



Хронический бронхит – микробиота и антимикробная терапия

К.А. Зыков, С.Ю. Нистор, Е.И. Соколов

Применение антибактериальных препаратов при хроническом бронхите (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является сложным вопросом практической медицины. В то же время правильный выбор антибиотика в конкретной ситуации позволяет быстрее достигнуть нормализации состояния, увеличить сроки до следующего обострения, снизить количество обострений и повысить качество жизни пациентов с ХБ и ХОБЛ. Настоящая статья посвящена разным аспектам антибиотикотерапии ХБ и ХОБЛ, таким как показания к назначению и принципы выбора конкретного антибактериального препарата, понятие “хроническая бактериальная инфекция” при ХОБЛ, профилактическое применение антибиотиков и их роль в лечении обострений ХБ и ХОБЛ.

Ключевые слова: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, антибактериальная терапия, микробиота, обострение.

Эпидемиология хронического бронхита

Учитывая высокую распространенность хронического бронхита (ХБ), вопросы диагностики и лечения этой патологии являются одной из наиболее актуальных проблем не только современной пульмонологии, но и клиники внутренних болезней в целом. Даже по данным официальной статистики МЗ РФ, распространенность “бронхита хронического и неуточненного, эмфиземы” (так эти заболевания кодируются для нужд статистики) очень велика и в 2015 г. составляла 1480,9 зарегистрированного взрослого больного на 100 тыс. населения (т.е. примерно 1,5% взрослого населения) [1]. В то же время в разных регионах этот показатель различался во много раз: так, в Белгородской области на 100 тыс. населения было зафиксировано 2125,7 пациента, а в Ярославской области – только 447,6 пациента с этой патологией, что, вероятнее всего, объясняется локальными особенностями статистического учета, а не реальной разницей в заболеваемости ХБ по регионам [1].

В эпидемиологической части исследования GARD (Global Alliance Against Chronic

Respiratory Diseases), проведенной в России, было продемонстрировано, что среди опрошенных респондентов кашель в течение 3 мес отмечали 18,9%, отделение мокроты в течение как минимум 3 мес – 12,7%, а клиническая картина, соответствующая диагнозу ХБ (т.е. наличие двух признаков сразу), имелась у 8,6% участников (95% доверительный интервал (ДИ) 7,9–9,3) [2, 3]. Важно отметить, что из этих пациентов только у 23,5% был поставлен диагноз ХБ (95% ДИ 21,5–25,7) [3]. Примечателен тот факт, что 22,2% участников опроса указали наличие диагноза ХБ в анамнезе (95% ДИ 21,2–23,2), что, как отметили авторы исследования, значительно превышает цифры официальной статистики [2, 3].

Из представленных данных можно сделать вывод, что характерную для ХБ клиническую картину, лежащую в основе его определения, имели значительно меньше пациентов в сравнении с количеством больных, которым этот диагноз выставлялся ранее. Это свидетельствует о том, что присутствует как выраженная гиподиагностика указанного заболевания, так и его гипердиагностика, в том числе из-за отношения врачей к ХБ как к “несерьезному” и “проходному” диагнозу, которой не очень беспокоит как медиков, так и самих пациентов.

Хронический бронхит и ХОБЛ – вопросы определения

Важный вопрос, который необходимо осветить при обсуждении проблемы ХБ, это определение данного понятия.

ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ.

Кирилл Алексеевич Зыков – докт. мед. наук, профессор РАН, рук. лаборатории пульмонологии НИМСИ.

Светлана Юрьевна Нистор – лаборант-исследователь лаборатории пульмонологии НИМСИ.

Евгений Иванович Соколов – докт. мед. наук, профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии и профболезней лечебного факультета.

Контактная информация: Зыков Кирилл Алексеевич, kirillaz@inbox.ru



На первый взгляд всё очевидно и ХБ является четко очерченной нозологией, которая “характеризуется наличием у пациента кашля и отхождения мокроты как минимум в течение 3 мес как минимум в течение 2 последовательных лет” [4].

Еще с 1950-х годов клиническое состояние, сопровождающееся кашлем и отделением мокроты, врачи называли “хроническим” или “простым” бронхитом [5]. Это заболевание, хотя и доставляло неудобство пациентам, не приводило к серьезному ухудшению их состояния или повышению смертности. Считалось, что гиперпродукция муцина подслизистыми железами вследствие воздействия раздражающих агентов (в первую очередь курения) приводит к увеличению транспорта сформировавшегося муцина к бифуркациям дыхательных путей, где локализованы кашлевые рецепторы, воздействие на которые сигаретного дыма и бронхиального секрета вызывает активацию кашля [6–8].

Именно поэтому при постановке диагноза ХБ необходимо предпринять все возможные усилия по устранению провоцирующего фактора (курение, контакт с поллютантами) и снижению выраженности воспалительного ответа в бронхиальном дереве. Было продемонстрировано, что воспалительные изменения в крупных бронхах, свидетельствующие о наличии ХБ, уменьшались через 3 мес и исчезали через 6 мес после отказа от курения. У асимптоматических курильщиков через год отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений в мокроте и биоптатах бронхов [9].

Как известно, мукоцилиарный транспорт является основным механизмом очищения дыхательных путей у здоровых людей. При развитии ХБ происходят изменения, которые приводят к снижению его эффективности, и развитие кашля служит механизмом, необходимым для удаления повышенного количества секрета и дебриса из бронхиального дерева. Установлено, что у больных ХБ эффективность мукоцилиарного клиренса снижается вдвое в сравнении со здоровыми добровольцами. При этом во время кашля у больных ХБ клиренс увеличивается на 20%, в то время как у здоровых добровольцев при кашле он возрастает только на 2,5%. Таким образом, в случае гиперсекреции кашель является эффективным средством повышения клиренса, что и формирует классическую картину ХБ, лежащую в основе клинического определения [10].

