

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчич Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Орлова Е.А.¹, Петров В.И.², Дорфман И.П.¹, Шаталова О.В.², Орлов М.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Контактный адрес:

Екатерина Алексеевна Орлова
Эл. почта: eorlova56@mail.ru

Ключевые слова: ХОБЛ, этиология, диагностика, антибиотикотерапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить реальную практику ведения пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на примере отдельного многопрофильного стационара.

Материалы и методы. В ходе проведения ретроспективного описательного исследования были обработаны данные медицинской документации 219 пациентов с ХОБЛ, составлен и проанализирован портрет исследуемых пациентов с распределением по фенотипам и определением индекса коморбидности Charlson. Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа StatPlus 7.0.

Результаты. В соответствии со стандартами GOLD, большинство пациентов относилось к категории D (93,2%). Бактериологическое исследование респираторного материала было проведено у 127 (57,9%) пациентов. Полученные при этом результаты микробиологических исследований свидетельствуют о высокой вероятности контаминации большинства образцов микробиотой полости рта. Стартовую антибактериальную терапию получили 215 (98,2%) пациентов. У 191 (88,8%) пациента антибиотики применялись в монотерапии, а у 24 пациентов (11,2%) – в комбинации двух антибактериальных средств. Наиболее часто использовались антибиотики из группы фторхинолонов – левофлоксацин (34,3%) и ципрофлоксацин (43,6%). Значительно реже применялись цефалоспорины III и IV поколений (от 2,5 до 7%). Была выявлена слабая прямая статистически значимая связь между уровнем С-реактивного белка и использованием комбинированной антибиотикотерапии ($V = 0,14$, $p = 0,047$). Более выраженное влияние на выбор комбинаций антибиотиков оказывал гнойный характер мокроты ($V = 0,257$, $p < 0,001$). Модификация эмпирической стартовой терапии потребовалась 37 (17,2%) пациентам.

Выводы. Полученные результаты микробиологических исследований свидетельствуют о контаминации большинства респираторных образцов микробиотой полости рта при заборе клинического материала. Назначаемая антибиотикотерапия в большинстве случаев соответствовала современным клиническим рекомендациям, назначение комбинированной антибиотикотерапии было наиболее характерно при гнойном характере мокроты.

Original Article

Antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a multidisciplinary hospital

Orlova E.A.¹, Petrov V.I.², Dorfman I.P.¹, Shatalova O.V.², Orlov M.A.¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Contacts:

Ekaterina A. Orlova
E-mail: eorlova56@mail.ru

Key words: COPD, etiology, diagnosis, antibiotic therapy.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To study the real practice of management of patients with COPD exacerbations on the example of a single hospital.

Materials and methods. During the retrospective descriptive study the data of medical records of 219 patients with COPD were processed, the profile of the studied patients with distribution by phenotypes and determination of the Charlson comorbidity index was compiled and analyzed. StatPlus 7.0 program was used for statistical analysis.

Results. According to GOLD guidelines, the majority of patients were in category D (93.2%). Bacteriologic examination of respiratory specimens was done in 127 (57.9%) patients. The microbiological results indicated a high probability of contamination of the majority of samples with oral microflora. Empiric antibacterial therapy was given to 215 (98.2%) patients. In 191 (88.8%) patients, antibiotics were used in monotherapy, and in 24 patients (11.2%) – in combinations. The most frequently used antimicrobials were fluoroquinolones – levofloxacin (34.3%) and ciprofloxacin (43.6%). Cephalosporins of III and IV generations were used much less frequently (2.5 to 7%). There was a weak direct statistically significant association between CRP level and the use of combination antibiotic therapy ($V = 0.14$, $p = 0.047$). The purulent sputum had a more pronounced influence on the choice of antibiotic combinations ($V = 0.257$, $p < 0.001$). Modification of empirical initial therapy was required in 37 (17.2%) patients.

