

# ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАЛЕЖНИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

**Ю.М. Мостовий, В.О. Галінська**

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця*

**Резюме.** Наведено дані щодо діагностики та лікування інфекційно-залежних загострень хронічних обструктивних захворювань легень. Проаналізовано спектр вірогідних збудників, роль мікроорганізмів у посиленні бронхообструкції, підходи до вибору оптимальної антибактеріальної терапії. Відзначено переваги кларитроміцину (Фроміліду) як препарату вибору для лікування інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми, хронічного обструктивного бронхіту, оскільки препарат виявляє високу антимікробну активність у відношенні до вірогідних збудників, а також має ряд бронходилатаційних ефектів, не властивих іншим антибіотикам.

**Ключові слова:** *інфекційно-залежні загострення хронічних обструктивних захворювань легень, антибактеріальна терапія, кларитроміцин, Фромілід.*

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ЗАВИСИМЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

**Ю.М. Мостовой, В.А. Галинская**

**Резюме.** Приведены данные относительно диагностики и лечения инфекционно-зависимых обострений хронических обструктивных заболеваний легких. Проанализированы спектр вероятных возбудителей, роль микроорганизмов в утяжелении бронхообструкции, подходы к выбору оптимальной антибактериальной терапии. Отмечены преимущества кларитромицина (Фромилида) как препарата выбора для лечения инфекционно-зависимых обострений бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита, поскольку препарат проявляет высокую антимикробную активность в отношении вероятных возбудителей, а также имеет ряд бронходилатационных эффектов, не присущих другим антибиотикам.

**Ключевые слова:** *инфекционно-зависимое обострение хронических обструктивных заболеваний легких, антибактериальная терапия, кларитромицин, Фромилид.*

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN INFECTIVE-DEPENDENT EXACERBATIONS

**Yu.M. Mostoviy, V.O. Galinska**

**Summary.** Represented materials about diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in infective-depending exacerbations. Spectrum analysis of possible pathogens, role of pathogens in bronchoobstructive syndrome and approaches to choice of antibacterial therapy were realized. Registered preferences of clarithromycin (Fromilid) as a medication of choice for treatment of bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis in infective-depending exacerbations, since clarithromycin have high antimicrobial activity in attitude to possible pathogens, since clarithromycin have some bronchodilating effects, that is not inherent to other antibiotics.

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease in infective-depending exacerbations, antibacterial therapy, clarithromycin, Fromilid.*

**Адреса для листування:**

*Галінська Вікторія Олександрівна  
21034, м. Вінниця,  
вул. К. Маркса, 34/6*

Проблема інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми (БА), хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ), інших хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) активно обговорюється ще з кінця 90-х років минулого століття і дотепер залишається дискусійною. Актуальність проблеми полягає в тому, що, незважаючи на різні причини загострення цих захворювань, істотну роль відіграє інфекційний фактор, питома вага якого серед інших причин загострення, за даними ряду досліджень, складає 50–60% [2, 4]. При розгляді даної проблеми існують певні методологічні труднощі. В Україні ХОБ, БА, бронхоектатична хвороба, муковісцидоз роз-

глядають як окремі нозологічні одиниці, тому результати мікробіологічних досліджень оцінюють в зв'язку з кожною з них. У США, Великобританії, ряді інших європейських країн ці захворювання об'єднують в одну групу, у зв'язку з чим результати мікробіологічних досліджень висвітлюють при ХОЗЛ у цілому. На наш погляд, позиція українських дослідників більш ґрунтовна, особливо якщо мова йде про паралель «нозологія — патоген», що спричинює загострення. Однак в більшості зарубіжних публікацій представлено мікробіологічний спектр збудників для групи ХОЗЛ у цілому.

У даній роботі ми наводимо дані щодо інфекції і ХОЗЛ та інфекції і БА, за можливості, в хроноло-

гічному порядку, що здатне, деякою мірою, відобразити динамічність і особливості мікробіологічного пейзажу у хворих даного контингенту.

K.V. Leerer та співавтори при обстеженні 1560 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ у 1983–1989 рр. і 7697 таких хворих у 1990–1996 рр. відзначили значне зменшення у бронхіальному секреті питомої ваги *S. pneumoniae* і перевагу грамнегативної флори, причому у третини пацієнтів виявили *H. influenzae* [17].