Однако когда возникает вопрос разграничения понятий ХБ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ситуация становится не столь простой. Как известно, симптомы ХБ (кашель и отхождение мокроты) могут существо-

вать и без бронхообструктивных изменений, но наличие этих жалоб у курильщиков часто приводит к гипердиагностике ХОБЛ.

Действительно, современное определение ХОБЛ, представленное в GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) 2017 г., стало еще более общим и по многим позициям совпадает с определением ХБ: “ХОБЛ – это частое заболевание, которое можно предотвратить и лечить; характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока. Ограничение воздушного потока развивается вследствие нарушений со стороны дыхательного и/или альвеолярного компонентов в ответ на значимую экспозицию раздражающих частиц или газов” [11]. Ситуация усугубляется еще и тем, что во многих работах ХБ без бронхообструкции рассматривается как начальная стадия ХОБЛ, при которой еще не сформировалось фиксированное ограничение воздушного потока [12, 13].

Даже в современных руководствах по пульмонологии ХБ чаще всего рассматривается в разделе, описывающем бронхитический вариант ХОБЛ [14]. Это важный момент, так как для бронхитического варианта ХОБЛ имеются специфические виды терапии (продолжительные курсы макролидов, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, мукоактивные препараты), а детальных специфических рекомендаций по терапии ХБ без бронхообструкции не разработано. Позиция объединения ХБ и ХОБЛ в одно понятие представляется всё же не совсем корректной, так как у многих больных ХБ не происходит в итоге формирования ХОБЛ. Так, в 40-летнем наблюдении, включавшем 1711 пациентов, только у половины курильщиков с ХБ развилась ХОБЛ [15].

Если же ХБ развивается у пациента с эмфиземой, то прогноз достоверно ухудшается. Так, 610 пациентов с эмфиземой были разделены на две группы в зависимости от наличия ХБ. При тяжелом течении ХБ (74 пациента (12%)) отмечались достоверно более низкая выживаемость (47,7 против 65,7 мес; $p = 0,02$), меньший период до госпитализации (18,5 против 26,7 мес; $p = 0,02$) и худшее качество жизни по респираторному опроснику клиники святого Георгия в сравнении с пациентами без тяжелого ХБ [16]. Вместе с тем нельзя недооценивать и изолированный ХБ как таковой, поскольку у таких пациентов наблюдается достоверно более низкий уровень жизни и повышенный риск смерти в сравнении со здоровыми сверстниками [15, 17, 18].

Сначала при изучении ХБ была выявлена только слабая корреляционная связь между на-



личием симптомов заболевания и снижением легочной функции. Однако позднее было установлено, что при прогрессировании болезни хроническая гиперсекреция слизи часто ассоциируется со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и повышением риска госпитализации [19].

Несмотря на то что изначально считалось, что при ХОБЛ поражаются только крупные бронхи, позднее было убедительно продемонстрировано, что при этом заболевании увеличена продукция муцина в бронхиолах и повышено количество бокаловидных клеток в периферических дыхательных путях [20]. Также было доказано, что повышение количества слизистого экссудата в просвете мелких дыхательных путей тесно связано с прогрессированием ХОБЛ и с выраженностью симптомов у больных, при этом слизистый компонент секрета преобладает над серозным [21–24]. Таким образом, было сделано заключение, что при ХОБЛ поражаются как центральные (из-за чего появляется основная симптоматика ХБ), так и периферические (основной источник бронхообструктивных изменений) дыхательные пути [25].

Хронический бронхит и микробиота легких

Помимо общепризнанных механизмов патогенеза ХБ и ХОБЛ (хроническое неконтролируемое воспаление, оксидативный стресс, протеазно-антипротеазный дисбаланс, нарушение репаративных механизмов) важную патогенетическую роль играет и нарушение состава нормальной микрофлоры легких. Значительный прорыв в этом направлении стал возможным благодаря внедрению новых методов исследования микробиоты, таких как молекулярно-генетические технологии, масс-спектрометрия и т.д. В настоящее время стало ясно, что господствовавшая ранее догма о стерильности респираторной системы ниже гортани является ошибкой. В норме респираторный тракт человека (как верхние, так и нижние отделы) населен специфическими микроорганизмами, которые обеспечивают защиту от колонизации респираторными патогенами. Микробиота дыхательных путей также участвует в поддержании гомеостаза респираторной системы с вовлечением в том числе и иммунных механизмов [26].

Обострения ХБ или инфекционное обострение ХОБЛ по своей сути являются примерами выраженного локального дисбиоза с нарушением экосистемы дыхательных путей патогенными микроорганизмами. При этом ответ иммунной системы в условиях подлежащего хроническо-

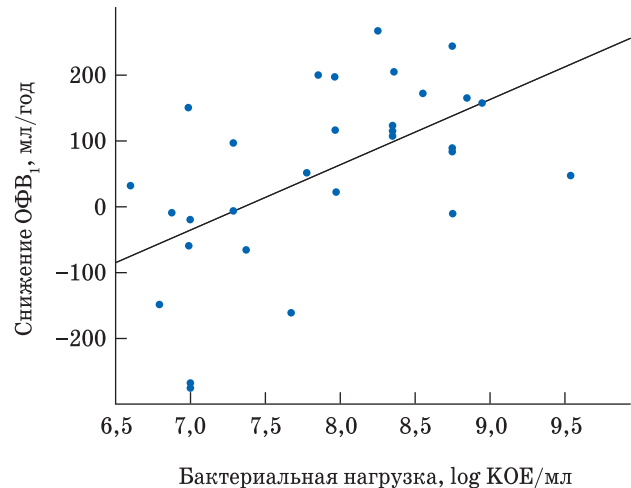


Рис. 1. Зависимость снижения функции легких от степени колонизации бронхиального дерева [30]. $p < 0,01$.

го воспаления может быть дивергентным и способствовать формированию “порочных кругов”, хронизации патологического процесса [27].