Conclusions. Microbiological results in our study indicate that the majority of respiratory samples were contaminated with oral microflora during the collection of clinical material. The antibiotic therapy prescribed in most cases corresponded to current clinical recommendations, the combined antibiotic therapy was most characteristic of purulent sputum character.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается значительным экономическим и социальным бременем во всем мире [1]. Большое значение в прогрессировании заболевания, приводящему к госпитализации и смертности больных ХОБЛ, имеют обострения. В течение ХОБЛ характерно развитие обострений заболевания на фоне структурных и функциональных изменений бронхоальвеолярной системы и снижения общей резистентности организма, при этом частота обострений способствует углублению тяжести заболевания [2–4]. По данным различных исследований обострения ХОБЛ в 75–80% случаев имеют инфекционную природу, чаще всего представленную бактериальными патогенами [5]. Обострения ХОБЛ часто требуют начала эмпирической антибактериальной терапии. Назначение антибиотиков достаточно дискуссионно из-за разнообразия этиологии, вызывающей обострение, включая вирусные, бактериальные и экологические причины [6]. На сегодняшний день, достоверных данных, подтверждающих эффективность широкого применения антибиотиков при обострении, не требующем интенсивной терапии, недостаточно. Иногда может наступать спонтанная ремиссия обострения ХОБЛ без антибактериальной терапии, так как в процесс воспаления вовлекается только слизистая оболочка бронхов. Данный факт является основным аргументом против назначения антибиотиков [7].

Чрезмерное использование антибиотиков приводит к росту непредсказуемой антибиотикорезистентности [8]. Выбор тактики проводимой антибактериальной терапии зависит от многих факторов, в первую очередь, от степени тяжести, а также от выраженности биомаркеров воспаления. Персонализация антибиотикотерапии на основе определения индивидуального риска бактериальной инфекции у пациента имеет большой потенциал для обеспечения рационального использования этих препаратов и предупреждения появления патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, одной из самых значимых угроз для системы здравоохранения.

Цель исследования – изучить реальную практику ведения пациентов с обострениями ХОБЛ на примере отдельного многопрофильного стационара.

Материалы и методы

Проведенное исследование являлось ретроспективным. Изучено 219 медицинских карт стационарных больных ХОБЛ, пролеченных в пульмонологическом отделении Александрo-Мариинской областной клинической

больницы города Астрахани за период 2020–2022 гг. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки на основе верифицированного клинического диагноза ХОБЛ. Обработка данных вышеуказанной медицинской документации позволила осуществить анализ проводимой антибиотикотерапии с учетом принадлежности пациентов к конкретным фенотипам ХОБЛ, частоты обострений, результатов посевов мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в соответствии с выявленными биомаркерами воспаления.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа StatPlus 7.0. Нормальность распределения признаков проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные в случае несоответствия данных нормальному распределению представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль], в случае нормального распределения величины – средним (M) и стандартным отклонением (SD). Качественные показатели описывались в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Различия между качественными переменными определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критерий Краскела-Уоллиса использовался для сравнения нескольких групп непараметрических переменных. При проведении корреляционного анализа применяли критерий V-Крамера (интерпретация значений согласно рекомендациям Rea and Parker). Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с диагнозом анализировались пациенты четырех фенотипов ХОБЛ: эмфизематозного, бронхитического, смешанного и ХОБЛ с бронхиальной астмой. Средний возраст пациентов статистически значимо не отличался в группах в зависимости от фенотипа ($p = 0,179$) и составил $63,97 \pm 8,35$ лет. Наибольшее количество пациентов во всех фенотипах было в возрастной группе от 60 до 69 лет.

В соответствии со стандартами GOLD, большинство пациентов относилось к категории D (93,2%).

