

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российское респираторное общество
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ:
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ**

Пособие для врачей

Москва - 2005

Коллектив авторов:

Чучалин А.Г.

Академик РАМН, профессор, директор НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития РФ, главный терапевт Минздравсоцразвития РФ

Синопальников А.И.

Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, главный пульмонолог МО РФ

Козлов Р.С.

Д.м.н., профессор, и.о. директора НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Романовских А.Г.

Ассистент кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

Рачина С.А.

К.м.н., научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Список сокращений

АД – артериальное давление

АМП – антимикробный препарат

ГКС – глюкокортикостероиды

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственной вентиляции лёгких

КОЕ – колониеобразующие единицы

ЛС – лекарственное средство

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НДП – нижние дыхательные пути

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРИТ– отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПРП – пенициллинорезистентные пневмококки

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

H. influenzae – *Haemophilus influenzae*

H. parainfluenzae – *Haemophilus parainfluenzae*

M. catarrhalis – *Moraxella catarrhalis*

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*

I. Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — широко распространенное хроническое медленно прогрессирующее заболевание, течение которого характеризуется периодически возникающими обострениями. Обострения являются основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью, госпитализаций, летальных исходов; частые обострения ассоциируются с более низким качеством жизни и худшим прогнозом заболевания. По современным представлениям, до 75-80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу.

Настоящие рекомендации разработаны рабочей группой экспертов Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и представляют собой первый для России согласительный документ, в котором изложены современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике инфекционных обострений ХОБЛ.

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины (табл. 1); одновременно в них учитывались особенности оказания медицинской помощи, доступности методов диагностики и лечения в России.

Авторы надеются, что данные рекомендации будут использоваться для разработки федеральных и региональных стандартов оказания медицинской помощи пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ, а также в практической работе врачей различных специальностей.

Таблица 1. Шкала оценки уровня доказательности данных [1].

Уровень доказательности	Определение
I (высокий)	Данные получены в адекватно проведённых рандомизированных контролируемых исследованиях
II (средний)	Данные получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации, в том числе когортных исследованиях, исследованиях типа «случай-контроль», сериях случаев
III (низкий)	Данные получены из отдельных сообщений, клинических наблюдений или мнение экспертов

II. Эпидемиология

ХОБЛ является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения [2,3]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) заболевание ежегодно становится причиной смерти более 2,75 миллионов человек [4]. Согласно результатам фармакоэкономических исследований по величине затрат на лечение ХОБЛ занимает лидирующее место среди болезней органов дыхания. Только прямые медицинские затраты здравоохранения США на лечение больных ХОБЛ в 2002 году составили \$18 млрд., а общий экономический ущерб от заболевания превысил \$32 млрд. [5].

По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России зарегистрировано 2.4 млн. больных ХОБЛ, однако, данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн. человек.

Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года [6,7]. Как показали недавно проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [8,9].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ, кроме того, определяет высокая летальность у данной категории пациентов. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10%, достигая 24% у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ). Еще более пессимистично оценивается долговременный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в течение ближайшего года приближается к 40% [10].

Следует отметить, что в связи с растущей ожидаемой продолжительностью жизни социально-экономическое значение ХОБЛ в мире будет расти, так как заболевание поражает преимущественно пациентов пожилого и старческого возраста, длительно испытывавших воздействие известных факторов риска (табакокурение, профессиональные факторы, аэрополлютанты окружающей среды и др.).

III. Определение и классификация

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся прогрессирующей бронхиальной обструкцией, обратимой лишь частично. Прогрессирующая бронхиальная обструкция обусловлена воспалительным «ответом» легких на ингаляционную экспозицию повреждающих частиц и газов [11].

Обострение ХОБЛ – ухудшение в состоянии пациента в течение двух и более последовательных дней, возникающее остро и сопровождающееся усилением кашля, увеличением объёма отделяемой мокроты и/или изменением её цвета, появлением/нарастанием одышки. Данные клинические изменения требуют, как правило, модификации привычной терапии [12].

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.R. Anthonisen и соавт. [13]:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление гнойности мокроты

Наличие всех трёх вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них - как II тип, одного - как III тип обострения заболевания [13].

Термином «**простое (неосложнённое) обострение ХОБЛ**» принято обозначать нечастые обострения заболеваниям (менее 4-х в течение года), возникающие у больных в возрасте до 65 лет с отсутствием серьёзных сопутствующих заболеваний и незначительными или умеренными нарушениями бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 сек - $ОФВ_1 > 50\%$ от должных значений).

В свою очередь, признаками **осложнённого обострения ХОБЛ** являются: возраст пациента ≥ 65 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции лёгких ($ОФВ_1 < 50\%$ от должных значений), и/или наличие серьёзных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью), и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) или антимикробных препаратов (АМП) в предшествующие 3 месяца.

По степени тяжести целесообразно выделять [14]:

- **лёгкое обострение** заболевания, не требующее госпитализации пациента;
- **обострение средней степени тяжести**, характеризующееся необходимостью лечения в условиях стационара;
- **тяжёлое обострение**, сопровождающееся симптомами острой дыхательной недостаточности (ОДН). О развитии у пациента ОДН свидетельствует наличие, по крайней мере, трёх из числа нижеперечисленных критериев: $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. (при дыхании комнатным воздухом), $pH < 7,35$, $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст., частота дыхания (ЧД) в покое > 25 в минуту, признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс)

Рецидив - сохранение или усугубление симптомов обострения ХОБЛ в течение ближайших 14 дней после его возникновения, несмотря на проводимую терапию [15].

IV. Этиология обострений ХОБЛ

Практически важным является выделение двух различных по этиологии типов обострения ХОБЛ - инфекционно-зависимого обострения и обострения, вызываемого неинфекционными причинами.

Ведущая роль в развитии обострений ХОБЛ, несомненно, принадлежит инфекции респираторного тракта, обуславливающей возникновение до 80% случаев обострений с установленной этиологией (*уровень доказательности II*). Основными неинфекционными причинами обострения являются: воздействие аэрополлютантов окружающей среды, тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии, декомпенсация сердечной недостаточности, ошибочное назначение седативных или наркотических лекарственных средств (ЛС), β -адреноблокаторов, низкая комплаентность и др.

Ключевое место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые, согласно результатам многочисленных исследований, выделяются из мокроты/бронхиального секрета в 40-50% случаев инфекционно-зависимых обострений заболевания [16].

Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты у больных с обострением ХОБЛ и наиболее вероятными возбудителями являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по данным разных исследований составляет 13-46%, 7-26% и 9-20% соответственно (табл. 2). Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Таблица 2. Бактериальные возбудители обострений ХОБЛ
(данные культурального исследования образцов мокроты)

Исследование	Количество пациентов	Число изолятов	% от общего числа изолятов в исследовании						
			<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
Allegra и соавт. [17]	728	375	28	11	26	5	11	–	15
Anzueto и соавт. [18]	2180	777	13	18	7	17	4	15	18
Habib и соавт. [19]	373	181	25	14	8	7	13	12	19
Chodosh и соавт. [20]	376	274	36	20	14	1	5	4	7
Langan и соавт. [21]	802	513	36	12	11	3		27	-
Shah и соавт. [22]	832	577	36	16	18	3	8	2	5
Wilson и соавт [23]	750	342	31	15	25	5	1	5	5
Read и соавт. [24]	364	128	46	9	9	8	5	3	15

Необходимо отметить, что структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. Так, при неосложненном обострении заболевания чаще выделяются *H. influenzae*, *S.pneumoniae* и *M. catarrhalis*, для которых характерен природный уровень чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП). В этиологии осложнённого обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий и *P. aeruginosa*, чаще выделяются пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*, β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, составляющие в целом у пациентов со снижением ОФВ₁ ≤ 35% (от должных значений) до 63% от числа всех бактериальных изолятов [25].