Важным фактором, оказывающим значительное влияние на бактериальные обострения ХОБЛ, является хроническая бактериальная инфекция (ХБИ). Несмотря на частое использование этого термина, даже специалисты зачастую вкладывают разное значение в это понятие. Наиболее удачное определение ХБИ приведено в работе Z. Matkovic, M. Miravittles, которые описывают ее как “присутствие потенциально патогенных микроорганизмов в нижних дыхательных путях у пациентов со стабильной ХОБЛ” [28].

Хроническая бактериальная инфекция ассоциирована с местным и системным воспалительным ответом, хронической продукцией мокроты (зачастую гнойной) и часто с наличием бронхоэктазов и таких микроорганизмов, как *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. Наличие ХБИ связано со снижением функции легких, ухудшением статуса здоровья и увеличением частоты обострений [28, 29]. Было выявлено, что при повышении колонизации дыхательных путей достоверно увеличивается скорость снижения $ОФВ_1$ (рис. 1).

Каким образом врач в условиях реальной клинической практики может определить инфекционный характер обострения у больных ХОБЛ? Это оказалось достаточно просто: наличие зеленой (гнойной) мокроты обладает чувствительностью 94,4% и специфичностью 77% относительно бактериальной нагрузки более 10^7 КОЕ/мл [31].

В одном из относительно недавних исследований были суммированы все данные, касающиеся особенностей микробиоты у здоровых добровольцев и у больных ХОБЛ стабильного течения и при обострении заболевания (табл. 1) [32].



Таблица 1. Респираторная микробиота у здоровых лиц, у пациентов с ХОБЛ стабильного течения и при обострении заболевания [32]

Здоровые	Стабильная ХОБЛ		Обострение ХОБЛ
	легкая и среднетяжелая	среднетяжелая и тяжелая	
<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>S. aureus</i> Nonhemolytic streptococci α -hemolytic streptococci <i>Neisseria</i> spp. <i>S. pneumoniae</i> (редко) <i>H. influenzae</i> (редко) <i>Prevotella</i> spp. <i>Fusobacteria</i> <i>Veillonella</i>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. aureus</i>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. aureus</i>	<i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>H. parainfluenzae</i>

Если у пациента имеется ХБИ, то возникает вопрос: при развитии обострения активируется уже имеющийся штамм возбудителя или извне поступает новый? В исследовании S. Sethi et al. было отмечено, что именно появление нового штамма патогена (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*) ассоциировалось со значительным повышением риска обострений, хотя, конечно же, эта зависимость не является абсолютной [33].

При оценке этиологических факторов развития обострений ХБ было установлено, что вирусная этиология встречалась в 25% случаев, бактериальная – в 26%, вирусно-бактериальная – в 27%, а в 22% случаев этиологию установить не удалось. Наличие инфекционного обострения ХОБЛ приводило к достоверному увеличению сроков пребывания пациентов в стационаре и ускорению снижения ОФВ₁ [34]. Выявление вирусно-бактериальных ассоциаций – очень важный факт, так как было продемонстрировано, что вирусные инфекции модифицируют иммунный ответ на бактериальную агрессию, снижая выраженность воспалительного ответа, уменьшая эффективность иммунной защиты. В частности, при риновирусной инфекции снижалась активность макрофагального ответа на липополисахарид [35]. Эти данные представляют особый интерес, так как в одном из исследований было отмечено, что до 40% всех обострений ХОБЛ ассоциированы с респираторными вирусными инфекциями, среди которых в 58% случаев выявлен риновирус [36].

Таким образом, при ХБ и бронхитическом фенотипе ХОБЛ формируется ХБИ, что приводит к изменению состава нормальной микробиоты бронхиального дерева, модификации иммунологической реактивности организма. Причиной активации ХБИ часто служит попадание вирусов или новых штаммов микроорганизмов.

Антибактериальная терапия ХБ и ХОБЛ

Учитывая значение, которое имеет изменение микробиоты для течения ХБ и ХОБЛ, важен во-

прос о том, каким образом можно воздействовать на этот компонент патогенеза в клинической практике. Ответом, лежащим на поверхности, является применение антибактериальных препаратов, воздействующих на основные патогены ХБИ.

Однако в последнее время помимо использования антибиотиков при инфекционном обострении стали обсуждаться методики их профилактического применения для снижения количества обострений бронхитической ХОБЛ. В этой связи необходимо выделить два подхода:

- 1) использование антибактериальных препаратов для лечения обострений ХБ и ХОБЛ;
- 2) использование антибиотиков с целью профилактики обострений ХОБЛ.

Несмотря на принципиальное различие двух этих подходов, они имеют ряд общих моментов. Так, правильный выбор антибиотика для лечения инфекционного обострения может также приводить к уменьшению продолжительности симптомов и увеличению времени между обострениями, т.е. выполнять и профилактическую роль [37–39].

Важно подчеркнуть, что антибактериальная терапия сама по себе не может решить проблему бактериальных обострений бронхита, так как крайне важным компонентом является иммунная защита организма [40]. Таким образом, применение антибиотиков целесообразно рассматривать не как самодостаточный способ разрешения инфекционного обострения, а как средство помощи иммунной системе больного в борьбе с развитием бактериальной инфекции.

Антибактериальные препараты в лечении обострений ХБ и ХОБЛ

Учитывая тот факт, что не каждое обострение ХБ и ХОБЛ вызвано бактериальной инфекцией, при которой целесообразно назначение антибиотиков, необходимо установить показания для их использования. Ведущей работой, которая определила отношение к этой проблеме, является исследование N.R. Anthonisen et al. В нем были



Таблица 2. Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ и препараты выбора [42]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁ , %	Наиболее частые микроорганизмы	Антибиотики выбора
Легкое/среднетяжелое, без факторов риска	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин Макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
Легкое/среднетяжелое, с факторами риска	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP	Амоксициллин/клавуланат Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Тяжелое	30–50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные	
Крайне тяжелое	<30	<i>H. influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

Обозначения: PRSP – пенициллинрезистентные *S. pneumoniae*.

