострення на рік, то виживало 20 %, а якщо 1–2 рази — 60–70 % пацієнтів за 5 років) [4].

Найімовірнішими збудниками інфекційного загострення ХОЗЛ є *H. influenzae*, *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, питома вага яких становить відповідно 13–46 %, 7–26 % та 9–20 %. Також виділяють *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* та представників сімейства *Enterobacteriaceae* [1]. Українські дослідники довели, що загострення ХОЗЛ найчастіше зумовлені *H. influenzae* (46,7 %) та *S. pneumoniae* (28,9 %), рідше —

H. parainfluenzae (6,7 %), *M. catarrhalis* (6,7 %), *P. aeruginosa* (4,4 %), *Klebsiella pneumonia* (2,2 %), *Enterobacter cloacae* (2,2 %) [7]. Продуцентами β -лактамаз є 14,3 % штамів *H. influenzae* та 100 % штамів *M. Catarrhalis*.

Нещодавно [18] виявлено залежність етіологічних бактеріальних чинників загострення ХОЗЛ від ступеня обструктивних порушень.

Класичними ознаками, що характеризують загострення ХОЗЛ, є такі критерії: 1) поява або посилення задишки; 2) збільшення обсягу виділюваного харкотиння; 3) посилення гнійності мокротиння. Наявність усіх трьох критеріїв описують як I тип, двох із них — як II, одного — як III тип загострення хвороби [11].

Одним із основних принципів ведення хворих на ХОЗЛ є те, що кожне загострення вимагає обов'язкового медичного втручання, під час якого потрібно коригувати раніше проведену терапію [21]. Це зумовлено тим, що під час загострення посилюється вплив патогенетичних механізмів ХОЗЛ. Незалежно від пускового механізму загострення активізується інфекція, що колонізує дихальні шляхи, та/або відбувається суперінфікування. Під час загострення наростає бронхіальна обструкція, що призводить до збільшення гіпоксемії з можливою гіперкапнією. При цьому показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) можуть бути істотно нижчими, ніж за стабільного стану у того ж самого пацієнта. Корекція терапії під час загострення передбачає гальмівний вплив на активовані ланки патогенезу, що є запорукою повільнішого прогресування ХОЗЛ [22].

Призначення антибіотиків є досить відповідальним компонентом лікування хворих із загостренням ХОЗЛ [2]. Питання про доцільність застосування цих лікарських засобів вирішують позитивно лише за неспростовного доказу бактеріальної природи загострення. Показання до призначення антибактеріальної терапії: загострення ХОЗЛ I типу; загострення ХОЗЛ II типу з гнійним харкотинням; будь-яке загострення ХОЗЛ, що вимагає проведення неінвазивної або штучної вентиляції легень [21].

Вибір антибактеріального препарату під час загострення ХОЗЛ передбачає врахування фармакодинаміки і фармакокінетики препаратів, а також доказів їх клінічної та бактеріологічної ефективності в процесі рандомізованих контрольованих досліджень.

Пацієнтів з інфекційним загостренням ХОЗЛ, які потребують антибактеріальної терапії, згідно з рекомендаціями GOLD (2014), поділяють на три групи [21]. Групу А становлять хворі з лег-

ким загостренням без чинників ризику летального наслідку. У цій групі збудниками можуть бути: гемофільна паличка, пневмокок, мораксела катараліс, хламідії пневмонії і віруси. У групу В входять хворі із середньотяжким загостренням з одним або кількома чинниками ризику летального наслідку. У них збудниками є ті ж самі мікроорганізми, що і в групі А + пеніцилінорезистентний пневмокок і представники сімейства ентеробактерій. Групу С складають пацієнти з тяжким загостренням та чинниками ризику синьогнійної інфекції. У цій групі збудниками є ті ж самі мікроорганізми, що і в групі В + синьогнійна паличка [15, 21].

Прогресування ХОЗЛ значною мірою зумовлено інфекційними загостреннями хвороби. Цю проблему в останні роки активно обговорюють пульмонологи та терапевти. За більшістю її аспектів досягнуто певних домовленостей, що знайшло відображення в українському (Наказ МОЗ України № 128, 505) та міжнародному (GOLD, 2014) погоджувальних документах. Однак з кожним місяцем, роком нагромаджуються відомості, які потребують обговорення та адаптації до рекомендацій або їхньої корекції [5, 21].