Диагностическую ценность исследования мокроты ограничивает высокая вероятность контаминации образцов микрофлорой, колонизирующей ротоглотку. Однако и при исследовании неконтаминированного материала, получаемого с помощью фибробронхоскопа с «защищёнными» щетками, наличие бактериальных патогенов в дистальных отделах дыхательных путей выявляется более чем в 50% случаев обострений ХОБЛ. Спектр выделяемых при этом видов возбудителей аналогичен таковому при культуральном исследовании образцов мокроты (табл. 3).

Таблица 3. Бактериальные возбудители обострений ХОБЛ, выявляемые с помощью инвазивных методов диагностики

Исследование	Количество пациентов	Методы	Частота выделения изолятов, %	Количество изолятов/возбудитель
Fagon и соавт. [26]	50*	фибробронхоскопия с «защищёнными» щетками	50	11/ <i>H. parainfluenzae</i> 7/ <i>S. pneumoniae</i> 6/ <i>H. influenzae</i> 3/ <i>M. catarrhalis</i> 3/ <i>P. aeruginosa</i>
Monso и соавт. [27]	29	фибробронхоскопия с «защищёнными» щетками	51,7	10/ <i>H. influenzae</i> 3/ <i>S. pneumoniae</i> 2/ <i>P. aeruginosa</i> 2/ <i>M. catarrhalis</i>
Soler и соавт. [28]	50*	фибробронхоскопия с «защищёнными» щетками эндотрахеальная аспирация, бронхоальвеолярный лаваж	56	11/ <i>H. influenzae</i> 9/ <i>P. aeruginosa</i> 4/ <i>S. pneumoniae</i> 4/ <i>M. catarrhalis</i>
Pela и соавт. [29]	40	фибробронхоскопия с «защищёнными» щетками	52,5	10/ <i>S. pneumoniae</i> 2/ <i>M. catarrhalis</i> 1/ <i>H. influenzae</i> 1/ <i>P. aeruginosa</i>

*Примечание:** пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находившиеся на искусственной вентиляции лёгких

В исследовании Е. Monso и соавт. [27] осуществлялось микробиологическое исследование бронхоскопических образцов, полученных при помощи фибробронхоскопии с «защищёнными» щетками у пациентов как во время обострений ХОБЛ, так и вне его. Авторами было показано, что при обострениях ХОБЛ бактериальные возбудители в концентрации $\geq 10^3$ КОЕ¹/мл (диагностически значимый титр) выделяются в два раза чаще, а в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл - в 4 раза чаще, чем при стабильном течении заболевания (рис.1).

¹ КОЕ – колониеобразующие единицы

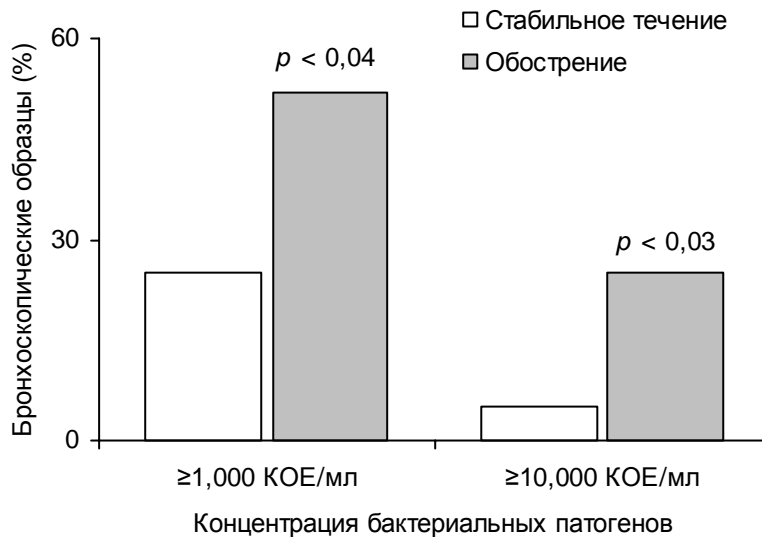
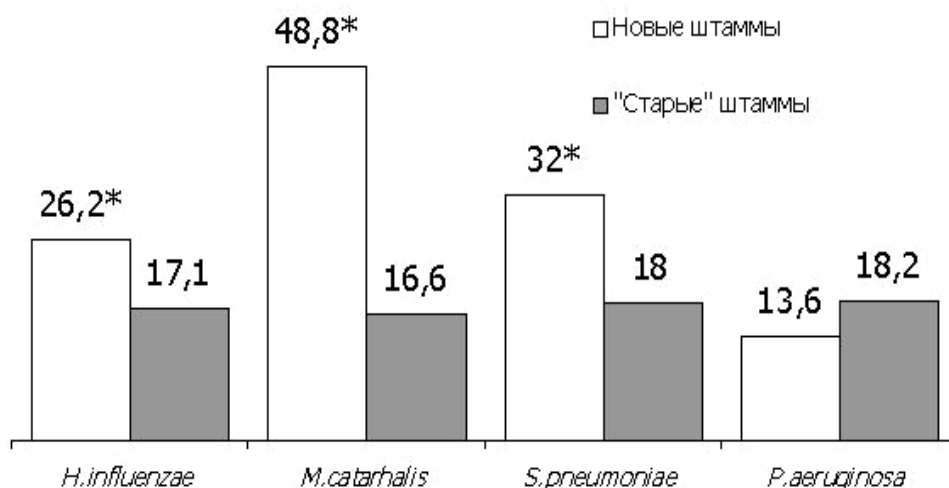


Рисунок 1. Концентрация бактериальных патогенов при стабильном течении и обострении ХОБЛ [27]

Новые доказательства этиологической роли бактериальных возбудителей в возникновении обострений ХОБЛ были получены S.Sethi и соавт. [30]. В ходе исследования осуществлялось наблюдение за больными ХОБЛ, включавшее ежемесячный сбор информации о клинической картине заболевания, регистрацию эпизодов его обострения, культуральное исследование образцов мокроты, полученных как во время, так и вне обострения, а также молекулярное типирование выделенных из мокроты патогенов. Результаты исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев возникновение обострений ХОБЛ ассоциировалось с «приобретением» пациентом новых штаммов бактерий, к которым организм ещё не приобрёл действенного противомикробного иммунитета (рис.2).



* $p < 0,05$

Рисунок 2. Соотношение «старых» и «новых» штаммов бактерий при обострениях ХОБЛ ($n=81$), % [30]

В 70-х годах прошлого века были выполнены крупные многоцентровые исследования, посвящённые изучению роли респираторных вирусов в этиологии обострений ХОБЛ [31-33]. Согласно полученным данным, до 30% случаев инфекционных обострений имело вирусную природу. Частота идентификации респираторных вирусов при обострениях ХОБЛ значительно превышала таковую по сравнению со стабильным течением заболевания (табл. 4). Основными «виновниками» ухудшения состояния больных ХОБЛ являются вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирус, аденовирус. Так, в частности, результаты исследования Т.А.Р. Seemungal и соавт. [34] свидетельствовали, что 26% обострений ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (ОФВ₁ 40% от должного) было обусловлено риновирусами.

Таблица 4. Частота идентификации респираторных вирусов при стабильном течении и обострениях ХОБЛ (%)

Исследование	Количество обострений	Риновирусы		Вирусы гриппа		Вирусы парагриппа		Аденовирус	
		С	О	С	О	С	О	С	О
Smith и соавт.[33]	1030	0.5	4.8	0.2	4.9	0.7	2.8	0.5	0.7
Buscho и соавт. [32]	166	0.5	2.7	6.4	10.2	7	6	0.7	1.2
Gump и соавт. [31]	116			0.2	12.9	0.2	7.8	0	2.6

Примечание: «С»-стабильное течение и «О» - обострение ХОБЛ

Помимо повреждающего влияния на эпителий бронхов, сопровождающегося развитием локального воспалительного процесса в дыхательных путях, большинство респираторных вирусов воздействуют на адренергические и холинергические рецепторы бронхов, что обуславливает нарушение иннервации воздухоносных путей и возникновение бронхоконстрикции.