продемонстрированы преимущества применения антибиотиков у 80% пациентов с обострением ХБ, у которых имелись как минимум два из трех ключевых симптомов: увеличение одышки, увеличение объема мокроты и увеличение гнуйности мокроты. Эффективность антибиотиков была наибольшей при сочетании всех трех симптомов в отношении длительности обострения и скорости восстановления спирометрических показателей [41].

В рекомендациях Российского респираторного общества по диагностике и лечению ХОБЛ также отмечается, что антибиотики следует назначать пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. Помочь врачу в решении вопроса о назначении антибиотиков может также определение биомаркеров, в частности С-реактивного белка, повышение уровня которого более 10 мг/л при обострении ХОБЛ свидетельствует в пользу бактериального характера инфекции [42]. Что касается рекомендаций, например, Респираторного общества Испании, то в них показание к применению антибиотиков при обострении ХОБЛ еще более простое – при изменении цвета мокроты (появлении желто-зеленой мокроты) [43].

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, частые обострения в анамнезе, сопутствующие заболевания и предшествующая антибактериальная терапия). Так, при легких/среднетяжелых обострениях ХОБЛ без факторов риска рекомендовано назначение современных макро-

лидов (азитромицин, кларитромицин) или цефалоспоринов (табл. 2). Для больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ и с факторами риска рекомендованы либо амоксициллин/клавуланат (АМК), либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин). При высоком риске инфекции *P. aeruginosa* рекомендованы ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью [42].

Следует указать, что под факторами риска понимается возраст пациентов ≥ 65 лет, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, частых обострений (≥ 2 в год). Что касается предикторов инфекции *P. aeruginosa*, то ими являются частые курсы антибиотиков (>4 за год); ОФВ₁ $<30\%$; выделение *P. aeruginosa* при предыдущих обострениях или наличие колонизации; частые курсы системных глюкокортикостероидов (>10 мг преднизолона в последние 2 нед); наличие бронхоэктазов.

В метаанализе 27 рандомизированных клинических исследований, включавших 9414 пациентов с бронхитом, сравнивали уровень эрадикации патогенов и безопасность терапии. Моксифлоксацин продемонстрировал более высокую эрадикационную активность, чем кларитромицин, в отношении *Haemophilus influenzae*, а что касается безопасности, то моксифлоксацин, левофлоксацин и кларитромицин были более безопасны в плане развития диареи, чем АМК и азитромицин [44].

При выборе антибиотика следует принимать во внимание тот факт, что клиническая эффективность того или иного препарата определяется не только его эрадикационной активностью. Важную роль играют и неантибактериальные свойства (противовоспалительная и иммуно-



тропная активность, действие на биопленки), которые также оказывают влияние на результат терапии. Учитывая все эти параметры, в мета-анализе 19 рандомизированных клинических исследований не было выявлено значимых различий между макролидами и фторхинолонами, АМК и фторхинолонами, а также АМК и макролидами. Авторы пришли к заключению, что современные макролиды, фторхинолоны и АМК могут считаться эквивалентными препаратами для лечения пациентов с бактериальным обострением ХБ при оценке краткосрочной эффективности. Фторхинолоны ассоциированы с лучшей микробиологической эффективностью, чем макролиды, а АМК имеют больше побочных эффектов (в первую очередь это касается диареи), чем макролиды и фторхинолоны [45]. Стандартный рекомендованный курс антибактериальной терапии составляет 5–7 дней [46].

Одной из значительных проблем, с которыми сталкиваются российские врачи при лечении пациентов с обострением ХБ или гнойным обострением ХОБЛ, является выбор антибактериального препарата при наличии предшествующих курсов антибактериальной терапии. Осложняет эту ситуацию тот факт, что, к сожалению, антибиотики зачастую приобретаются пациентами самостоятельно, без рецепта, что приводит к их неоправданно частому применению. Следует отметить, что ни выбор антибиотика, ни дозировка, ни длительность его приема в большинстве случаев не соответствуют рекомендованным, что приводит к формированию резистентности микроорганизмов и снижению эффективности последующих курсов антимикробной химиотерапии.

В этой связи представляет интерес проспективное неинтервенционное многоцентровое исследование в условиях реальной клинической практики, проведенное в Германии и включавшее пациентов с обострением ХБ, которые при лечении предыдущего обострения получали макролидные антибиотики (азитромицин, кларитромицин или рокситромицин) [47]. Для терапии текущего обострения 904 пациентам был назначен моксифлоксацин, а 846 пациентам – один из макролидных препаратов. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. При этом у пациентов, которым был назначен респираторный фторхинолон, имело место более тяжелое состояние, чем у больных, которым были назначены макролиды. Так как исследование было открытым в условиях реальной практики, то определение длительности терапии и выбор препарата оставались за врачом. Количество обострений ХБ за предыдущие 12 мес в

группе моксифлоксацина составляло 2,7, в группе макролидов – 2,6. Моксифлоксацин большинству пациентов назначался на 5 дней (43,8%) или 7 дней (42,4%). Больные, которым были назначены макролиды, в большинстве случаев получали кларитромицин по 500 мг в течение 4–7 дней, рокситромицин по 300 мг в течение 6–7 дней или азитромицин по 500 мг в течение 3 дней. Участвовавшие в исследовании специалисты оценили эффективность и переносимость препаратов как “очень хорошая” или “хорошая” в группе моксифлоксацина в 96,1 и 98,1% случаев соответственно, а в группе макролидов – в 67,5 и 91,7% случаев соответственно. При терапии фторхинолоном сроки до наступления улучшения составили $3,2 \pm 1,5$ дня, а до излечения – $6,2 \pm 2,6$ дня, что было достоверно меньше, чем в группе макролидов ($4,5 \pm 1,8$ и $7,5 \pm 3,0$ дня соответственно). Следует отметить, что профили безопасности были сопоставимы при лечении разными препаратами [47]. Примечательно, что, даже несмотря на предшествующий прием аналогичных антибиотиков, макролиды продемонстрировали достаточно высокую эффективность. Однако, принимая во внимание полученные в ходе исследования данные, высокую антимикробную активность моксифлоксацина, доказанное быстрое начало действия и низкий уровень резистентности основных возбудителей, авторы сделали вывод о целесообразности использования моксифлоксацина при обострениях ХБ у пациентов с высоким профилем риска (предшествующий прием антибиотиков) для минимизации вероятности неэффективности лечения [47–51].