Одним із нових поглядів на ХОЗЛ є його підрозділ на фенотипи [6]. Фенотипування хвороби дає змогу індивідуально розглядати перебіг патологічного процесу і прогноз при ньому. За пропозицією P.R. Burgel та співавт., у ХОЗЛ гіпотетично можна виділити чотири фенотипи: I — пацієнти середнього віку з тяжким прогресуючим перебігом захворювання III–IV стадії; II — літні хворі на ХОЗЛ II стадії з нетяжкими супутніми серцево-судинними захворюваннями; III — хворі середнього віку з ХОЗЛ II–III стадії з помірно виразними супутніми захворюваннями; IV — літні пацієнти з ХОЗЛ II–III стадії з тяжким перебігом захворювань серця та ознаками серцевої недостатності. Такий поділ дає змогу жорстко дотримувати протоколу з базисної терапії і фокусно розробляти лікування супутньої патології, яка найчастіше є системним виявом основної хвороби [12, 16].

Інфекційні загострення ХОЗЛ у представників різних фенотипів мають неоднакову частоту. Так, за даними P.R. Burgel і співавт. (2009), у середньому чотири загострення на рік спостерігається у представників фенотипу I, найменше до загострень схильні представники фенотипу II. У представників III і IV фенотипів загострення розвиваються 1–2 рази на рік. Ці дані дають змогу наполегливіше пропонувати протирецидивні заходи представникам фенотипу I. Для них дуже важливо не порушувати режим базисної терапії, більше ніж іншим пацієнтам, показа-

не проведення протигрипозної вакцинації, застосування в якості профілактичних заходів вакцин на базі лізатів бактерій [12, 16].

Питання про етіологічну роль різних мікроорганізмів, що провокують загострення, за останніх 5 років не зазнало істотних змін. Досі провідним «винним» патогеном є *Haemophilus influenzae*. З нею пов'язують 20–30 % загострень ХОЗЛ. Зі *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharrhalis* асоціюється 10–15 % загострень. Роль інших мікроорганізмів незначна, і з ними пов'язують 1–5 % загострень. І лише *Pseudomonas aeruginosa* зумовлює 7–10 % загострень у хворих на ХОЗЛ III–IV стадії [22].

Важливо пам'ятати, що патогени володіють, крім певної інфекційної активності, низкою інших, зокрема бронхообструктивним, ефектів, що потенціює їхній негативний вплив під час загострень ХОЗЛ. Так, *H. influenzae* активно стимулює секрецію муцину, а *S. pneumoniae* руйнує війчастий епітелій, спричинює дискінезію війок. Це істотно порушує санацію дихальних шляхів, погіршує мукоциліарний кліренс, що сприяє тривалій колонізації мікроорганізмами. *M. catarrhalis* здатна руйнувати базофіли, еозинофіли, тучні клітини, які виділяють гістамін, брадикінін — субстанції, що мають потужний бронхоконстрикторний ефект [15, 19]. Отже, у хворого на ХОЗЛ апіорі порушена прохідність бронхіального дерева, з'являється низка додаткових чинників, що поглиблюють порушення функції зовнішнього дихання.

Кожне загострення ХОЗЛ — це клінічно значуще явище, яке негативно впливає на прогноз хвороби, тягне за собою чималі економічні втрати. За даними J.J. Soler-Cataluna та співавт., за 5-річний період спостереження виживали лише 20 % хворих на ХОЗЛ, якщо у них діагностували 3–4 загострення на рік. У пацієнтів, які не мали загострень, виживання становило 90 % і більше, у тих, хто мали загострення 1–2 рази на рік, — 60–70 % [24].

У хворих на ХОЗЛ відбувається каскад дестабілізуючих процесів, унаслідок яких виникають клінічно значущі зміни в життєво важливих органах. Хронічна гіпоксемія і системне запалення призводять до формування пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, розвитку метаболічного синдрому, порушення мінералізації кістки, втрати кісткової тканини, що призводить до патологічних переломів. У пацієнтів прогресивно втрачається м'язова маса, розвивається м'язова слабкість [17, 23].

Вагоме значення має поділ на просте (неускладнене) та ускладнене загострення ХОЗЛ [6, 11].

До групи з простим загостренням належать хворі віком до 65 років з нечастими загостреннями захворювання (до 4 за календарний рік), без серйозної супутньої патології та з незначними або помірними порушеннями бронхіальної прохідності ($ОФВ_1 > 50\%$). У таких у пацієнтів немає чинника ризику неефективності антибіотикотерапії, і для них найімовірнішими збудниками є *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* з природним рівнем чутливості до антибіотиків. Як препарати вибору рекомендують амоксицилін або сучасні макроліди. Альтернативою є використання інгібіторозащитених пеніцилінів (амоксицилін/клавуланат) та респіраторних фторхінолонів [10, 14, 20].