Во всех исследуемых фенотипах преобладали случаи тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ. Крайне тяжелая степень статистически значимо чаще ($p < 0,01$) отмечалась при эмфизематозном (65%) и смешанном (54%) фенотипах. Все пациенты имели сопутствующую патологию. Индекс коморбидности Чарлсона составил

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов в соответствии с фенотипами

Параметры		Фенотипы				P
		Эмфизематозный	Бронхитический	Смешанный	ХОБЛ + бронхиальная астма	
Количество пациентов, n (%)		48 (21,9%)	35 (16%)	50 (22,8%)	86 (39,3%)	
Средний возраст, годы (M ± SD)		65,42 ± 8,17	62,40±8,44	65,38±7,52	62,98±8,76	0,179
CAT, баллы (Me [25; 75])		29 [25,5-31,5]	28 [25,0-32,0]	27 [26,0-28,0]	27 [23,028,25]	0,085
mMRC	2 балла, n (%)	3 (6,2%)	6 (17,1%)	3 (6%)	20 (23,3%)	> 0,05
	3 балла, n (%)	31 (64,6%)	19 (54,3%)	34 (68%)	50 (58,1%)	
	4 балла, n (%)	14 (29,2%)	10 (28,6%)	13 (26%)	16 (18,6%)	
С частыми обострениями, n (%)		43 (89,6%)	30 (85,7%)	46 (92%)	85 (98,8%)	0,038
С редкими обострениями, n (%)		5 (10,4%)	5 (14,3%)	4 (8%)	1 (1,2%)	
Степень тяжести	2 ст., n (%)	3 (6%)	8 (23%)	5 (10%)	19 (22%)	< 0,01
	3 ст., n (%)	14 (29%)	16 (46%)	18 (36%)	43 (50%)	
	4 ст., n (%)	31 (65%)	11 (31%)	27 (54%)	24 (28%)	
GOLD D, n (%)		43 (89,6%)	30 (85,7%)	46 (92%)	85 (98,8%)	0,038
GOLD B, n (%)		5 (10,4%)	5 (14,3%)	4 (8%)	1 (1,2%)	
Индекс Чарлсона, баллы (Me [25; 75])		5 [4,0-6,0]	5 [4,0-7,0]	5 [4,0-6,0]	5 [4,0-6,0]	0,917
СРБ > 10 мг/л		11 (22,9%)	6 (17,1%)	14 (28,0%)	14 (16,3%)	0,381
Гнойная мокрота, n (%)		21 (43,8%)	12 (34,3%)	22 (44,0%)	33 (38,4%)	0,758

CAT – оценочный тест ХОБЛ (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Assessment Test); mMRC – модифицированная шкала одышки Medical Research Council; GOLD – стадии ХОБЛ по системе Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; СРБ – С-реактивный белок.

5 [4,0–6,0] баллов без существенного различия по фенотипам ХОБЛ ($p = 0,917$). Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Согласно имеющимся данным, из 219 пациентов лишь у 127 (57,9%) было проведено бактериологическое исследование мокроты. Из них у 9 (7,1%) определялся обильный рост смешанной сапрофитной микробиоты без преобладания отдельных видов. У 118 (92,9%) пациентов, которым было проведено микробиологическое исследование, выявлен рост микроорганизмов, в большинстве случаев представленных вероятными контаминантами, такими как дрожжевые грибы, зеленящие стрептококки и коагулазонегативные стафилококки. Анализ выделенной микробиоты показал, что при обострении ХОБЛ микробиологическая лаборатория предоставляла результаты как о выделении микроорганизмов в монокультуре, так и в различных ассоциациях. Так у 45 (35,4%) пациентов выявлялись ассоциации, представленные несколькими микроорганизмами. У больных с обострением ХОБЛ микробиологическая лаборатория с высокой частотой репортировала выделение из респираторного материала дрожжевых грибов (38,8%), среди них преобладали *Candida albicans* (88,7%), в единичных случаях высевались *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*. Грамположительные бактерии были репортированы в 56 (34,4%) микробиологических заключениях, грамотрицательные бактерии – в 45 (27,6%). Выделение зеленящих стрептококков

было репортировано лабораторией в 21 (12,9%) случае. С одинаковой частотой в посевах присутствовали *Staphylococcus aureus* ($n = 16$, 9,7%) и *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 15$, 9,1%). *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* были выделены в 14 (8,5%), 10 (6,1%), 9 (5,5%) исследованиях соответственно. Другие возбудители встречались значительно реже. Структура репортированных при исследовании респираторного материала микроорганизмов показана на Рисунке 1.