Традиційно вважалося, що *H. parainfluenzae* не зумовлює ураження респіраторного тракту у здорових осіб. Цей мікроорганізм є складовою нормальної мікрофлори ротоглотки, у зв'язку з чим потенційне значення його як патогену дотепер ігнорувалося. Однак виділення великої кількості *H. parainfluenzae* у хворих із клінічною симптоматикою, лейкоцитозом і наявністю в мокротинні різних цитокінів дозволяє говорити про патогенну роль даного мікроорганізму.

Іншим актуальним патогеном при загостреннях ХОЗЛ є *Moraxella catarrhalis*, поширеність якого у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ складає, за даними різних авторів, від 3,3 до 28,6% [2, 5].

Існуючі відомості не тільки верифікують бронхолегеневу інфекцію, підтверджуючи її роль при загостреннях ХОЗЛ, але й свідчать про взаємозв'язок тяжкості перебігу захворювання і характеру мікробної флори, що виділяється. У хворих на ХОБ із значенням об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) більше 50% від належного основним етіологічним фактором інфекційного загострення майже в половині випадків (46,7%) були *S. pneumoniae* і *S. aureus*. У хворих із помірним порушеннями бронхіальної прохідності (ОФВ<sub>1</sub> від 35 до 50% від належного) питома вага *S. pneumoniae* і *S. aureus* складала 26,7%, а при значенні ОФВ<sub>1</sub> менше 35% від належного вона зменшувалась до 23,1%. Частота виділення з мокротиння *H. influenzae* та *M. catarrhalis* була приблизно однаковою у хворих із різною вираженістю бронхіальної обструкції (23,3, 33,3 і 13,5% відповідно). Зі збільшенням тяжкості обструктивних порушень зростала етіологічна роль грамнегативних мікроорганізмів (родина *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) — 30,5, 40 і 63,5% відповідно [9].

В іншому дослідженні [18] також була виявлена перевага *P. aeruginosa* і *H. influenzae* у хворих із загостренням ХОБ, у яких ОФВ<sub>1</sub> був менше 50% від належного. Автори пропонують розглядати зменшення ОФВ<sub>1</sub> менше 50% як прогностичний показник високого ризику інфікування *P. aeruginosa* і *H. influenzae*.

Роль інших мікроорганізмів у розвитку інфекційного загострення ХОЗЛ, зокрема атипичних збудників (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), не настільки значна, однак деякі дослідники [20] виявили *C. pneumoniae* у 22% пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, причому в більшості випадків даний збудник був розцінений як єдина причина інфекції, і лише у 2 хворих разом з цим виділяли

традиційні для ХОЗЛ мікроорганізми — *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*.

Особливе місце у розвитку інфекційних загострень ХОЗЛ займає вірусна інфекція. Якщо дані про частоту вірусних інфекцій у разі загострень ХОЗЛ значно не розрізняються між собою, то спектр вірусів, що виділяють у хворих різні дослідники, неоднозначний. Так, за даними одного з досліджень [21], віруси як причину інфекційних загострень ХОБ виявляли в 30% випадків, причому переважали риновіруси і значно рідше — віруси грипу А і В. У той же час за результатами інших досліджень віруси були причиною інфекційних загострень ХОБ у 28% хворих, а основними збудниками були віруси грипу А [1, 4, 6].

У хворих із документовано верифікованим інфікуванням вірусом грипу А через 7 днів у мокротинні виявляли *H. influenzae*, що персистувала протягом 30 днів. *H. influenzae* у мокротинні відзначали також у хворих на тлі інших вірусних інфекцій (аденовіруси, риновіруси, віруси простого герпесу), хоча така тенденція була незначно виражена [7]. Крім того, при інфікуванні вірусом герпесу спостерігалася більш виражена колонізація *S. pneumoniae* у бронхіальному секреті.

Розглянемо роль інфекційних агентів у розвитку загострень БА. За наявними даними можна констатувати як певні розбіжності, так і закономірності в цьому питанні.