Этиологический вклад «атипичных» бактерий (в первую очередь *Chlamydophila pneumoniae*) в развитие обострений ХОБЛ составляет 5-10% [35]. Однако следует отметить, что роль «атипичных» микроорганизмов в качестве самостоятельных возбудителей обострений ХОБЛ, а также их способность влиять на клиническое течение и прогноз заболевания остаются не до конца изученными.

В обобщённом виде данные по этиологической структуре обострений ХОБЛ представлены на рис.3.

Следует отметить, что в каждом третьем случае причину обострения ХОБЛ выявить не удаётся. В качестве возможных причин обострений заболевания «неустановленной» этиологии могут рассматриваться как неинфекционные факторы (например, воздействие аэрополлютантов), так и бактериальные возбудители, которых не удастся обнаружить в силу известных ограничений традиционных методов микробиологического исследования респираторных образцов.

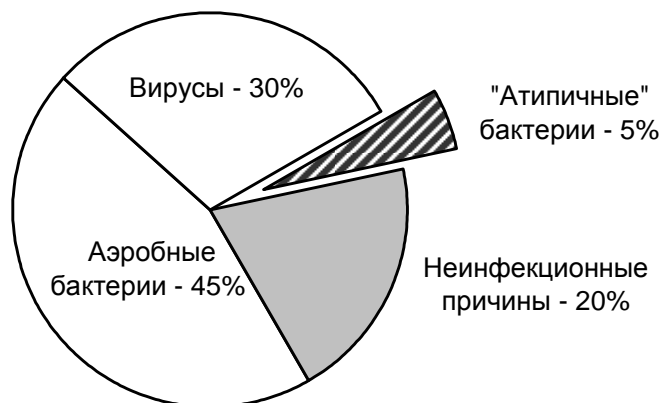


Рисунок 3. Этиология обострений ХОБЛ

Примечание: Частота смешанных или ко-инфекций (сочетание бактерий и вирусов, типичных и «атипичных» бактериальных возбудителей) составляет около 15%

V. Резистентность основных бактериальных возбудителей

Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности и механизмов приобретенной устойчивости к различным классам АМП.

H. influenzae. Высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки обладают аминопенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины II-IV поколений, фторхинолоны. Основным механизмом резистентности *H. influenzae* связан с продукцией плазмидных β -лактамаз. Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России было изучено в ходе 7-летнего многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Согласно полученным данным частота продукции β -лактамаз гемофильной палочкой ($n = 258$) составляет 5,4%, что свидетельствует о сохранении высокой чувствительности возбудителя к аминопенициллинам¹. Макролиды, за исключением азитромицина и кларитромицина, характеризуются умеренной активностью против *H. influenzae*. Азитромицин в большей степени, чем другие макролидные антибиотики, способен проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность в отношении гемофильной палочки. Особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита 14-гидроксикларитромицина, обладающего большей, чем у кларитромицина, антигемофильной активностью. По данным исследования ПеГАС уровень резистентности к азитромицину составляет 1,6%, кларитромицину – 10,5%. Наиболее высокий уровень устойчивости *H. influenzae* отмечен к ко-

¹ Неопубликованные данные научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (г. Смоленск)

тримоксазолу (умереннорезистентные и резистентные штаммы) – 29,8%, что делает нецелесообразным его применение в качестве препарата эмпирической терапии инфекционных обострений ХОБЛ, вызванных данным возбудителем.

S.pneumoniae. В настоящее время всё большую актуальность приобретает проблема распространения резистентных к пенициллину штаммов пневмококка. Устойчивость возбудителя к β-лактамам связана с модификацией мишени действия антибиотиков - пенициллиносвязывающих белков. Частота выделения *S.pneumoniae*, резистентных к пенициллину (ПРП), колеблется от 6% в Новой Зеландии до 50% и более в Испании, Франции, странах Азии [36]. Многие из таких штаммов обладают устойчивостью и к другим классам антимикробных средств. В России среди штаммов пневмококка, включённых в исследование ПеГАС в 2004 - 2005 гг. (n=919), умеренно резистентные к пенициллину штаммы составили 6,9% (табл.5) [37].

Таблица 5. Резистентность *S. pneumoniae* к различным АМП, 2005 (n=919) [37]

№	Название препарата	% штаммов	
		УР	Р
1	Бензилпенициллин	6.9	1.2
2	Амоксициллин	0	0.3
3	Амоксициллин/клавуланат	0	0.3
4	Цефотаксим	0.9	1.1
5	Эритромицин	0.2	6.4
6	Азитромицин	0.2	6.2
7	Кларитромицин	0.3	6.1
8	Мидекамицин	0.1	0
9	Клиндамицин	0	3.6
10	Телитромицин	0	0
11	Левифлоксацин	0	0.1
12	Тетрациклин	4.8	24.8
13	Ко-тримоксазол	29	11.7
14	Хлорамфеникол	0	5.9
15	Ванкомицин	0	0

Примечание: УР- умереннорезистентные, Р-резистентные

Все выделенные штаммы *S.pneumoniae* были чувствительны к амоксициллину/клавуланату, левифлоксацину. Частота резистентности к эритромицину

составила 6,4%, азитромицину 6,2%. Наиболее высокий уровень устойчивости был отмечен к тетрациклину (24,8%) и ко-тримоксазолу (11,7%); умеренно резистентными к последнему оказались 29% исследованных штаммов пневмококка [37]. Полученные данные свидетельствуют о сохранении высокой антипневмококковой активности β -лактамов и макролидов и одновременно диктуют необходимость ограничения использования тетрациклина и ко-тримоксазола у пациентов, переносящих обострение ХОБЛ.

M. catarrhalis. Так же, как и в случае с гемофильной палочкой, основным механизмом резистентности возбудителя к β -лактамам является их ферментативная инактивация β -лактамазами. По данным многоцентрового исследования Alexander Project [38], посвящённого изучению состояния резистентности респираторных патогенов, участниками которого стали центры в 26 странах мира, лишь 22.7% исследованных штаммов *M. catarrhalis* ($n=874$) оказались чувствительными к амоксициллину. Высокая активность в отношении возбудителя сохраняется у макролидов, цефтриаксона, ципрофлоксацина. В ходе исследования не было выявлено резистентности к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму, моксифлоксацину.

Несмотря на общие тенденции “профиль” устойчивости ключевых респираторных возбудителей существенно варьирует от страны к стране и отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными по резистентности микроорганизмов к АМП.

VI. Патогенез обострений ХОБЛ

На протяжении второй половины прошлого века взгляды на роль бактериальной инфекции в патогенезе обострений ХОБЛ неоднократно менялись: от признания ведущей роли инфекционных агентов в возникновении обострений заболевания («британская гипотеза») до отрицания причинно-следственной связи между выявлением бактерий в секрете дыхательных путей и усилением выраженности симптомов.

Говоря о патогенезе ХОБЛ, следует отметить, что респираторные инфекции не относятся к числу ведущих факторов риска развития заболевания. Первоначально под воздействием различных аэрополлютантов (основными из которых являются компоненты табачного дыма) у предрасположенных лиц происходят последовательные и тесно взаимосвязанные между собой структурные изменения воздухоносных путей и лёгочной ткани, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета, что приводит к развитию эндобронхиального воспаления и, как следствие этого, сужению просвета воздухоносных путей, составляющему основу ХОБЛ.