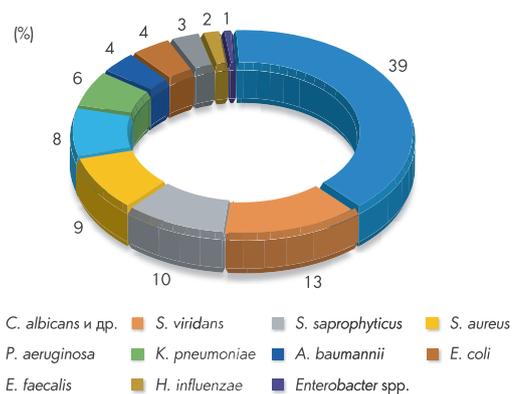


Рисунок 1. Структура репортированных при исследовании респираторного материала микроорганизмов

Таблица 2. Структура выделенных у пациентов микроорганизмов с учетом тяжести течения ХОБЛ

Показатели	Тяжесть течения ХОБЛ			
	ХОБЛ крайне тяжелого течения	ХОБЛ тяжелого течения	ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска	P
	ОФВ ₁ < 30	ОФВ ₁ 30-50	ОФВ ₁ > 50	-
Количество пациентов	77	108	34	-
Количество выделенных микроорганизмов	59 (76,7%)	86 (79,6%)	18(52,9%)	0,006
Микроорганизм	Встречаемость, n (%)			
<i>K. pneumoniae</i>	4 (6,8%)	5 (5,8%)	1 (3,0%)	0,967
<i>E. coli</i>	3 (5,1%)	2 (2,3%)	1 (3,0%)	0,622
<i>P. aeruginosa</i>	5 (8,5%)	8 (9,3%)	2 (6,1%)	0,944
<i>H. influenzae</i>	-	1 (1,2%)	2 (6,1%)	0,008
<i>A. baumannii</i>	-	8 (9,3%)	1 (3,0%)	0,055
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (6,8%)	9 (10,5%)	1 (3,0%)	0,657
<i>S. aureus</i>	7 (11,9%)	6 (7,0%)	3 (9,1%)	0,342
<i>S. viridans</i>	6 (10,2%)	12 (14,0%)	3 (9,1%)	0,718
<i>E. faecalis</i>	3 (5,1%)	1 (1,2%)	1 (3,0%)	0,704
<i>Enterobacter spp.</i>	-	2 (2,3%)	-	0,404
Грибы рода <i>Candida</i>	27 (45,8%)	32 (37,2%)	3 (9,1%)	0,002
Ассоциации бактерий	17 (22,1%)	25 (23,1%)	3 (8,8%)	0,181
Отсутствие посевов	34 (44,2%)	43 (39,8%)	15 (44,1%)	0,811
Без определения вида	1 (1,3%)	4 (3,7%)	4 (11,8%)	0,037
Грамположительные	20 (33,9%)	28 (32,6%)	8 (24,2%)	0,621
Грамотрицательные	12 (23%)	26 (30,2%)	7 (21,2%)	

Для оценки репортированной лабораторией микробиоты при обострениях ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания нами был проведен анализ распределения наиболее часто выделяемых микроорганизмов в соответствии с показателями ОФВ₁ (Таблица 2).

Частота проведенных исследований мокроты статистически значимо не различалась среди пациентов с различной тяжестью течения ХОБЛ. Из Таблицы 2 видно, что наибольшее количество микроорганизмов, как в монокультуре, так и в комбинациях репортировалось лабораторией у пациентов тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ ($p = 0,006$). Нужно отметить статистически значимое преобладание репортирования микробиологической лабораторией *S. albicans* у этой категории пациентов ($p = 0,002$). Это, вероятно, связано с высокой частотой использования антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов. *Haemophilus influenzae* чаще выявлялась у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Распределение остальных микроорганизмов значимо не отличалось в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. У пациентов с крайне тяжелой формой течения лаборатория чаще репортировала выделение грамположительных бактерий ($n = 20, 33,9\%$) по сравнению с грамотрицательными ($n = 12, 23\%$), но данное различие было статистически незначимо ($p = 0,621$).