За даними Л.А. Вишнякової [2], найбільш частими збудниками інфекційного ураження верхніх та нижніх дихальних шляхів при БА є різні види респіраторних вірусів, *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. Аналогічні дані наводить Р. Luther (1995), причому вони свідчать про те, що асоціативний зв'язок між вірусами і бактеріями настільки тісний, що у разі БА важко визначити *in vivo* питому вагу і роль окремо респіраторних вірусів і бактерій. Респіраторні віруси часто виступають в асоціації з *M. pneumoniae*. У ряді публікацій є інформація, що вірусно-мікоплазменну інфекцію діагностують у 40–42% хворих на БА [7]. Зв'язок респіраторних вірусів з *M. pneumoniae* відзначають також інші автори — Е.О. Балкарова та А.Г. Чучалін [1]. В дослідженнях, проведених Е. Катиладзе та співавторами [4], виявлена залежність між етіологією вірусного захворювання і вторинною бактеріальною флорою. У разі гриппозної інфекції більше ніж у половині випадків виділяють *S. pneumoniae*, парагриппозної — з однаковою частотою *S. pneumoniae* і *S. haemolyticus*, для аденовірусної інфекції характерна наявність патогенного *Staphylococcus spp.* У дослідженнях, проведених М. Kraft та співавторами [14], у 4 із 11 хворих на БА виявлені підвищені титри антитіл до *C. pneumoniae*, у 10 здорових осіб — лише в 1 випадку. Ці дослідники, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), виявили *M. pneumoniae* у 9 із 11 хворих на БА та лише в 1 із 10 здорових осіб.

У дослідженнях, проведених у Великобританії та США, відзначено статистично вірогідне збільшення стероїдозалежних форм БА у хворих, інфікованих *S. pneumoniae*, у порівнянні з неінфікованими особами. Після проведення специфічної антибактеріальної терапії встановлено виражене клінічне покращання та зниження стероїдозалежності [8]. Під час визначення ролі супутніх інфекційних факторів, як тригерних, так і етіологічних, у виникненні БА було встановлено, що у 32,3% дітей, старших 5 років, БА була асоційована з *S. pneumoniae*. Реактивацію персистуючого збудника виявляли у 58% серопозитивних дітей, що сприяло появі і посиленню симптомів бронхообструкції [3].

Результати досліджень, що проводяться на кафедрі пропедевтичної терапії Вінницького національного медичного університету протягом 2001–2003 рр., підтвердили, що серед 40 хворих із тяжкою БА антитіла до *S. pneumoniae* виявлені у 19 (47,5%), інші були серонегативні. Серед 20 хворих з інтермітуючою БА антитіла до *S. pneumoniae* виявлені у 3 (15%). У групі серопозитивних хворих високі титри антитіл до *S. pneumoniae* встановлені у кожного третього пацієнта. Ми розподілили хворих з тяжким перебігом БА на групи за ступенем інфікування *S. pneumoniae* та провели порівняння за показниками клінічних, функціональних та лабораторних досліджень. Виявилось, що у хворих з високим ступенем інфікування такі клінічні прояви захворювання, як висока частота нападів ядухи, збільшення ШОЕ, порушення вентиляційної функції легень значного ступеня, потреба в щомісячному стаціонарному лікуванні та у викликах швидкої допомоги, зустрічались частіше, ніж у хворих з низьким ступенем інфікування та у серонегативних хворих.

Таким чином, якщо в кінці 80-х та на початку 90-х років минулого століття у хворих на БА інфекційні загострення частіше всього асоціювалися з *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, то на теперішній час поряд із цими патогенами загострення БА все частіше пов'язують з *M. pneumoniae* та *C. pneumoniae*. При цьому необхідно враховувати, що ці бактерії, як правило, не самостійно інфікують слизову оболонку бронхіального дерева, а знаходяться в асоціативному зв'язку з респіраторними вірусами.

Виникнення та перебіг інфекційних процесів залежать як від імунної реактивності організму, так і від біологічних властивостей збудника, головним чином його вірулентності. *S. pneumoniae* та *H. influenzae* мають ряд факторів патогенності, що сприяють подоланню специфічного та неспецифічного захисту макроорганізму.