Структурные изменения бронхов, а также нарушение местного противоинфекционного иммунитета создают условия, когда защитные факторы макроорганизма способны лишь

ограничить «микробную нагрузку», но не элиминировать микроорганизмы, т.е. возникает колонизация бактериальных агентов на поверхности эпителия дыхательных путей (в нормальных условиях дыхательные пути дистальнее гортани являются стерильными). Результатом колонизации воздухоносных путей является прогрессирование эндобронхиального воспаления, обусловленное высвобождением продуктов микробного происхождения и ответным «выбросом» провоспалительных медиаторов. Помимо того, микроорганизмы вырабатывают субстанции, приводящие к развитию цилиарной дисфункции, стимулируют гиперсекрецию слизи (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) и оказывают прямое повреждающее действие на эпителий дыхательных путей (*H. influenzae*) [39-41].

В настоящее время для объяснения патогенеза обострений ХОБЛ привлекается гипотеза «порочного круга», объясняющая связь между периодически возрастающей «микробной нагрузкой» на дыхательные пути и преходящим усугублением клинических проявлений заболевания (рис.4).

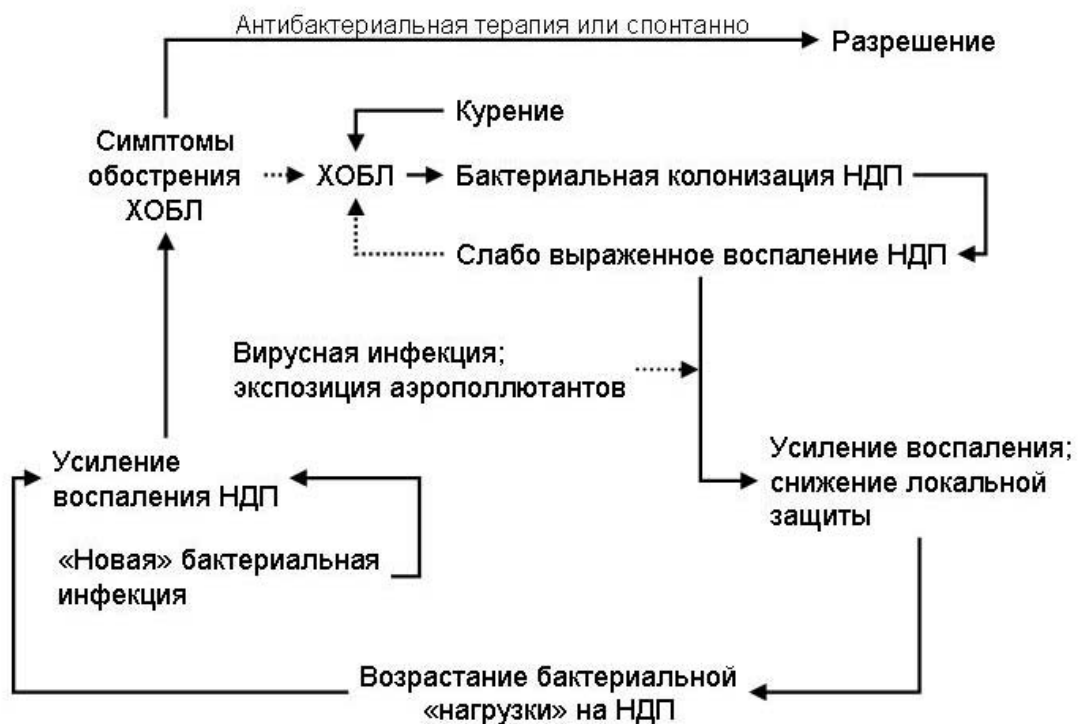


Рисунок 4. Принципиальная схема патогенеза обострения ХОБЛ

Примечание: НДП – нижние дыхательные пути

VII. Диагностика обострений ХОБЛ

Обострение ХОБЛ определяется клинически и проявляется, в первую очередь, усилением основных симптомов заболевания - *нарастанием одышки, увеличением объема отделяемой мокроты и усилением ее гнойности*. Диагностическое значение цвета и характера мокроты для определения природы обострения заболевания было продемонстрировано в ходе исследования R.A. Stokley и соавт. [42]. Было показано, что микробиологическое исследование гнойной мокроты сопровождалось выделением культуры бактериального патогена в 84% случаев, в то время как результативность исследования слизистой мокроты составила лишь 38%. Таким образом, наличие гнойной мокроты с высокой долей вероятности свидетельствует о бактериальной природе обострения (*уровень доказательности II*). Чувствительность этого признака составляет 94%, специфичность - 77%. Исчезновение гнойной мокроты коррелирует с разрешением других симптомов обострения заболевания [43].

В настоящее время для констатации факта обострения ХОБЛ и определения его выраженности предлагается использование так называемых **больших и малых** диагностических критериев [44]. «**Большие**» критерии соответствуют критериям N.R. Anthonisen и соавт. [13], а к «**малым**» диагностическим критериям отнесены: свистящее дыхание, боли в горле, кашель и симптомы простуды.

Обострение ХОБЛ диагностируется при наличии у пациента, по крайней мере, двух «больших» критериев или одного «большого» и одного «малого» критерия в течение двух последовательных дней и более.

Лихорадка не является частым симптомом обострения ХОБЛ; ее возникновение чаще связывается с вирусной инфекцией или развитием пневмонии [45].

Физическое обследование, лабораторная диагностика, рентгенография органов грудной клетки не несут какой-либо специфической информации, позволяющей диагностировать обострение заболевания. Однако при сборе анамнеза определенную диагностическую ценность представляют данные о длительности текущего обострения, частоте предшествовавших обострений (в т.ч. потребовавших госпитализации), характере лечения в период стабильного течения ХОБЛ. При оценке клинических симптомов следует обратить внимание на участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, периферических отёков.

Рентгенография органов грудной клетки в задне-передней и боковой проекциях не является обязательным методом обследования, однако, должна быть выполнена при подозрении на пневмонию, декомпенсации сердечной недостаточности, отсутствии ответа на адекватную терапию, а также всем госпитализированным пациентам (в 16-21% случаев изменения,

выявляемые при рентгенологическом исследовании, определяют дальнейшую тактику ведения пациента) [46, 47].

Исследование вентиляционной функции лёгких позволяет подтвердить наличие у пациента бронхиальной обструкции и определить степень её выраженности. Необходимо отметить, что до настоящего времени не получены чёткие доказательства взаимосвязи между транзиторным снижением спирометрических показателей и тяжестью обострения ХОБЛ [13]. Как показали результаты проведённых исследований, степень бронхообструктивных нарушений слабо коррелирует с выраженностью одышки и количеством отделяемой мокроты [48, 49]. С точки зрения современных рекомендаций выполнение спирометрии во время обострения заболевания не является обязательным (*уровень доказательности II*).

Госпитализированным пациентам показано проведение пульсоксиметрии с определением сатурации (SaO_2). При снижении $\text{SaO}_2 < 90\%$ необходимо измерить газы артериальной крови. Глубокая гипоксемия - $\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт.ст.- (при дыхании комнатным воздухом) и наличие других признаков ОДН (*см. раздел «Определение и классификация»*) указывают на необходимость помещения больного в ОРИТ и решения вопроса о проведении респираторной поддержки.

Исследование газов в капиллярной крови имеет относительную диагностическую ценность, плохую воспроизводимость и зачастую не соответствует изменениям газов артериальной крови.

Лейкоцитоз более $(10-12) \times 10^9/\text{л}$ при выполнении клинического анализа крови указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции.

Электрокардиографическое исследование позволяет установить признаки гемодинамической перегрузки правых отделов сердца, нарушений сердечного ритма, эпизодов коронарной недостаточности, и показано в условиях стационара.