Сведения по чувствительности потенциально клинически значимых микроорганизмов, предоставленные микробиологической лабораторией, приведены в Таблице 3.

Стартовую антибактериальную терапию получили 215 (98,2%) пациентов. У 191 (88,8%) пациента антибиотики применялись в монотерапии, а у 24 пациентов (11,2%) – в комбинации двух антибактериальных средств. Наиболее часто использовались антибиотики из группы фторхинолонов (77,9%), представленные левофлоксацином (34,3%) и ципрофлоксацином (43,6%). Данные назначения соответствовали клиническим рекомендациям, учитывая тяжесть состояния больных [9–11]. Значительно реже применялись цефалоспорины III и IV поколений (от 2,5 до 7%). Амикацин, линкомицин, линезолид, метронидазол использовались только в комбинации с другими антибактериальными средствами (каждый – в 0,8% случаев). На Рисунке 2 представлена структура антибактериальной терапии, назначаемой как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии.

В рамках исследования проводимой антибактериальной терапии, нас интересовали факторы, влияющие на назначение антибиотиков. В соответствии с клиническими рекомендациями антибактериальная терапия рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ при наличии увеличения объема и гнойного характера мокроты,

Таблица 3. Сведения по чувствительности потенциально клинически значимых микроорганизмов, предоставленные микробиологической лабораторией (число резистентных изолятов/общее число изолятов)

	О	А/К	Ц	ЦМ	ЦДМ	ЦПМ	ИМ	ЭМ	ММ	АН	ГН	ЦН	ЛД
<i>S. aureus</i>	1/6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6	0/6	0/6
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	3/15	1/15	-	-	4/15	3/15	8/15	15/15	-
<i>K. pneumoniae</i>	-	5/10	4/10	4/10	4/10	3/10	-	3/10	0/10	2/10	4/10	8/10	-
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	4/9	0	5/9	4/9	-
<i>E. coli</i>	-	1/6	3/6	2/6	4/6	3/6	-	0/6	-	0/6	0/6	5/6	-
<i>H. influenzae</i>	-	2/3	2/3	-	-	-	1/3	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i> spp.	-	-	-	-	-	-	-	0/2	-	0/2	-	-	-

«-» исследование чувствительности не проводилось; О – оксациллин; А/К – амоксициллин/клавулановая кислота; Ц – цефтриаксон; ЦМ – цефотаксим; ЦДМ – цефтазидим; ЦПМ – цефепим; ИМ – имипенем; ЭМ – эртапенем; ММ – меропенем; АН – амикацин; ГН – гентамицин; ЦН – ципрофлоксацин; ЛД – линезолид.

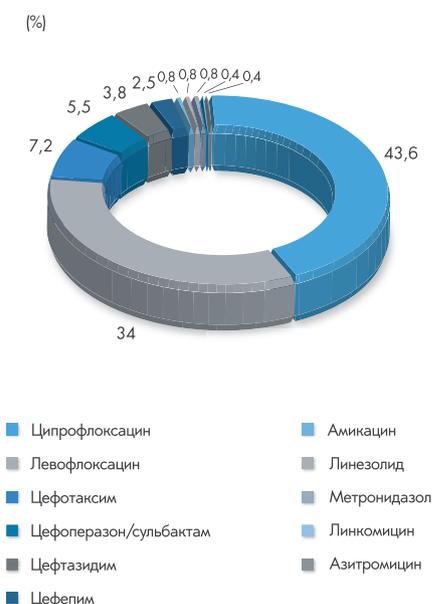


Рисунок 2. Структура стартовой антибактериальной терапии

а также при повышении С-реактивного белка > 10 мг/л [9]. В нашем исследовании повышенный уровень С-реактивного белка выше 10 мг/л был у 45 (20,9%) пациентов, а наличие гнойной мокроты присутствовало у 88 (40,9%) больных с обострением ХОБЛ. Следует отметить, что биомаркеры воспаления и гнойный характер мокроты были наиболее выражены в эмфизематозном и смешанном фенотипах, хотя и без статистической значимости ($p = 0,381$ и $p = 0,758$ соответственно) (Таблица 1). Учитывая тот факт, что в нашем исследовании практически все пациенты получали антибактериальную терапию, мы решили проанализировать влияние данных факторов на назначение комбинированной терапии. Нами была выявлена слабая прямая статистически значимая связь между уровнем С-реактивного белка и использованием комбинированной антибиотикотерапии

($V = 0,14$, $p = 0,047$). Более выраженное влияние на выбор комбинаций антибиотиков оказывал гнойный характер мокроты ($V = 0,257$, $p < 0,001$).