*S. pneumoniae* залишається основним етіологічним фактором у розвитку інфекційних запальних процесів у разі БА, і має фермент, який спричинює аутоліз даних мікроорганізмів. Пневмолізін є сульфгідрильно активним цитолітичним токсич-

ном, що має  $\beta$ -гемолітичну активність, який в низьких концентраціях здатен посилювати адгезію та агрегацію поліморфноядерних лейкоцитів, інгібувати окисний вибух, бактерицидну активність і міграцію фагоцитів, а також активувати комплемент.

Отже, *S. pneumoniae* у діагностичних концентраціях має ряд факторів патогенності, що спричиняє патологічний вплив на стан бронхіального дерева. *H. influenzae*, інші грамнегативні бактерії здатні виділяти субстанції, що стимулюють секрецію муцину. *M. pneumoniae*, *S. aureus* продукують фактори, які безпосередньо діють на циліарний апарат, руйнують війчасті епітеліальні клітини і тим самим порушують їхний рух, зумовлюють дискінезію та стаз. Пептидоглікани (частки бактерій) грам-позитивних та грам-негативних бактерій є загальними факторами, що відповідають за вивільнення медіаторів базофільними гранулоцитами та тучними клітинами. Відомо, що під час контакту з бактеріями вони здатні виділяти гістамін, інші медіатори запалення. Здатність до виділення медіаторів запалення різко збільшується у хворих на БА у разі колонізації слизової оболонки такими патогенами, як *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* та *S. aureus*.

Таким чином, вірусно-бактеріальні асоціації, які колонізують дихальні шляхи, мають ряд факторів, що посилюють обструкцію дихальних шляхів при БА (таблиця).

Важливим для клінічної практики є вирішення питання щодо верифікації інфекційно-залежного загострення БА, оскільки від цього залежить подальша корекція лікування.

Таблиця  
Бронхообструктивні ефекти бактерій та вірусно-бактеріальних асоціацій

| Патоген                                                              | Фактори патогенезу, які спричинюють обструктивні порушення                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>S. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i>                         | Виділяють субстанції, що стимулюють секрецію муцину                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>S. pneumoniae</i><br><i>M. pneumoniae</i>                         | Виділяють субстанції, що руйнують війчасті епітеліальні клітини, порушують рух війок, спричинюють їх дискінезію                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>S. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i><br><i>M. pneumoniae</i> | Під впливом бактерій виникає дестабілізація і руйнування базофільних та еозинофільних гранулоцитів, а також тучних клітин. Виділяється комплекс медіаторів запалення (гістамін, брадікінін, повільно реагуюча субстанція)                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Вірусно-бактеріальні асоціації                                       | Десквамація епітеліальних клітин. Активація іритативних рецепторів. Гіперреактивність бронхів. Дисрегуляція тону м'язів гладкої мускулатури: ↓ $\beta$ - і ↑ $\alpha$ -адренергічної активності. Активація медіаторів НАНХ-системи, в першу чергу субстанції Р (↓ активність ендопептидази — ензиму, що інгібує субстанцію Р); тахікінінів; нейропептидази; IgE-опосередкована дегрануляція тучних клітин, викид хемотаксичного фактора, гістамінів, лейкотрієнів, простагландинів |



Загострення БА може бути обумовлене:

- а) порушенням режиму проведення базисної терапії;
- б) агресивним впливом провокуючих факторів (контакт з алергенами, психоемоційне та фізичне перевантаження, зміна кліматичних умов та ін.);
- в) інфікуванні вірусами або патогенними мікроорганізмами.

В перших двох ситуаціях призначення антибіотиків не показано. Навпаки, їх застосування може погіршити перебіг БА. Якщо загострення БА розпочалося з підвищення температури тіла, появи кашлю з виділенням більшої, ніж звичайно, кількості слизового мокротиння, розвитком симптомів інтоксикації, слід передбачити вірусне інфікування. В цей період, як правило, збільшується кількість нападів ядухи, що потребує підвищення частоти застосування  $\beta_2$ -агоністів. Під час аускультативної визначаються жорстке дихання з подовженим видихом та збільшена кількість переважно свистячих хрипів.