При этом важно отметить, что ошибочной является тактика “выбора худшего сценария”, когда назначаются препараты, которые целесообразно применять при более тяжелом течении обострения ХОБЛ, чем имеет место у пациента, например использование респираторных фторхинолонов при легком течении ХОБЛ вместо макролидов или β -лактамов антибиотиков.

Важно помнить, что нерациональное использование антибиотиков более широкого спектра, чем это необходимо, приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов, и в частности к формированию устойчивости *M. tuberculosis*, что особенно актуально для нашей страны, учитывая высокую распространенность туберкулеза. Так как была убедительно доказана связь между интенсивностью назначений фторхинолонов и распространенностью фторхинолонрезистентных штаммов *M. tuberculosis*, то практических врачей активно призывают к назначению этих препаратов строго по показа-



ниям [52]. Именно поэтому неприемлемой надо признать тактику, когда в случаях нетяжелых гнойных обострений ХОБЛ широко применяются респираторные фторхинолоны в ущерб макролидам и аминопенициллинам. Таким образом, все три указанные группы антибактериальных препаратов имеют свою нишу при лечении обострений ХБ и ХОБЛ (см. табл. 2).

Использование антибиотиков с целью профилактики обострений ХОБЛ

Так как была выявлена важная роль ХБИ в прогрессировании ХОБЛ (ассоциация степени колонизации дыхательных путей со скоростью снижения $ОФВ_1$ и частотой обострений), то была предпринята попытка проведения периодических профилактических курсов моксифлоксацина для предотвращения обострений ХОБЛ. Вначале моксифлоксацин был эффективен в эрадикации потенциально патогенных микроорганизмов у пациентов вне обострений, у которых были получены положительные культуральные результаты исследования мокроты. Повышенный риск развития обострений был отмечен при обнаружении нового штамма бактерий. При этом был также установлен следующий важный факт: у большинства пациентов через 8 нед произошла реколонизация потенциально патогенными микроорганизмами [53].

На основании полученных данных позднее в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании была предпринята попытка применения по 400 мг моксифлоксацина в течение 5 дней каждые 8 нед у 1157 пациентов со стабильной ХОБЛ для профилактики обострений. Продолжительность исследования составила 48 нед, в течение которых пациенты получили по 6 курсов антибиотика. Было отмечено снижение вероятности развития обострений на 20% при анализе intent-to-treat (“по намеченному лечению”) и на 45% при post hoc анализе у пациентов с наличием гнойной или слизисто-гнойной мокроты. Однако при использовании более широкого определения обострений ХОБЛ при анализе intent-to-treat различия между группами плацебо и антибиотика не достигали статистической достоверности ($p = 0,059$). Также отмечалось увеличение количества гастроинтестинальных осложнений в группе моксифлоксацина [54]. Полученные данные не позволили включить профилактические курсы моксифлоксацина в рекомендации последней версии GOLD в качестве способа предотвращения обострений [11].

Важно помнить, что при назначении антибиотикотерапии каждый курс приводит к повышению резистентности микроорганизмов и, соот-

ветственно, к увеличению риска клинических неудач при последующем назначении антибиотиков. И конечно, это нельзя не учитывать при рассмотрении возможности назначения антибиотиков с профилактической целью. До последнего времени было не совсем ясно, изменяется ли профиль колонизирующих дыхательные пути бактерий на фоне снижения количества обострений при профилактическом приеме антибактериальных препаратов. Ответ на этот вопрос дали авторы одноцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного в 2015 г. в Великобритании. Пациенты с хроническим продуктивным кашлем в возрасте старше 45 лет, с $ОФВ_1 < 80\%$ от должного были рандомизированы в 4 группы с различной терапией: 1-я группа получала моксифлоксацин по 400 мг в течение 5 дней каждые 4 нед, 2-я – доксициклин по 100 мг/сут, 3-я – азитромицин по 250 мг 3 раза в неделю и 4-я – по 1 таблетке плацебо ежедневно в течение 13 нед. Через 3 мес антибактериальной терапии общая бактериальная нагрузка не снизилась, при этом во всех группах отмечалось повышение антибиотикорезистентности микроорганизмов [55].

Применение 14- и 15-членных макролидных антибиотиков с целью профилактики обострений ХОБЛ имеет принципиально иную основу, чем применение респираторных фторхинолонов. При использовании с этой целью кларитромицина и азитромицина важны неантибактериальные свойства препаратов. В российское многоцентровое рандомизированное исследование по оценке влияния 2-месячной терапии кларитромицином (Фромилид, КРКА, Словения) на течение ХОБЛ был включен 51 пациент с ХОБЛ II стадии и тяжелее с частыми обострениями заболевания (согласно критериям GOLD 2007). Пациенты основной группы ($n = 26$) получали кларитромицин по 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней, затем длительный курс в низкой дозировке по 250 мг 1 раз в день в течение 50 дней. Пациенты контрольной группы ($n = 25$) получали стандартный курс АМК по 625 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 мес. Период до первого обострения после курса терапии в группе кларитромицина был достоверно больше ($258,4 \pm 17,0$ дня), чем в группе АМК ($192,8 \pm 24,8$ дня; $p < 0,03$). Побочные эффекты в группах не различались. Таким образом, длительная терапия малыми дозами кларитромицина (250 мг/сут) достоверно способствовала увеличению периода ремиссии у больных ХОБЛ в сравнении со стандартным курсом АМК [56].