Микробиологическое исследование мокроты имеет ограниченную диагностическую ценность в связи с имеющейся у пациентов с ХОБЛ колонизацией дыхательных путей бактериальной микрофлорой. Согласно современным рекомендациям исследование показано при наличии у пациента частых обострений ХОБЛ (4 и более в течение года), хроническом отделении гнойной мокроты (увеличивается вероятность выделения антибиотикорезистентных микроорганизмов, расширяется спектр потенциальных возбудителей), а также при тяжелом обострении заболевания. Стандартными методами микробиологического исследования являются бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму, и посев мокроты, получаемой при глубоком откашливании. При этом особое значение приобретают правила получения мокроты:

1. Мокроту необходимо собирать до приема пищи (при возможности получить мокроту до начала антибактериальной терапии).

2. Перед сбором мокроты необходимо осуществить туалет полости рта (тщательное полоскание кипяченой водой).
3. Больных необходимо проинструктировать о необходимости получить содержимое нижних отделов дыхательных путей, а не рото-носоглотки.
4. Сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры.
5. Продолжительность хранения проб собранной мокроты при комнатной температуре не должна превышать 2 часов.

Перед началом микробиологического исследования необходимо произвести окраску мазка по Граму с целью оценки «пригодности» образца мокроты для дальнейшего исследования. При наличии в мазке менее 25 лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 8-10 полей зрения при малом увеличении) посев мокроты нецелесообразен, так как в этом случае изучаемый материал с высокой вероятностью представляет собой содержимое ротовой полости и диагностическая значимость выделенных микроорганизмов в этиологии обострения будет крайне низкой. Диагностически значимым является титр выделенной культуры возбудителя $\geq 10^6$ КОЕ/мл.

VIII. Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз обострения ХОБЛ следует проводить со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

- пневмония;
- пневмоторакс;
- тромбоэмболия лёгочной артерии;
- застойная сердечная недостаточность;
- новообразования бронхолегочной системы;
- гидроторакс;
- обструкция верхних дыхательных путей и др.

Необходимо учитывать, что симптомы обострения ХОБЛ являются неспецифичными, и многие из вышеуказанных заболеваний/патологический состояний состояний могут также выступать в качестве “пускового” фактора обострения ХОБЛ.

IX. Показания для госпитализации

Большая часть пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ может лечиться в амбулаторных условиях. Госпитализация показана в следующих случаях [11]:

- выраженность симптомов (например, «острое» появление одышки в покое);

- исходно тяжелое течение ХОБЛ;
- появление новых симптомов (например, цианоз, периферические отеки);
- неэффективность предшествующей терапии;
- выраженная сопутствующая патология (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью);
- пароксизмальные нарушения сердечного ритма;
- диагностические затруднения;
- старческий возраст;
- невозможность адекватного ведения пациента в амбулаторных условиях.

Если у больного имеют место признаки ОДН, нарушения сознания, нестабильности гемодинамики, то требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

Х. Рекомендации по лечению

Данные рекомендации посвящены тактике ведения пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ. При этом следует помнить, что, как и в случае неинфекционного обострения заболевания, эта группа пациентов помимо АМП должна получать весь комплекс лечебных мероприятий, включая бронхолитическую терапию, по показаниям - системные глюкокортикоиды, кислородотерапию.

Антибактериальная терапия

За последние 40 лет было выполнено большое число рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (с включением в общей сложности более 11 000 пациентов), ставивших своей целью доказать терапевтическое превосходство антибиотикотерапии над плацебо при обострении ХОБЛ. Однако следует отметить, что ни в одном из этих исследований не было идентичного дизайна, популяция обследуемых не являлась строго унифицированной, нередко в исследования включали молодых пациентов с клиническими симптомами хронического бронхита и нормальными показателями спирометрии, что затрудняло экстраполяцию полученных данных на пациентов ХОБЛ.

Наиболее значимым из числа проведенных явилось исследование N.R. Anthonisen и соавт. [13], в ходе которой было показано, что при I и II типах обострения заболевания имеет место клиническое преимущество антибиотикотерапии перед плацебо; напротив, при III типе обострения превосходство антибиотиков перед плацебо продемонстрировать не удалось.

Дополнительные доказательства в пользу применения АМП были получены при мета-анализе 10 контролируемых клинических исследований [50], продемонстрировавшим пусть минимальное, но статистически достоверное превосходство антибиотикотерапии по сравнению с плацебо (табл. 5).

Эффективность антибактериальной терапии при лечении обострений ХОБЛ у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, была проанализирована S.Nouria и соавт. [51]: приём АМП сопровождается статистически достоверным снижением летальности (4% в группе пациентов, принимавших офлоксацин, и 22% в группе пациентов, принимавших плацебо).

Показаниями для назначения антибактериальной терапии являются:

- обострение ХОБЛ I типа;
- обострение ХОБЛ II типа при наличии гнойной мокроты;
- любое обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Выбор АМП при лечении обострения ХОБЛ предусматривает учет фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, а также доказательств их клинической и бактериологической эффективности в ходе рандомизированных контролируемых исследований.

Таблица 5. Плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

Исследование	Количество пациентов	Число обострений	Антибактериальная терапия	Результаты
Elmes и соавт. [52]	88	113	Окситетрациклин	В группе пациентов, получавших антибиотик, продолжительность временной нетрудоспособности оказалась короче на 5,2 дня
Berry и соавт. [53]	53	53	Окситетрациклин	В группе пациентов со среднетяжёлым обострением, получавших антибиотик, выздоровление наблюдалось в более ранние сроки
Fear and Edwards [54]	62	119	Окситетрациклин	Приём антибиотика сопровождался сокращением продолжительности обострения
Elmes и соавт. [55]	56	56	Ампициллин	Не удалось продемонстрировать клиническое превосходство антибиотика перед плацебо
Petersen и соавт. [56]	19	19	Хлорамфеникол	Не удалось продемонстрировать различий во влиянии антибиотика и плацебо на показатели бронхиальной проводимости
Pines и соавт. [57]	259	259	Тетрациклин (89) Хлорамфеникол (84)	Показано клиническое преимущество антибиотиков над плацебо. При приёме тетрациклина, хлорамфеникола и плацебо отмечен прирост пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 10,7%, 12,6% и 4,7% соответственно
Nicotra и соавт. [58]	40	40	Тетрациклин	В группе пациентов, получавших антибиотик, отмечен прирост PaO ₂ . Различий во влиянии антибиотика и плацебо на ПСВ не выявлено.
Anthonisen и соавт. [13]	173	362	Триметоприм/сульфа метокса-зол, амоксициллин или доксициклин	Продemonстрировано клиническое превосходство антибиотиков перед плацебо. У пациентов, получавших антибиотики, отмечалось более быстрое возвращение ПСВ к «привычным» значениям
Joergensen и соавт. [59]	268	268	Амоксициллин	Не удалось продемонстрировать клиническое и спирометрическое (ПСВ) превосходство антибиотика перед плацебо.
Allegra и соавт. [60]	335	335	Амоксициллин/ клавулановая кислота	Продemonстрировано клиническое превосходство антибиотикотерапии перед плацебо (частота терапевтических неудач составила 13,6% и 49,7% соответственно). У пациентов, получавших антибиотик, достигалось более быстрое возвращение ОФВ1 к «привычным» значениям.

Таблица 6. Выбор антибиотиков при обострении ХОБЛ

Особенности нозологической формы	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение	<i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>M.catarrhalis</i>	Амоксициллин или Кларитромицин или Азитромицин	Амоксициллин/клавуланат «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) – при неэффективности бета-лактамов и макролидов или аллергии на них
Осложненное обострение с факторами риска при ОФВ ₁ 35-50%: <ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 65 лет • Тяжёлая одышка • Наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний* • ≥4 обострения за предшествовавшие 12 мес. • Госпитализация по поводу обострения в предшествовавшие 12 мес. • Использование антибиотиков в предшествовавшие 3 мес. • Использование системных кортикостероидов в предшествовавшие 3 мес. 	<i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат или «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	
Осложненное обострение с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции: <ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ < 35% • Бронхоэктатическая болезнь • Хроническое гнойное отделяемое • Предшествующее выделение <i>P. aeruginosa</i> из мокроты 	<i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны с антисинегнойной активностью (левофлоксацин, ципрофлоксацин)	

Примечание: * - сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью

Очевидно, что выбор препарата для эмпирической АМП в каждом конкретном случае должен минимизировать вероятность терапевтической неудачи. Частота клинической неэффективности при амбулаторном лечении обострений ХОБЛ, по разным данным, составляет 13-25%, что существенно увеличивает расходы на лечение пациентов [61]. Так, по данным М. Miravittles и соавт. [62, 63] на долю пациентов с неэффективностью стартовой терапии приходится до 60% всех затрат на лечение обострений (*уровень доказательности II*).