У цей період немає необхідності призначати антибактеріальні препарати. Протівірусні засоби також не будуть ефективними, оскільки більшість з них чинить профілактичну, а не лікувальну дію. Слід відзначити, що більшість протівірусних препаратів мають потужну алергогенну дію, тому навіть з метою профілактики їх недоцільно призначати хворим на БА. Хворим рекомендують підвищити дозу інгальційних глюкокортикостероїдів, підібрати адекватні дози бронходилатуючих препаратів, забезпечити активну мукорегуляторну терапію (зменшення можливої колонізації бактерій).

З метою профілактики активації патогенної флори респіраторного тракту доцільно призначати препарати, що мають місцеву протизапальну дію.

Якщо протягом 3 діб температура тіла не нормалізується, мокротиння залишається слизово-гнійним, скоригована базисна терапія не дає очікуваного ефекту, аускультативні ознаки бронхообструкції не регресують, слід думати про приєднання до вірусного інфікування бактеріального. В аналізі крові можуть бути лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. Однак нерідко показники аналізу крові залишаються «спокійними» і клітини запалення не реагують на бактеріальні процеси, що пояснюється скомпрометованим імунним статусом пацієнта.

Дискутабельним залишається питання щодо дослідження мокротиння у разі загострень ХОЗЛ та, зокрема, БА.

Бактеріоскопія мазків мокротиння, пофарбованих за Грамом, і мікробіологічне дослідження нерідко дають хибні результати у разі порушень правил збору мокротиння. Критеріями адекватності збору матеріалу і належності його до мокротиння з нижніх дихальних шляхів є наявність менше 10 епітеліальних клітин і більше 25 нейтрофільних гранулоцитів у полі зору. Наявність у мазках

макрофагів, що містяться тільки в легеневій тканині, також підтверджує належність матеріалу до мокротиння з нижніх дихальних шляхів. Фарбування за Грамом дозволяє ідентифікувати більшість основних мікроорганізмів, що грають етіологічну роль у разі загострень ХОЗЛ. Необхідно, однак, враховувати, що дані бактеріоскопії мазків мокротиння і результати її мікробіологічного дослідження часто не корелюють між собою. Культуральне дослідження мокротиння має низьку чутливість і патогени виділяють лише у 30–40% хворих. Крім того, ці дослідження не можуть вважатися досить специфічними, оскільки багато мікроорганізмів, що виділяються, свідчать лише про колонізацію слизової оболонки і не завжди виступають етіологічними чинниками загострення. Більш інформативним є мікробіологічне дослідження матеріалу, отриманого за допомогою спеціальної захищеної щіткової біопсії слизової оболонки бронхіального дерева. Труднощі інтерпретації результатів дослідження мокротиння збільшуються також через недостатню якість виготовлення препаратів, затримку у виготовленні препарату після збору мокротиння, що передують антибактеріальній терапії.

Якщо факт інфекційно-залежного загострення БА підтверджений, актуальним стає питання щодо призначення антибактеріальної терапії.

Перш ніж висвітлити цей аспект проблеми, необхідно пригадати, що на симпозиумі по БА, який проходив у 1971 р. в Копенгагені, відзначили, що серед причин розвитку астматичного стану, який призводить до летального наслідку, друге місце (після аерозольних симпатоміметиків) посідають лікарські препарати пеніцилін і ацетилсаліцилова кислота.

За даними В.П. Сильвестрова та співавторів [5], на різних етапах лікування хворих на БА необгрунтоване застосування антибіотиків відзначене у 199 (55,3%) із 366 пацієнтів. Останніми роками частота призначення антибактеріальних препаратів знизилась, їх застосовують більш виважено. І це позитивна тенденція, оскільки необгрунтована антибактеріальна терапія у хворих на БА здатна суттєво погіршити клінічну картину захворювання. Отже, що ж недоцільно і що доцільно призначати хворим на БА у разі підтвердження бактеріального загострення?

Вважаємо, що призначення пеніциліну, напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів I покоління хворим на БА не показано, оскільки існує високий ризик розвитку побічних ефектів, а у більшості хворих сформувалась резистентність ймовірних збудників загострення до препаратів цієї групи. Менш виражену, однак таку ж визначену алергізуючу потенцію у хворих на БА мають цефалоспорины II та III покоління, а також захищені амінопеніциліни. Крім того, перераховані групи лікарських речовин не впливають на атипову мікрофлору, яка, як було наведено раніше, нерідко обумовлює загострення інфекційного процесу.