До групи з ускладненим загостренням ХОЗЛ належать хворі віком понад 65 років і/або з виразними порушеннями вентиляційної функції легень ($ОФВ_1 < 50\%$), і/або з серйозними супутніми захворюваннями (цукровий діабет, серцева недостатність, хронічні хвороби печінки та нирок, які супроводжуються органом недостатністю та ін.), і/або з не менше чотирьох загострень хвороби за рік. У пацієнтів з ознаками ускладненого загострення ХОЗЛ висока ймовірність виділення полірезистентних мікроорганізмів, і для лікування їх рекомендують «захищені» амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат) або респіраторні фторхінолони [5, 10].

Особливої уваги потребує ускладнене загострення з чинниками ризику інфікування *P. aeruginosa*: $ОФВ_1 < 30\%$ належного, наявність бронхоектазів, хронічне виділення гнійного харкотиння, тривалий прийом системних кортикостероїдів, часті призначення антибіотиків (не менше чотирьох разів за останній рік), виділення згаданого мікроорганізму під час попередніх загострень або колонізація в стабільний період захворювання. Такій категорії хворих рекомендовано препарати, активні щодо *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин, левофлоксацин, β -лактами з антисиньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидами) [15, 20].

Така стратифікація пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ відповідає розподілу хворих за міжнародними рекомендаціями GOLD-2014 [20].

Згідно із загальноприйнятим стандартом лікування хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ, основу терапії складають антимікробні хіміопрепарати, які призначають емпірично [4]. Неповна ерадикація мікроорганізмів (МО) може бути причиною збереження симптомів та ступеня їхньої виразності у хворого, а також розвитку повторного загострення через деякий час після завершення антибактеріальної терапії. Для запобігання невдачам лікування ХОЗЛ активно

проводять широкомасштабні клінічні дослідження нових антимікробних препаратів. Серед досліджень останніх років особливо слід виділити роботи Mosaic та Maestral, які вивчали ефективність нового антибіотика групи респіраторних фторхінолонів моксифлоксацину гідрохлориду порівняно з антибіотиками інших груп і довели його переваги в лікуванні інфекційного загострення ХОЗЛ та хронічного бронхіту [3]. Окрім того, за результатами широкомасштабного рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного випробування, проведеного в США, встановлено клінічну ефективність моксифлоксацину під час лікування загострень хронічного бронхіту, що сягала 89 % (222/250 пацієнтів). При цьому первинну оцінку результатів проводили на 7–17-ту добу після терапії. Ступінь мікробіологічної ерадикації становив: для *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus parainfluenzae* — 100 % (16/16), *Haemophilus influenzae* — 89 % (33/37), *Moraxella catarrhalis* — 85 % (29/34), *Staphylococcus aureus* — 94 % (15/16), *Klebsiella pneumoniae* — 90 % (18/20).

Під час дослідження мікробіоценозу харкотиння хворих на ХОЗЛ на базі пульмонологічного відділення обласної клінічної лікарні встановлено, що особливістю мікробної колонізації дихальних шляхів (ДШ) у хворих на ХОЗЛ мешканців Чернівецької області в період інфекційного загострення є переважання колонізації патогенними стрептококами (*Streptococcus pyogenes* та *Streptococcus pneumoniae*) і асоціація стрептококів та грибів роду *Candida*. На другому місці колонізація стафілококів (*Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*), асоціація стрептококів та стафілококу. Третє місце посідає колонізація *P. aeruginosa* та *H. influenzae*.

Встановлено, що тяжкий перебіг інфекційного загострення ХОЗЛ супроводжується колонізацією асоціацій МО, переважно стрептококів і

кандидів та стрептококів і стафілококів, а часто рецидивний перебіг ХОЗЛ супроводжується колонізацією синьо-гнійною паличкою.

За даними бактеріологічного дослідження харкотиння визначали чутливість мікрофлори до моксифлоксацину та інших антибіотиків. Моксифлоксацин є респіраторним фторхінолоном 4-го покоління, високоактивним щодо грам-позитивних, грамнегативних, атипичних збудників та анаеробів, зокрема полірезистентних [3, 14]. Встановлено, що у 100 % випадків виділені у хворих на ХОЗЛ патогенні МО були чутливі до моксифлоксацину.

З огляду на характер мікробного біоценозу хворим на ХОЗЛ призначали моксифлоксацин як препарат, що активно діє саме на всі виділені патогени.

Після лікування, що передбачало внутрішньовенне введення моксифлоксацину раз на добу протягом 5 діб у дозі 400 мг/20 мл, у всіх хворих поліпшилося самопочуття, нормалізувалася температура тіла за 1–2 доби. Швидко клінічне поліпшення (зменшення загальної слабкості, об'єму виділюваного харкотиння та задишки) спостерігали на 3-тю добу лікування у 75 % хворих, на 5-ту — у 99,9 %. Моксифлоксацин добре переносили хворі — 98 % оцінили препарат як «дуже хороший» та «хороший». Характер виділюваного харкотиння мав гнійно-слизовий компонент на 3-тю добу лікування у 85 % хворих, на 5-ту добу — у 100 %. Таким чином, короткий курс терапії моксифлоксацином є високоефективним, добре переноситься, сприяє швидкому поліпшенню стану у разі інфекційного загострення ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є продовження дослідження мікробіологічних характеристик харкотиння з чутливістю до антибіотиків у хворих на ХОЗЛ з різними фенотипами захворювання та супутньою патологією внутрішніх органів.