В последние годы все большее внимание при оценке эффективности различных классов АМП привлекает не только способность улучшать клиническое течение заболевания, но и частота эрадикации бактериальных возбудителей. Так, уровень маркеров воспаления в бронхиальном секрете у пациентов с персистирующей колонизацией слизистой *H.influenzae* существенно выше, чем у пациентов с той же степенью обструкции, но без колонизации нижних дыхательных путей [64]. Персистенция *H.influenzae* ассоциируется с прогрессирующим ухудшением легочной функции и сокращением периода времени до следующего обострения (*уровень доказательности II*) [65]. Ряд исследований свидетельствуют о наличии корреляции между бактериологической эффективностью разных режимов терапии и продолжительностью так называемого «безинфекционного» интервала или промежутка времени до следующего обострения. В этой связи особого внимания заслуживают «респираторные» фторхинолоны, демонстрирующие более высокую бактериологическую эффективность по сравнению с традиционно применяющимися АМП, в первую очередь амоксициллином и макролидами.

С целью повышения эффективности эмпирической терапии среди пациентов, нуждающихся в назначении антибиотиков, выделяют три группы, различающиеся между собой по структуре вероятных возбудителей, распространенности определенных механизмов устойчивости и тактике антибактериальной терапии (табл. 6).

В первую группу включены пациенты с **простым (неосложнённым) обострением ХОБЛ**.

Для этой категории больных наиболее вероятными возбудителями являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* с природным уровнем чувствительности к антибиотикам. В качестве средств выбора рекомендуются амоксициллин или макролиды (азитромицин, кларитромицин), альтернативных препаратов – ингибиторозащищённые пенициллины, в случае аллергии на β -лактамы антибиотики – «респираторные» фторхинолоны.

Ко второй группе относятся пациенты с **осложнённым обострением ХОБЛ**. Поскольку у этих больных вероятность этиологической роли представителей семейства *Enterobacteriaceae* возрастает, а также увеличивается частота выделения резистентных микроорганизмов, то для

лечения обострения рекомендуются ингибиторозащищённые пенициллины или «респираторные» фторхинолоны.

Доминирующая роль *P. aeruginosa* в этиологии обострения ХОБЛ у пациентов третьей группы с наличием выраженных функциональных нарушений ($\text{ОФВ}_1 < 35\%$ от должных значений), хронического отделения гнойной мокроты, бронхоэктазов, предшествующего выделения *P. aeruginosa* из мокроты определяет выбор ципрофлоксацина или левофлоксацина в качестве препаратов выбора для лечения данной категории больных.

Продолжительность антибактериальной терапии составляет, как правило, не менее 7 дней. Режим дозирования антибиотиков представлен в таблице 7. Путь введения антибиотиков выбирается исходя из степени тяжести обострения. Для амбулаторных пациентов предпочтительным является пероральный прием АМП, в случае тяжелого обострения, особенно у пациентов третьей группы возможно назначение парентеральных антибиотиков.

В случае клинической неэффективности, рецидива или возникновения очередного обострения ХОБЛ в течение трёх месяцев после проведения курса антибактериальной терапии целесообразно назначать препарат, обладающий клинической и микробиологической эффективностью в отношении потенциального возбудителя обострения, но относящийся к другому классу АМП (*уровень доказательности III*).

Предикторами частых (> 4 в течение года) обострений заболевания служат такие факторы как гиперсекреция мокроты, возраст ≥ 65 лет, $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должного значения. Возникновение рецидивов наиболее характерно для пациентов с выраженной одышкой, а также сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [66].

К факторам риска неэффективности терапии относятся [61]:

- частые обострения (≥ 4 в предшествующие 12 месяцев) заболевания
- тяжёлые нарушения вентиляционной функции лёгких
- наличие серьёзных сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность)
- пожилой возраст (> 65 лет)
- применение кортикостероидов в предшествующие 3 месяца
- использование кислородотерапии в домашних условиях
- госпитализации по поводу обострений ХОБЛ в предшествующие 12 месяцев
- применение системных АМП в предшествующие 15 дней
- истощение.

Таблица 7. Режим дозирования антибактериальных препаратов для терапии обострения ХОБЛ

Препараты		Внутрь	Парентерально	Связь с приёмом пищи
Пенициллины	Амоксициллин	0,5 - 1 г 3 раза в сутки	-	Независимо от приёма пищи
	Ампициллин	Не рекомендуется	1-2 г 4 раза в сутки	
	Амоксициллин/ клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или 1г 2 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки	Во время приёма пищи
Макролиды	Азитромицин	0,25 г 1 раз в сутки ¹	-	За 1 час до еды
	Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки ²	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от приёма пищи
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	0,75 г 2 раза в сутки	0,4 г 2 раза в сутки	До еды
	Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки ³	0,5 г 1 раз в сутки ³	Независимо от приёма пищи
	Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	Независимо от приёма пищи

¹ Длительность терапии составляет 3-5 дней, режим приема 0,5 г в сутки 3 дня или 0,5 г в первые сутки, далее 0,25 г в сутки 4 дня

² Режим дозирования Клацида СР 500-1000 мг 1 раз в сутки

³ Для лечения синегнойной инфекции рекомендуется назначать в дозе 0,75 г 1 раз в сутки

Бронходилататоры

Одним из основных принципов лечения обострения ХОБЛ является интенсивная бронхолитическая терапия (*уровень доказательности I*). Как свидетельствуют результаты большинства исследований антихолинергические препараты и β_2 -агонисты короткого действия обладают сравнимой эффективностью во влиянии на показатели вентиляционной функции лёгких [67-69]. Роль антихолинергических средств возрастает при наличии тахикардии, гипоксемии.

Выбор средства доставки ЛС в дыхательные пути должен основываться в первую очередь на его стоимости и доступности, а также способности пациента правильно его использовать. Целесообразность такого подхода подтверждают результаты мета-анализа, продемонстрировавшие сравнимую эффективность лечения при использовании небулизированных растворов и дозированных ингаляторов бронходилататоров (*уровень доказательности I*) [70]. В большинстве случаев предпочтение следует отдавать применению дозированных ингаляторов со спейсером. Использование небулайзеров имеет преимущества при лечении больных с выраженной одышкой.

Применение метилксантинов сопряжено со значительным риском развития нежелательных реакций [71]. В то же время при невозможности использовать ингаляционные формы ЛС, а также неэффективности применения других бронхолитиков назначение теофиллина становится оправданным. Бронхолитический эффект ингаляционных бронходилататоров превосходит таковой метилксантинов, однако последние способны улучшать газообмен, физическую работоспособность, увеличивать силу дыхательных мышц и уменьшать выраженность одышки [72]. Снизить риск развития нежелательных реакций при приёме теофиллина позволяет проведение терапевтического лекарственного мониторинга - сывороточная концентрация препарата при этом должна поддерживаться в пределах 10–15 мг/л.

В связи с отсутствием контролируемых исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности использования пролонгированных β_2 -агонистов (сальметерол, формотерол) и антихолинергических препаратов (тиотропия бромид) при обострении ХОБЛ, в настоящее время эти препараты не рекомендованы для применения по данному показанию.