Основні вимоги до призначуваних препаратів, з нашої точки зору, полягають у наступному:

- активність по відношенню до всього вірогідного спектра збудників (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*);
- відсутність «алергійної потенції» у хворих з «алергійною готовністю»;
- здатність утворювати високі концентрації в слизовій оболонці бронхів, паренхімі легень, крові;
- повільний час виведення, постантибіотичний ефект, низька кумулятивність, можливість проведення ступінчастої терапії;
- встановлена фармакокінетика по відношенню до теофіліну,  $\beta_2$ -агоністів, глюкокортикоїдів.

Серед макролідних препаратів, які доцільно застосовувати для лікування інфекційно-залежних загострень БА, особливе місце належить кларитроміцину (ФРОМІЛІДУ виробництва фірми KRKA, Словенія).

По-перше, по відношенню до найбільш частих патогенів, що зумовлюють загострення, він є більш активним до *C. pneumoniae*, однаково з іншими діє на *S. pneumoniae*. Разом з тим, встановлено ряд надзвичайно важливих для лікування хворих на БА ефектів кларитроміцину. У першу чергу, він зменшує скорочення гладких м'язів дихальних шляхів, тобто опосередковано забезпечує бронходилатаційний ефект [23]. Його застосування в експериментальних дослідженнях сприяло пригніченню секреції бокаловидних клітин та нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки бронхів після інгаляції інтерлейкіну-8 (ІЛ-8).

Кларитроміцин, на відміну від інших макролідів, значно зменшує профункцію ІЛ-8 клітинами ТНР-1, що стимульовані ліпополісахаридом [16]. Цей препарат здатен модифікувати утворення гострофазових запальних цитокінів.

Основні переваги кларитроміцину у разі його застосування у хворих з інфекційно-залежним загостренням БА:

- тривале застосування в низьких дозах зменшує гіперреактивність при БА [19];
- ослаблення скоротливості гладких м'язів дихальних шляхів, на відміну від  $\beta$ -лактамів [23];
- пригнічення секреції бокаловидних клітин та нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки бронхів після інгаляції ІЛ-8 [16];
- в експерименті встановлено 4-кратне підвищення рівня глюкокортикоїдів у сироватці крові в зв'язку з активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. 16-Членні макроліди такий ефект не виявляють [12];
- кларитроміцин потенційно потужніший, ніж еритроміцин, інгібітор цитохрому Р450; він на 20% підвищує концентрацію в крові еуфіліну і пролонгованих теофілінів [13].

Кларитроміцин інгібує окисний вибух, зменшує продукцію цитокінів, підвищує активність Т-кілерів, що важливо для лікування інфекцій, які спричинені вірусно-бактеріальними асоціаціями [22]. В останні роки з'явився ряд авторитетних

досліджень, результати яких підтверджують доцільність використання кларитроміцину при ХОБ та БА [10, 11, 15].

Так, за даним L.S. Nixon та співавторів, застосування кларитроміцину в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж приводило до статистично значущого підвищення показника ОФВ<sub>1</sub> з 1,12 до 1,34 л ( $p=0,003$ ). На цьому фоні у хворих суттєво зменшувались кількість кашльових епізодів та вираженість задишки. Загальна середня оцінка за шкалами ознак та симптомів знизилась з 11,12 до 5,40 [15].

Позитивні бронходилатаційні ефекти після прийому кларитроміцину встановили М.Н. Gotfried та співавтори, за даними, яких у хворих на БА на фоні прийому препарату збільшились ФЖЄЛ ( $p=0,038$ ) та ОФВ<sub>1</sub> ( $p=0,07$ ), зменшились нічні напади ( $p=0,05$ ), суттєво покращився ряд показників якості життя. Ні в одного з пацієнтів на фоні прийому кларитроміцину не виникла необхідність в підвищенні доз глюкокортикостероїдів [11].