В проведенном позднее рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, вклю-



Рис. 2. Механизмы предотвращения обострений ХОБЛ 14- и 15-членными макролидными антибиотиками (по [58], с изменениями). LTB₄ – лейкотриен В₄, IL-8 – интерлейкин-8, quorum sensing – “чувство кворума”.

чавшем 1142 больных ХОБЛ с повышенным риском развития обострений, 570 пациентов ежедневно в течение 1 года дополнительно получали азитромицин в дозировке 250 мг, а 572 человека – плацебо. Частота обострений составила 1,48 на 1 пациента в год при лечении макролидным антибиотиком и 1,83 – при приеме плацебо ($p = 0,01$). Сроки до первого обострения при приеме азитромицина составили 266 дней (95% ДИ 227–313), а в группе плацебо – 174 дня (95% ДИ 143–215; $p < 0,001$) [57]. Пациенты, получавшие антибиотик, также достоверно лучше оценивали свое состояние согласно респираторному опроснику клиники святого Георгия. Важно отметить, что при ежедневном длительном приеме терапевтической дозировки азитромицина различия между группами были отмечены только по снижению слуха при проведении аудиографии (у 25% пациентов в группе антибиотика и у 20% – в группе плацебо; $p = 0,04$). Количество побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в группах не различалось.

Вышеописанные положительные клинические эффекты длительных курсов 14- и 15-членных макролидных препаратов связывают не с антибактериальной, а с противовоспалительной активностью. Каким же образом можно предста-

вить основные механизмы положительного действия макролидов при ХОБЛ? Современные данные по этому поводу в схематичном виде представлены на рис. 2. В этой схеме объединены как антибактериальные, так и неантибактериальные эффекты 14- и 15-членных препаратов, которые были доказаны в клинических исследованиях.

Следует отметить, что неантибактериальные свойства 14- и 15-членных макролидов еще не изучены полностью, поэтому пока нет четких практических рекомендаций по использованию этих важных свойств для лечения больных ХОБЛ. При этом положительный эффект их применения для профилактики обострений отмечен и в GOLD, и в рекомендациях для практических врачей по лечению стабильной ХОБЛ [46, 59].

Выбор конкретного препарата

Применение антибактериальных препаратов при ХБ и ХОБЛ представляет сложную и многогранную проблему, так как врач должен определить цель применения антибиотика и выбрать конкретный препарат, учитывая индивидуальные особенности пациента (факторы риска, наличие коморбидных патологий, локальные данные по резистентности и т.д.). При этом все основные группы антибактериальных



средств (β -лактамы препараты (защищенные и незащищенные), макролиды и фторхинолоны) имеют свою нишу применения (см. табл. 2), и использование неадекватного препарата сопряжено с рисками отсутствия клинического эффекта, развития побочных эффектов и резистентности патогенов. Врач должен осознавать, какой цели он хочет достигнуть при применении антибиотиков – воздействовать на микробиоту с использованием антимикробных свойств или получить противовоспалительный эффект за счет неантибактериальных эффектов (14- и 15-членных макролидов).

Перед практикующими врачами также стоит сложная проблема выбора конкретного препарата из многих дженерических вариантов антибиотиков, представленных на нашем рынке. Учитывая всё возрастающие расходы системы здравоохранения, ни одна экономика не может себе позволить использование исключительно оригинальных препаратов, что было продемонстрировано в большом количестве фармакоэкономических исследований. В ряде ситуаций до 80% назначаемых антибиотиков представлены не оригинальными препаратами [60].

В современных исследованиях, в которых сравнивались не только биоэквивалентность качественных дженерических препаратов (что требуется для получения регистрационного удостоверения препарата), но и их клиническая эквивалентность, было установлено, что по эффективности большинство дженериков не уступают оригинальным препаратам антибиотиков, зачастую значительно выигрывая в цене [61]. Несомненно, низкая цена является весомым аргументом, но, как известно, применительно к таблетированным формам препаратов действующее активное соединение составляет меньшую часть от массы таблетки, а оставшуюся часть занимают наполнители, вспомогательные вещества и т.д., которые также оказывают свое влияние на клиническую эффективность препарата и развитие побочных реакций [62]. В этой связи некоторые авторы высказывают озабоченность тем, что применяемые тесты на биоэквивалентность не полностью гарантируют клиническую эквивалентность дженерических соединений в сравнении с оригинальными соединениями, что является препятствием для их более активного назначения с увеличением доли дженериков на рынке [60, 62, 63].

Таким образом, перед врачом остро стоит вопрос о том, как определить качественный дженерик, учитывая большое количество препаратов, имеющих значительно различающуюся цену. Ведь, например, на американском фармацевти-

ческом рынке уже были прецеденты, когда некоторые группы дженерических антибиотиков (в том числе β -лактамы и фторхинолоны) при наличии рецепта у пациента распространялись крупными торговыми сетями либо за символическую цену, либо вообще бесплатно [64]! К сожалению, прямого сравнения дженериков в подавляющем большинстве случаев не проводилось, поэтому целесообразно ориентироваться на то, использует ли компания свой препарат при проведении клинических исследований и соответствует ли производство стандартам GMP (Good Manufacture Practice – Качественная производственная практика).

Одним из высококачественных дженериков кларитромицина является уже упоминавшийся выше Фромилид Уно. Этот препарат выпускается компанией КРКА (Словения), представленной на нашем рынке уже более 40 лет, с собственным заводом в России, соответствующим стандартам GMP. Важно отметить тот факт, что КРКА активно использует Фромилид Уно в клинических исследованиях при лечении заболеваний как нижних, так и верхних дыхательных путей, и в рамках этих исследований был продемонстрирован хороший профиль эффективности и безопасности, не уступающий оригинальному препарату. Таким образом, Фромилид Уно является примером качественного дженерического препарата кларитромицина, который имеет хорошие перспективы применения в дальнейшем при ХОБЛ не только как антибактериальный, но и как иммуномодулирующий препарат.