Модификация эмпирической стартовой терапии потребовалась 37 (17,2%) пациентам. Из них 31 пациент получал монотерапию, 6 – комбинированную терапию.

Основанием для назначения повторных курсов антибиотикотерапии явилось сохраняющееся тяжелое состояние, представленное низким показателем ОФВ₁, а также признаками сохраняющейся высокой воспалительной активности. Между различными степенями тяжести и повторным курсом антибактериальной терапии, была обнаружена слабая статистически значимая связь ($V = 0,19$, $p = 0,015$). Следует отметить, что наибольшее количество исследуемых пациентов с значением ОФВ₁ < 30, не ответивших на стартовую антибактериальную терапию, было в смешанном фенотипе. Таким образом, выраженная бронхиальная обструкция также может быть причиной плохого ответа на антибиотикотерапию.

Обсуждение

Результаты различных исследований демонстрируют корреляцию характера микробиоты со степенью тяжести ХОБЛ. Так у пациентов с ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения обострение чаще всего связано с *Streptococcus pneumoniae*, по мере прогрессирования бронхообструкции этиологическое значение приобретают такие возбудители как *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Enterobacterales*. Тяжелые обострения чаще вызывает *P. aeruginosa* [5, 12].

В последние годы много работ посвящены изучению микробиома у пациентов с ХОБЛ. В нескольких исследованиях были обнаружены статистически значимые различия в составе респираторной микробиоты у пациентов с ХОБЛ нетяжелой и тяжелой степени, особенно данные изменения характерны для пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ [2, 13]. Результаты исследования, проведенного Pragman A. и соавт. показали, что у пациентов с ХОБЛ наблюдаются ранние изменения микро-

биома легких даже на ранней стадии, а использование ингаляционных глюкокортикостероидов и бронхолитиков приводят к изменению структуры колонизирующей микробиоты [14, 15]. В исследовании Du R. и соавт. показано, что состав микробиома легких изменяется при курении, в зависимости от тяжести ХОБЛ, при обострениях и при применении стероидов и/или антибиотиков [16]. Увеличение тяжести течения ХОБЛ связано со снижением микробного разнообразия. Хотя структура микробного сообщества при обострении не меняется, в его составе происходят заметные изменения. Лечение антибиотиками и кортикостероидами острых обострений ХОБЛ оказывает значительное, но противоположное влияние на состав микробиома [2, 16]. Huang Y. и соавт. исследовали эндотрахеальные аспираты у интубированных пациентов с тяжелой ХОБЛ и пришли к выводу, что прогрессирование ХОБЛ связано с повышением количества представителей *Firmicutes* в дыхательных путях [2, 17]. В совокупности эти результаты показывают, что изменения в микробиоме легких у пациентов с ХОБЛ происходят на ранних стадиях заболевания, *P. aeruginosa* и *Firmicutes* чаще выявляются у пациентов с ХОБЛ, особенно на поздних стадиях.

В нашем исследовании, исходя из репортированных микробиологической лабораторией результатов, не выявлено статистически значимых различий между типом выделенного микроорганизма и степенью выраженности бронхообструкции, за исключением пациентов, из респираторного материала которых выделялись дрожжевые грибы, – микроорганизмы, являющиеся скорее контаминирующими клинический материал, а не значимыми возбудителями респираторных инфекций. Высокая частота присутствия дрожжевых грибов в респираторном материале пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ, вероятно, может быть объяснена высокой частотой предшествующего применения антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов. Обращает внимание отсутствие *S. pneumoniae* в структуре выделенных микробиологической лабораторией возбудителей в нашем исследовании. Это, возможно, может объясняться тем, что в нашем исследовании преимущественно были пациенты тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ, получавшие ранее антибактериальную терапию. Кроме того, полученные в нашем исследовании результаты микробиологических исследований свидетельствуют о контаминации большинства респираторных образцов микробиотой полости рта при заборе клинического материала.