Отже, при діагностованому інфекційно-залежному загостренні БА призначення кларитроміцину (Фроміліду) є цілком виправданим. Його застосування здатне забезпечити адекватну антимікробну дію по відношенню до найбільш вірогідних збудників загострення і потенціювати бронходилатаційні ефекти базисної терапії.

Відносно призначення антибіотиків, представників інших клінічних груп, то існують дані щодо їхньої антимікробної активності в даній клінічній ситуації, що ж до їхньої здатності посилювати бронходилатацію, то такі відомості відсутні.

Проблема, яку ми розглянули, потребує подальшого ґрунтовного вивчення з метою розроблення стандартизованої інструкції. Відсутність такої може призвести до ряду негативних тенденцій як в клінічному, так і в економічному аспекті.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. (1999) Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция. Рус. мед. журн., 6(17): 15–16.
2. Вишнякова Л.А. (1990) Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. Терапевт. арх., 11: 59–62.
3. Зайцева О.В., Левин И.Б., Лаврентьев С.В. и др. (1999) Частота встречаемости и особенности лечения бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с *Chlamydia pneumoniae*. Педиатрия, 1: 29–33.
4. Катиладзе Е.С., Иванова Л.А., Елисеева И.Я. и др. (1986) Значение различных респираторных вирусов в развитии хронических неспецифических бронхальных процессов. Вopr. вирусологии, 3: 310–314.
5. Сильвестров В.П., Бакулин М.П., Марциновский В.Ю. и др. (1985) О применении антибактериальных противовоспалительных средств у больных бронхиальной астмой. В кн.: Г. Б. Федосеев (ред.) Современные методы лечения и профилактики бронхиальной астмы. Ленинград, с. 117–121.
6. Солдатов Д.Т. (1997) Вирусинфицированная бронхиальная астма. В кн.: А. Г. Чучалин (ред.) Бронхиальная астма. т. 2, с. 83–87.
7. Anzueto A. (1998) Contemporary Diagnosis and Management of Bronchitis. 23 p.
8. Cooc P.J., Honeybourne D. (1995) Press Med., 24(5): 278–282.

9. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M. S., Mauch H., Lode H. (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 113(6): 1542-1548.
10. Garey K. W. et al. (2000), *Chest*.
11. Goffried M. H. et al. (1999), *J. Antimicrob. Chemother.*
12. Hori S., Sato J., Kawamura M. (1996) Macrolides increase endogenous glucocorticoid levels. In: Abstracts of the 36th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, abstr. 83.
13. Jacobs R.F., Schutre G.E., Young R. A. et al. (1997) Antimicrobial agents. Principles and Practice of pediatric Infections Disease. In: S.S. Long, L.K. Pickering, C.G. Prober (Eds.), New York, p. 1604-1662.
14. Kraft M., Cassell G., Aerni M. et al. (1997) *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in the pathogenesis of chronic asthma. In: Abstracts of the Annual Congress European Respiratory Society 1997, Berlin, p. 292.
15. Nixon L. S. et al. (1998) American Lung Association. ATC International Conference.
16. Labro M.T., Amit N., Babin-Chevaye C. et al. (1986) Synergy between RU 28965 (roxithromycin) and human neutrophils for bacterial activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 30: 137-142.
17. Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. (1997) The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest*, 112-121.
18. Miravilles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Galego M. (1999) Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*, 116: 40-46.
19. Miyatake H., Taki F., Tanguchi H. et al. (1991) Erythromycin reduced the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, 99: 670-673.
20. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B., Bayindir U., Gelikel T., Korten V., Colpan N. (1999) Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160: 349-353.
21. Seemungal T., Donaldson G. C., Breuer J., Jhonston I. S., Jeffries D. J., Wedzicha J. A. (1998) Rhinoviruses are associated with exacerbations of COPD. *Eur. Resp. J.*, 12(Suppl.): 298.
22. Takeda H., Miura H., Kawahira M. et al. (1998) Long-term administration on study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis. *Kansenshogaku Zasshi*, 63: 71-78.
23. Tamaoki J., Takcyra K., Tagaya E. et al. (1995) Effect of clarithromycin on sputum production and its reological properties in chronic respiratory tract infection. *Antimicrob. Agent Chemoter.*, 39: 1688-1690.