Исходя из представленной производителями информации, необходимо сравнивать не только дозировки активного действующего вещества в таблетированной форме, но и состав вспомогательных ингредиентов, которые также могут влиять на клиническую эффективность и безопасность препарата. Одним из примеров высококачественных дженериков моксифлоксацина является препарат Мофлаксия, который КРКА представила недавно на нашем рынке. Что касается биоэквивалентности Мофлаксии, то было продемонстрировано, что она полностью соответствует референтному моксифлоксацину [65].

При этом важно отметить, что для Мофлаксии компания разработала собственную рецептуру производства препарата, и созданный препарат отличается от оригинального моксифлоксацина тем, что не имеет в своем составе лактозы. Проблема явного или скрытого (не указанного в описании) наличия лактозы в препаратах актуальна для больных, у которых имеется выраженная непереносимость этого соединения [66]. Таким образом, отсутствие лактозы в рецептуре Мофлак-



сии дает возможность без опасений назначать этот препарат в том числе и таким пациентам.

В заключение следует отметить, что эффективная антибактериальная терапия обострений ХБ и бактериальных обострений ХОБЛ крайне важна при ведении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями респираторного тракта. Правильный выбор антибиотика в конкретной ситуации, с учетом особенностей течения заболевания и с использованием препаратов с доказанной эффективностью, позволяет быстрее достигнуть нормализации состояния пациента, увеличить время до следующего обострения, снизить количество обострений и повысить качество жизни больных.

Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения; ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 г. Статистические материалы. Часть IV. М., 2016.
2. Чучалин А.Г. Международные проекты в России. Опыт GARD. Доступно по: <http://www.pulmonology.ru/upload/Chuchalin%20AG-GARD.pdf> Ссылка активна на 29.05.2017.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 963–974.
4. Ferris B.G. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(6 Pt. 2): 1–120.
5. Fletcher C.M., Elmes P.C., Fairbairn A.S., Wood C.H. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959; 2(5147): 257–266.
6. Nadel J.A. Mucus hypersecretion and relationship to cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(5): 510–513.
7. Fletcher C.M., Petro R., Tinker C., Speizer F. The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford: Oxford University Press; 1976. 272p.
8. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645–1648.
9. Willemse B.W., ten Hacken N.H., Rutgers B., Lesman-Leege I.G., Postma D.S., Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 835–845.
10. Chung K.E., Mazzone S. Cough. In: Broaddus V.C., Mason R., Ernst J., King T.E. Jr., Lazarus S., Murray J., Nadel J., Slutsky A., Gotway M., editors. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. p.184–205.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. <http://goldcopd.org> Accessed May, 29, 2017.
12. Husain A. The lung. In: Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010. p.669–726.
13. Braman S.S. Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl.): 104S–115S.
14. Spiro S., Silvestri G., Agusti A., editors. *Clinical respiratory medicine*. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p.531–553.
15. Pelkonen M., Notkola I.L., Nissinen A., Tukiainen H., Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130(4): 1129–1137.
16. Kim V., Sternberg A.L., Washko G., Make B.J., Han M.K., Martinez F., Criner G.J.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD* 2013; 10(6): 667–678.
17. Guerra S., Sherrill D.L., Venker C., Ceccato C.M., Halonen M., Martinez F.D. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64(10): 894–900.
18. Voll-Aanerud M., Eagan T.M., Plana E., Omenaas E.R., Bakke P.S., Svanes C., Siroux V., Pin I., Antó J.M., Leynaert B. Respiratory symptoms in adults are related to impaired quality of life, regardless of asthma and COPD: results from the European community respiratory health survey. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 107.
19. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5): 1530–1535.
20. Saetta M., Turato G., Baraldo S., Zanin A., Braccioni F., Mapp C.E., Maestrelli P., Cavallese G., Papi A., Fabbri L.M. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt. 1): 1016–1021.
21. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435–459.
22. Mullen J.B., Wright J.L., Wiggs B.R., Pare P.D., Hogg J.C. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6504): 1235–1239.
23. Saetta M., Turato G., Facchini F.M., Corbino L., Lucchini R.E., Casoni G., Maestrelli P., Mapp C.E., Ciaccia A., Fabbri L.M. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5): 1633–1639.
24. Burgel P.R., Bourdin A., Chanez P., Chabot F., Chaouat A., Chinot T., de Blic J., Devillier P., Deschildre A., Didier A., Garcia G., Jebrak G., Laurent F., Morel H., Perez T., Pilette C., Roche N., Tillie-Leblond I., Verbanck S., Dusser D. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev* 2011; 20(119): 7–22.
25. Boucher R.C. Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1(1): 66–70.
26. Man W.H., de Steenhuijsen Piers W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(5): 259–270.
27. Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 995–1013.
28. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013; 107(1): 10–22.
29. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 119–123.
30. Wilkinson T.M., Patel I.S., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(8): 1090–1095.
31. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638–1645.