Безусловно, для получения качественных данных по этиологии респираторных бактериальных инфекций,

включая обострение ХОБЛ, необходимо: во-первых – проводить забор респираторного материала для микробиологического исследования до начала antimicrobial терапии; во-вторых – предварительно объяснить пациенту правила сбора материала для микробиологического исследования для снижения риска контаминации микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей; в третьих – в лаборатории микроскопически оценивать качество полученного клинического материала и при наличии признаков контаминации нормобиотой верхних дыхательных путей и полости рта не проводить дальнейшее бактериологическое исследование такого материала; в четвертых – наладить взаимодействие между лабораторий и клиницистами для обеспечения адекватной интерпретации значимости полученных результатов микробиологического исследования.

В нашем исследовании фторхинолоны наиболее часто назначались в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии, направленной на наиболее вероятных возбудителей обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ [18, 19]. Однако, в последнее десятилетие отмечается существенный рост устойчивости к данной группе препаратов. В связи с ростом проблемы антибиотикорезистентности, наиболее эффективным подходом к решению данной проблемы является иммунизация против разных респираторных патогенов на ранних стадиях заболевания, которая как доказано, существенно снижает время инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериями. Согласно российским рекомендациям, у пациентов с ХОБЛ вакцинацию нужно начинать с пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), далее через год продолжать иммунизацию пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23), с последующим введением ППВ23 каждые 5 лет [2, 20–23]. Важно подчеркнуть, что данная схема вакцинации обусловлена более эффективным иммунным ответом [24]. Прежде всего, вакцинация должна быть направлена на пациентов с легким и среднетяжелым течением, у которых *S. pneumoniae* является доминирующим этиологическим возбудителем. Это будет способствовать предотвращению прогрессирования заболевания, развития обострений, приводящих к госпитализации пациентов. Что в конечном итоге приведет к снижению затрат на ведение пациентов с ХОБЛ, так как большая часть расходов связана с лечением обострений. Следовательно, мероприятия, направленные на профилактику развития или снижение частоты обострений, являются одними из приоритетных направлений ведения пациентов с ХОБЛ и позволяют улучшить качество жизни пациентов в их долгосрочном прогнозе.