Список літератури

1. Давыденко С.В., Бова А.А. Значение респираторной инфекции в обострении хронической обструктивной болезни легких // Клини. мед. — 2007. — № 5. — С. 10–15.
2. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита // Здоров'я України. — 2005. — № 18. — С. 127.
3. Дзюблик А.Я., Дзюблик Я.А. Исследование Maestral — новый подход в планировании клинического исследования эффективности антибиотиков у больных с обострениями ХОЗЛ // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 4. — С. 55–59.
4. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Выбор антибактериального препарата при обострении ХОЗЛ в амбулаторных условиях на основании фармакоэкономического анализа // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 2. — С. 18–20.
5. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за

спеціальністю «Пульмонологія» [Електронний ресурс]. — Режим доступа: // www.ifp.kiev.ua.

6. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты // Пульмонология. — 2011. — № 3. — С. 113–117.
7. Перцева Т.А. Инфекционное обострение бронхиальной астмы // Здоров'я України. — 2008. — № 3/1. — С. 6.
8. Федосеев Г.В., Трофимов В.И., Ровкина Е.И., Яковлева В.К. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Тер. арх. — 2009. — № 3. — С. 16–21.
9. Фещенко Ю.И. Существует ли возможность улучшить и продлить жизнь пациентов с ХОЗЛ // Здоров'я України. — 2007. — № 15–16. — С. 26.
10. Яшина Л.А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких // Астма та алергія. — 2011. — № 2. — С. 37–41.

11. Agusti A., Calverely P., Celli B. et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // *Respire. Res.*— 2010.— Vol. 11.— P. 122.
12. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Agusti A. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype // *PLoS One.* — 2012.— Vol. 7.— P. 374–383.
13. Anthonisen N. Epidemiology and the lung health study // *Eur. Resp. Rev.*— 1997.— Vol. 7 (45).— P. 202–205.
14. Bauer T., Landen H. Rapid resolution of symptoms with moxifloxacin therapy in 7223 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Comparison with prior macrolide treatment // *Clin. Drug Invest.*— 2002.— Vol. 22, N 10.— P. 641–651.
15. Borthwick L.A. et al. Pseudomonas aeruginosa accentuates epithelial-to-mesenchymal transition in the airway // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 37— P. 1237–1247.
16. Burgel P.R. et al. Cough and Sputum Production Are Associated With Frequent Exacerbations and Hospitalizations in COPD Subjects // *Chest.*— 2009.— Vol. 135, N 4.— P. 975–982.
17. Celli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*— 2012.— Vol. 185.— P. 1065–1072.
18. de Torres J.P., Cote C.G., López M.V. et al. Sex differences in mortality in patients with COPD // *Eur. Respir. J.*— 2009.— Vol. 33.— P. 528–533.
19. Genestrier A.L., Michallet M.S., Prevost G. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils // *J. Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 11.— P. 3117–3127.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2014.— www.goldcopd.org.
21. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2011 [Электронный ресурс].— Режим доступа: // <http://www.goldcopd.org>
22. Sethi S., Evans N., Grant B.J. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 465–471.
23. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 28, N 6.— P. 45–57.
24. Soler-Cataluna J.J., Sanchez-Sanchez L., Martinez-Garcia M.A. et al. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD // *Chest.*— 2005.— Vol. 128.— P. 2108–2115.

С.В. Коваленко, Л.Д. Кушнір

ВГУЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Новые подходы к лечению инфекционного обострения хронического обструктивного заболевания легких (обзор литературы)

В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований относительно этиологии, частоты, классификации и современных подходов к лечению обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Доказано негативное влияние частоты инфекционных обострений ХОБЛ на течение и прогрессирование заболевания, развитие осложнений и указано на необходимость проведения патогенетической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инфекционное обострение, лечение.

S.V. Kovalenko, L.D. Kushnir

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

New approaches to treatment infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (literature review)

In the article there were observed the literature data and own studies on etiology, frequency of prevalence, classification and modern approaches to the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). There was proved negative impact frequency of infectious exacerbations of COPD on the course of disease progression, the development of complications and necessity of pathogenic antibiotic therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, infectious exacerbations, treatment.

Контактна інформація:

Коваленко Світлана Вікторівна, доц. кафедри внутрішньої медицини
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: int_medicine@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 13 липня 2015 р.