Глюкокортикостероиды

В последнее десятилетие выполнен ряд плацебо-контролируемых исследований, посвящённых изучению эффективности применения системных ГКС при обострении ХОБЛ [73-75]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение препаратов (внутри и/или парентерально) способствует более быстрому разрешению симптомов обострения, улучшению спирометрических показателей и восстановлению газового состава крови, а также сопровождается сокращением продолжительности госпитализации и числа случаев клинической неэффективности терапии. Результаты 2,5-летнего наблюдения за 101 пациентом с ХОБЛ продемонстрировали достоверное увеличение длительности периода без обострений в группе пациентов, принимавших ГКС во время обострения заболевания в сравнении с пациентами, их не принимавшими [44].

Таким образом, в настоящее время получены доказательства, обосновывающие применения системных ГКС у пациентов с тяжёлым и средне-тяжёлым обострением ХОБЛ (*уровень доказательности I*). Пероральное или внутривенное введение ГКС осуществляется параллельно с бронхолитической терапией. Продолжительность лечения составляет 5-14 дней. Для достижения эффекта в большинстве случаев достаточно назначения ГКС в дозе, эквивалентной 30-40 мг преднизолона внутрь.

Несмотря на ряд исследований, демонстрирующих сравнимую с системными ГКС эффективность высокодозных режимов применения ингаляционных ГКС, их место в лечении обострений ХОБЛ окончательно не определено.

Контролируемая кислородотерапия

Усугубление гипоксемии при обострении ХОБЛ представляет наибольшую опасность для жизни пациентов. Целью кислородотерапии, являющейся одним из основных направлений комплексного лечения больных в условиях стационара, является достижение значений $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. или $SaO_2 > 90\%$. Одним из осложнений оксигенотерапии высокими концентрациями O_2 является кислород-индуцированная гиперкапния, риск развития которой существенно повышается при $PaO_2 < 49$ мм рт.ст. и $pH < 7,35$. Точный контроль фракции O_2 во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси (FiO_2) позволяет значительно уменьшить вероятность возникновения данного осложнения. Доставка кислорода в дыхательные пути может быть осуществлена при помощи носовых канюль или лицевой маски. Наиболее предпочтительным является использование лицевой маски, позволяющей обеспечить постоянные значения FiO_2 (24-28%). Контроль показателей артериальной крови ($PaCO_2$, PaO_2 , pH) рекомендуется осуществлять через 30-60 минут после начала или изменения режима кислородотерапии.

Неинвазивная вентиляция легких

Необходимость в неинвазивной вентиляции лёгких (НВЛ) - вентиляционное пособие без наложения искусственных дыхательных путей, во время которого взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок - возникает при ЧДД > 25 /мин, признаках дисфункции дыхательной мускулатуры и нарушении газообмена ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., $pH < 7,35$) [76]. Согласно данным, полученным в ходе контролируемых исследований, применение этого метода респираторной поддержки сопровождается уменьшением смертности и длительности госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ (уровень доказательности I) [77, 78].

Противопоказаниями для проведения НВЛ являются: остановка дыхания, нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда), невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания), избыточная бронхиальная секреция, признаки нарушения сознания, неспособность пациента сотрудничать с медицинским персоналом, лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски [76].

В случаях остановки дыхания, выраженного нарушения сознания, утомления дыхательной мускулатуры, нестабильной гемодинамики - систолическое АД < 70 мм.рт.ст., ЧСС < 50 /мин или > 160 /мин (абсолютные показания) или ЧДД > 35 /мин, $pH < 7,25$, $PaO_2 < 45$ мм рт.ст., несмотря на проведение кислородотерапии (относительные показания) проводится искусственная вентиляция лёгких [79].

VIII. Профилактика

1. Наиболее действенным методом профилактики прогрессирования ХОБЛ является устранение факторов риска развития заболевания, в первую очередь отказ от курения (*уровень доказательности I*).

2. Развитие гриппа у пациентов с ХОБЛ ассоциируется с высоким риском возникновения осложнений. Ежегодная вакцинация пожилых лиц данной категории позволяет снизить частоту эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, заболеваемость и летальность, связанную с гриппом, а также уменьшить частоту госпитализаций [80]. В настоящее время ежегодное введение гриппозной вакцины рекомендовано всем пациентам, страдающим ХОБЛ (*уровень доказательности I*).

3. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae*. Целесообразность использования вакцины у пациентов, страдающих ХОБЛ, объясняется, прежде всего, ролью пневмококка в этиологической структуре возбудителей инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ. Согласно современным представлениям, однократное введение пневмококковой вакцины рекомендовано всем пациентам с данным заболеванием, ревакцинация осуществляется в случае высокого риска развития пневмококковой инфекции (*уровень доказательности I*) [81].

4. В 1998 году P.Pool и P.Black [82] опубликовали данные мета-анализа, позволяющие сделать вывод о значительном уменьшении частоты эпизодов обострения ХОБЛ на фоне приёма N-ацетилцистеина у пациентов с частыми обострениями заболевания. Анализ исследований, посвящённых изучению эффективности применения муколитиков для профилактики обострений ХОБЛ, выполненный в 2001 году теми же авторами, подтвердил целесообразность назначения N-ацетилцистеина у данной категории больных [83]. Об эффективности длительной (до 6 месяцев) терапии муколитиком с целью предотвращения обострений ХОБЛ, свидетельствуют и результаты систематического обзора, представленного С. Stey и соавт. [84]. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рекомендовать профилактическое применение N-ацетилцистеина пациентам с частыми обострениями заболевания (*уровень доказательности I*).

5. Несомненный интерес представляет изучение эффективности профилактического применения АМП с целью уменьшения частоты и выраженности обострений заболевания. Как показали результаты систематического обзора проведённых плацебо-контролируемых исследований [85], эффективность данного метода профилактики обострений ХОБЛ является статистически достоверной, но невысокой (табл.8). По данным T.F.Murphy и S.Sethi [86],

профилактическая эффективность приёма антибиотиков оказывается более вероятной у больных с частыми обострениями (~ 4 раз в год), нежели у пациентов, переносящих 1-2 обострения в течение года.

Таблица 8. Плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности антибиотико-профилактики обострений ХОБЛ

Исследование	Результаты
The Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis of The Medical Research Council [87]	Частота обострений не уменьшилась. Сокращение длительности временной нетрудоспособности при приёме антибиотика
Davis и соавт. [88]	Частота обострений не уменьшилась.
Priedie и соавт. [89]	Частота обострений не уменьшилась.
Francis и соавт. [90]	Частота обострений не уменьшилась. Сокращение длительности временной нетрудоспособности при приёме антибиотика
Johnston и соавт.[91]	Частота обострений не уменьшилась.
Davis и соавт. [92]	Статистически достоверное уменьшение частоты обострений при приёме антибиотика
Buchanan и соавт. [93]	Статистически достоверное уменьшение частоты обострений при приёме антибиотика
Pines [94]	Статистически достоверное уменьшение частоты обострений при приёме антибиотика
Johnston и соавт.[95]	Статистически достоверное уменьшение частоты обострений при приёме антибиотика

Впрочем, недостаточно высокая эффективность в сочетании с риском развития нежелательных реакций и антибиотикорезистентности, по мнению большинства экспертов не позволяют рекомендовать профилактическое использование антибиотиков при ХОБЛ в широкую клиническую практику.

6. Другие методы профилактики, включая вакцинацию против *H. influenzae*, применение пероральных вакцин с инактивированными возбудителями, прием витаминов не подтвердили свою эффективность в плане предупреждения обострений заболевания.