Литература

1. Llor C., Moragas A., Miravittles M., Mesquita P., Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;72:102111. DOI: 10.1016/j.pupt.2022.102111
2. Fedotov V.D., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Zaslavskaya M.I., Dobrotina I.S., Tulichev A.A. Microbiome, exacerbation and progression of COPD: is there a way out? *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2022;24(3):202-212. Russian. (Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(3):202-212.) DOI 10.36488/смас.2022.3.202-212
3. Wei X., Ma Z., Yu N., Ren J., Jin C., Mi J., et al. Risk factors predict frequent hospitalization in patients with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;13:121-129. DOI: 10.2147/copd.s152826
4. Vizel A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R., Vizel I.Yu., Ilyinsky V.I., Kudryavtseva E.Z., et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease, who were in the pulmonology departments of Kazan. *Consilium Medicum.* 2017;1:21-24. Russian. (Визель А.А., Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Ильинский В.И., Кудрявцева Э.З. и соавт. Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких, находившихся в пульмонологических отделениях города Казани. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания.* 2017;1:21-24.)
5. Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Antibacterial therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):51-54. Russian. (Зайцев А.А., Синопальников А.И. Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких. *Consilium medicum.* 2014;16(11):51-54.)
6. Vollenweider D.J., Frei A., Steurer-Stey C.A., Garcia-Aymerich J., Puhan M.A. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2
7. Avdeev S.N. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the choice of antibiotic therapy. *Pulmonology.* 2014;(6):65-72. Russian. (Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология.* 2014;(6):65-72.) DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72
8. Schuetz P., Stolz D. Guiding antibiotic treatment with inflammatory biomarkers in COPD? Another brick in the wall. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900562. DOI: 10.1183/13993003.00562-2019
9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevsky A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., et al. Chronic obstructive pulmonary disease: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonology.* 2022;32(3):356-392. Russian. (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и соавт. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356-392.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
10. Ignatova G.L., Dorfman, S.V., Kazakova, Orlova E.A., Kirilochev O.O. Clinical and pharmacological approaches to the treatment of chronic bronchitis. *Pharmateca.* 2017;343(10):54-57. Russian. (Игнатова Г.Л., Дорфман И.П., Казакова С.В., Орлова Е.А., Кирилочев О.О. Клинико-фармакологические подходы к лечению хронического бронхита. *Фарматека.* 2017;343(10):54-57.)
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2>. Accessed June 2023.
12. Dvoretzky L.I. Antibiotic therapy of infectious exacerbations of COPD: patients at risk of poor response to antibiotic therapy. *Pharmateca.* 2011;10(223):38-42. Russian. (Дворецкий Л.И. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: больные с риском плохого ответа на антибактериальную терапию. *Фарматека.* 2011;10(223):38-42.)
13. Mika M., Nita I., Morf L., Qi W., Beyeler S., Bernasconi E., et al. Microbial and host immune factors as drivers of COPD. *ERJ Open Res.* 2018;4(3):2015-2018. DOI: 10.1183/23120541.00015-2018
14. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S., Wendt C., Isaacson R.E. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012;7(10):1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0047305
15. Brennan M., McDonnell M.J., Harrison M.J., Duignan N., O'Regan A., Murphy D.M., et al. Antimicrobial therapies for prevention of recurrent acute exacerbations of COPD (AECOPD): beyond the guidelines. *Respir Res.* 2022;23:58. DOI: 10.1186/s12931-022-01947-5
16. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):196-202. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000268
17. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T., Nariya S., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2813-2823. DOI: 10.1128/jcm.00035-14
18. Zaitsev A.A., Kryukov E.V. Antimicrobial therapy regimens and prevention of exacerbations of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutics.* 2016;1(5):23-29. Russian. (Зайцев А.А., Крюков Е.В. Режимы антимикробной терапии и профилактики обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. *Терапия.* 2016;1(5):23-29.)
19. Romanovskikh A.G., Sinopalnikov A.I., Belotserkovskaya Y.G., Smirnov I.P. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: role and place of antibiotics. *Pharmateca.* 2019;26(5):61-69. Russian. (Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г.,

- Смирнов И.П. Обострение хронической обструктивной болезни легких: роль и место антибиотиков. Фарматека. 2019;26(5):61-69.) DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.61-69
20. Chuchalin A.G., Brico N.I., Avdeev S.N. Federal clinical guidelines on pneumococcal vaccine prophylaxis in adults. Pulmonology. 2019;29(1):19-34. Russian. (Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. Федеральные клинические рекомендации по противопневмококковой вакцинопрофилактике у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
21. Briko N.I., Feldblum I.V., Bikmieva A.V., Avdeev S.N., Drapkina O.M., Ignatova G.L., et al. Vaccine prophylaxis for the adult population against pneumococcal infection. Antibiotics and chemotherapy. 2019;64(1-2):37-43. Russian. (Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Бикмеева А.В., Авдеев С.Н., Драпкина О.М., Игнатова Г.Л. и соавт. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(1-2):37-43.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10007
22. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Accessed June 2023. Russian. (Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Ссылка активна на июнь 2023.)
23. Kurkova A.A., Muravyev A.A., Kozlov R.S. Current state of *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance and specific vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. Pulmonology. 2022;33(4):534-541. Russian. (Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С. Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Пульмонология. 2022; 33(4):534-541.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3655
24. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. Vaccination of patients with chronic obstructive lung disease. Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine. 2nd edition, revised. M: MDV, 2018. 90 p. Russian. (Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Вакцинация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е издание, дополненное. М: «МДВ», 2018. 90 с.)