32. Beasley V., Joshi P., Singanayagam A., Molyneaux P.L., Johnston S.L., Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 555–569.
33. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.H. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 465–471.
34. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., Romagnoli M., Casolari P., Caramori G., Fabbri L.M., Johnston S.L. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114–1121.
35. Oliver B., Lim S., Wark P., Laza-Stanca V., King N., Black J.L., Burgess J.K., Roth M., Johnston S.L. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. *Thorax* 2008; 63(6): 519–525.
36. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A., Moric I., Sanderson G., Message S., Maccallum P., Meade T.W., Jeffries D.J., Johnston S.L., Wedzicha J.A. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618–1623.
37. Miravittles M., Zalacain R., Murio C., Ferrer M., Alvarez-Sala J.L., Masa J.F., Vereá H., Ros F., Vidal R.; IMPAC Study Group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with antimicrobials: results of a two-year study. *Clin Drug Investig* 2003; 23(7): 439–450.
38. Miravittles M., Llor C., Naberan K., Cots J.M., Molina J.; EFEMAP study group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99(8): 955–965.
39. Wilson R., Jones P., Schaberg T., Arvis P., Duprat-Lomon I., Sagnier P.P.; MOSAIC Study Group. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61(4): 337–342.
40. Murphy T.F., Sethi S., Niederman M.S. The role of bacteria in exacerbations of COPD: a constructive view. *Chest* 2000; 118(1): 204–209.
41. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196–204.
42. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. Доступно по: <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/COPD2014may2.pdf> Ссылка активна на 29.05.2017.
43. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Riesco J.A., Trigueros J.A., Piñera P., Simón A., Rodríguez-Hermosa J.L., Marco E., López D., Coll R., Coll-Fernández R., Lobo M.Á., Díez J., Soriano J.B., Ancochea J. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(Suppl. 1): 1–16.
44. Wang J., Xu H., Wang D., Li M. Comparison of pathogen eradication rate and safety of anti-bacterial agents for bronchitis: a network meta-analysis. *J Cell Biochem* 2017; doi: 10.1002/jcb.25951. [Epub ahead of print].
45. Siempos I., Dimopoulos G., Korbila I., Manta K., Falagas M.E. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1127–1137.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2016. <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/> Accessed May, 29, 2017.
47. Schaberg T., Möller M., File T., Stauch K., Landen H. Real-life treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with moxifloxacin or macrolides: a comparative post-market surveillance study in general practice. *Clin Drug Investig* 2006; 26(12): 733–744.
48. Jones M.E., Staples A.M., Critchley I., Thornsberry C., Heinze P., Engler H.D., Sahn D.F. Benchmarking the in vitro activity of moxifloxacin against recent isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Haemophilus influenzae*. A European multi-centre study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37(3): 203–211.
49. Dorai-John T., Thomson C.J., Amyes S.G. Moxifloxacin sensitivity of respiratory pathogens in the United Kingdom. *J Chemother* 2002; 14(1): 19–24.
50. Kreis S.R., Herrera N., Golzar N., Fuller H.D., Heyd A.; Therapeutic Circles Bronchitis Study Group. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations chronic bronchitis. *J Clin Outcomes Manag* 2000; 7(12): 33–37.
51. Dalhoff A., Korfmann G., Jacobs E. Prospective, multicenter in vitro study to determine resistance rates and comparative activity of moxifloxacin vs clinical bacterial isolates from patients with respiratory tract infections (MOXIAKTIV Study). Copenhagen: ECCMID 2005. Poster № 1195.
52. Migliori G., Langendam M., D’Ambrosio L., Centis R., Blasi F., Huitric E., Manissero D., van der Werf M.J. Protecting the tuberculosis drug pipeline: stating the case for the rational use of fluoroquinolones. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 814–822.
53. Miravittles M., Marin A., Monsó E., Vilà S., de la Roza C., Hervás R., Esquinas C., García M., Millares L., Morera J., Torres A. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1066–1071.
54. Sethi S., Jones P., Theron M., Miravittles M., Rubinstein E., Wedzicha J.A., Wilson R.; PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
55. Brill S., Law M., El-Emir E., Allinson J.P., James P., Maddox V., Donaldson G.C., McHugh T.D., Cookson W.O., Mofatt M.F., Nazareth I., Hurst J.R., Calverley P.M., Sweeting M.J., Wedzicha J.A. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(10): 930–938.
56. Zykov K., Rvatcheva A., Pustovalov A., Averyanov A. Long-term treatment with clarithromycin of stage II COPD patients with frequent exacerbations. The European Respiratory Society (ERS) annual congress. Berlin; 2008. P1770.
57. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Casaburi R., Cooper J.A. Jr., Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Sciruba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N.R.; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689–698.
58. Yamaya M., Azuma A., Takizawa H., Kadota J., Tamaoki J., Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2012; 40(2): 485–494.
59. Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1125–1133.
60. Finch R. Generic antibiotics, antibiotic resistance, and drug licensing. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(11): 754.
61. Tattevin P., Crémieux A.C., Rabaud C., Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2014; 58(4): 458–469.
62. Gauzit R., Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed? *Med Mal Infect* 2012; 42(4): 141–148.
63. Fujimura S., Watanabe A. Generic antibiotics in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18(4): 421–427.



64. Roberts J. Supermarket to offer free antibiotics. The Associated Press; 2007. <http://www.cbsnews.com/news/supermarket-to-offer-free-antibiotics/> Accessed May, 29, 2017.
65. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности препарата Мофлаксия (моксифлоксацин, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, АО “КРКА д.д., Ново место”, Словения) и препарата Авелокс® (моксифлоксацин, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Байер Фарма АГ, Германия) после однократного перорального приема натощак здоровыми добровольцами. АО “КРКА д.д., Ново место”, 2015.
66. Eadala P., Waud J., Matthews S., Green J.T., Campbell A.K. Quantifying the ‘hidden’ lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(6): 677–687.

Chronic Bronchitis: Microbiota and Antimicrobial Therapy

K.A. Zikov, S.Yu. Nistor, and E.I. Sokolov

The use of antibiotic therapy in patients with chronic bronchitis (CB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a challenging issue. At the same time the right choice of antibiotic therapy normalizes patient’s condition faster, delays next aggravation, decreases the number of aggravations, and improves quality of life of patients with CB and COPD. The article deals with different aspects of antibiotic therapy of CB and COPD, such as indications and principles of choice, chronic bacterial infection in patients with COPD, preventive antibiotic therapy and its role in treatment of CB and COPD aggravations.

Key words: chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, antibiotic therapy, microbiota, aggravation.