Литература:

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54
2. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54(13):1408-13
3. Anto J.M., Vermeire P., Vestbo J., Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:982-94
4. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland
5. Mapel D., Chen J.C., George D., Halbert R. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. *Manag Care Interface* 2004;17(4):61-6
6. Fein A., Fein A.M. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6(2):122-6
7. Snider G.L. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5):678-83
8. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22
9. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-52
10. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P., et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274:1852-7
11. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, update 2003
12. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (Suppl.1):1-232
13. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204

14. Celli B.R., MacNee W., et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46
15. Adams S.G., Melo J., Luther M., et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52
16. Sethi S. Bacteria in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 109-14
17. Allegra L., Konietzko N., Leophonte P., et al. Comparative safety and efficacy of sparfloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, parallel, multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:93-104
18. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.D., and Bronchitis Study Group. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg BID vs clarithromycin 500 mg BID. *Clin Ther* 1998; 20:885-900
19. Habib M.P., Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G., et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7:101-9
20. Chodosh S., Schreurs J.M, Siami G., and Bronchitis Study Group. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:730-8
21. Langan C.E., Zuck P., Vodel F., et al. Randomized, double-blind study of short-course (5 day) grepafloxacin versus 10 day clarithromycin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:515-23
22. Shah P.M., Maesen F.P.V., Dolmann A., et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:529-39
23. Wilson R., Kubin R., Ballin I., et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:501-13
24. Read R. C., Kuss A., Berrisoul F., et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 1999; 93:252-61
25. Eller J., Ede A., Schaberg T., et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-8
26. Fagon J-Y., Chastre J., Trouillet J-L., et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1004-8

27. Monso E., Ruiz J., Rosell A., et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–20
28. Soler N., Torres A., Ewig S., et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498–505.
29. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C., et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:262–7.
30. Sethi S., Evans N., Grant B.J.B., et al. Acquisition of a new bacterial strain and occurrence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465–71
31. Gump D.W., Phillips C.A., Forsyth B.R., et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465-73
32. Buscho R.O., Saxtan D., Shultz P.S., et al. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978; 137:377-83
33. Smith C B., Golden C., Kanner R., et al. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:225-32
34. Seemungal T.A., Harper-Owen R., Bhowmik A., et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 677-83
35. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14(2): 336-63
36. Amsden G.W. & Amankwa K. Pneumococcal resistance: The treatment challenge. *Ann Pharmacother* 2001 Apr; 35 (4): 480-488
37. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Stratchounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical *S.pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2005 Sep 21-24; New Orleans
38. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (2):229-46
39. Adler K., Hendley D., Davis G. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airway. *Am J Pathol* 1986; 125:501-14

40. Wilson R., Cole P. The effect of bacterial products on ciliary function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:49-53
41. Read R., Wilson R., Rutman A., et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro. *J Infect Dis* 1991; 163:549-58
42. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45
43. Woolhouse I., Hill S.L., Stockley R.A. Symptom resolution assessed using a patient directed diary card during exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2001; 56:947-53
44. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A., et al. Time course and recovery of exacerbations in patients of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13
45. Seemungal T.A., Harper-Owen R., Bhowmik A., et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1628-23
46. Tsai T.W., Gallagher E.J., Lombardi G., et al. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg med* 1993; 22:1854-8
47. Sherman S., Skoney J.A., Ravikrishnan K.P. Routine chest radiographs in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic value. *Arch Intern Med* 1989; 149:2493-6
48. Wolkov N., Dajczman E., Colacone A., et al. The relationship between pulmonary function and dyspnoea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96:1247-51
49. Peto R., Speizer F., Cochrane A., et al. The relevance in adults of airflow obstruction but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:491-500
50. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:957-60
51. Nouria S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-25
52. Elmes P.C., Flethcer C.M., Dutton A.A.C. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1957; 2: 1272-7
53. Berry D.G., Fry J., Hindley C.P. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960; 1:137-9
54. Fear E.C., Edwards G. Antibiotic regimens in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962; 56:153-62

55. Elmes P.C., King T.K.C., Langlands J.H.M. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1965; 2:904-8
56. Petersen E.S., Esmann V., Honke P., et al. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis: an evaluation using pulmonary function tests. *Asta Med Scand* 1967; 82:293-305
57. Pines A., Raafat H., Greenfield J.S.B., Linsell W.D., et al. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972; 66: 107-15
58. Nicotra M.B., Rivera M., Awe R.J. Antibiotic therapy of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Ann Intern Med* 1982; 97:18-21
59. Joergensen A.F., Coolidge J., Pedersen P.A. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10:7-11
60. Allegra F., Blasi B., de Bernardi R., et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 149-55
61. Miravittles M.; Grupo de trabajo de la Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Update to the Latin American Thoracic Association (ALAT) Recommendations on Infectious Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 315-25
62. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123: 784-91
63. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R.; DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449-55
64. Soler N., Ewig S., Torres A., e.a. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015-22
65. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M., e.a. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-64
66. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl* 2002; 36:9-19
67. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G., et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute air flow obstruction. *Lancet* 1989; 1(8652):1418-20
68. Backman R., Helstrom P. Fenoterol and ipratropium bromide for treatment of patients with chronic bronchitis. *Curr Ther Res* 1985; 38:135-40
69. Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., et al. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1990; 98:835-9

70. Turner M., Patel A., Ginsburg S., et al. Bronchodilator delivery in acute air flow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1736-44
71. Siefkin A.D. Optimal pharmacologic treatment of the critically ill patients with obstructive airways disease. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl. 1A): 54– 61
72. Kirsten D.K., Wegner R.E., Jorres R.A., et al. Effects of theophylline in severe COPD. *Chest* 1993; 104:1101– 5
73. Thomson W., Nielson C., Carvalho P., et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-12
74. Davies L., Angus R., Calverley P. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456-60
75. Niewoehner D., Erbland M., Deupree R., et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-7
76. Mehta S., Hill N.S. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:540– 77.
77. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-5
78. Keenan S.P., Kernerman P.D., Cook D.J., et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1997; 25:1685-92
79. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995; 333:817–22
80. Nichol K., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visit, hospitalizations, and mortality among elderly patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:397-403
81. Centre for disease control and prevention. Prevention of pneumococcal disease. 46 (PR-8), 1-24. 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997 (4); 46(PR-8): 1-24
82. Poole P., Black P. The effect of mucolytic agents on exacerbation frequency in chronic bronchitis. *The Cochrane Library*. Oxford: Update software, 1998
83. Poole P., Black P. Oral mucolytic drugs for exacerbating of chronic obstructive pulmonary disease: A systemic review. *BMJ* 2001; 322:1271-4

84. Stey C., Steurer J., Bachmann S., et al. The effects of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: A quantitative systemic review. *Eur Respir J* 2000; 16:253-62
85. Black P., Staykova T., Chacko E., et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD004105
86. Murphy T.F., Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Dis* 1992; 146:1067-83
87. The Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Chronic Bronchitis of The Medical Research Council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 5499: 317-22
88. Davis A.L., Grobow E.J., Kaminski T., et al. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. II. Chemoprophylaxis with daily chloramphenicol. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92:900-13
89. Priedie R.B., Datta N., Massey D.G., et al. A trial of continuous winter chemotherapy in chronic bronchitis. *Lancet* 1960; 2:723-27
90. Francis R., Spicer C. Chemotherapy in chronic bronchitis: Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *BMJ* 1960; 1:297-303
91. Johnston R.N., Lockart W., Smith D.H., et al. A trial of phenethicillin in chronic bronchitis. *BMJ* 1961; 2:985-6
92. Davis A.L., Grobow E.J., Tompsett R., et al. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. I. Chemoprophylaxis with intermittent tetracycline. *Am J Med* 1961; 31:365-81
93. Buchanan J., Buchanan W.W., Melrose A.G., et al. Long-term prophylactic administration of tetracycline to chronic bronchitis. *Lancet* 1958; 2:719-22
94. Pines A. Controlled trials of a sulphonamide given weekly to prevent exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1967; 3:202-4
95. Johnston R.N., McNeill R.S., Smith D.H., et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4:265-9