

ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХОЗЛ

В.А. Юхимец, Е.И. Бялик, В.Я. Клягин

Институт фтизиатрии и пульмонологии, Киев

Резюме. В работе рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению инфекционного обострения у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, инфекционное обострение, диагностика, лечение, антибактериальная терапия.

ИНФЕКЦІЙНЕ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

В.О. Юхимець, О.Й. Бялик, В.Я. Клягін

Резюме. У роботі розглянуті сучасні підходи до діагностики та лікування інфекційного загострення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, інфекційне загострення, діагностика, лікування, антибактеріальна терапія.

ACUTE INFECTIOUS EXACERBATION OF COPD

V.A. Yukhymets, E.I. Byalyk, V.Y. Klyahin

Summary. Modern approaches to diagnostics and treatment of patients with acute infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease are viewed in article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute infectious exacerbation, treatment, antibacterial therapy.

Адрес для переписки:

Бялик Елена Иосифовна

03680, Киев, ул. Н. Амосова, 10

Институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — представляет собой болезненное состояние, характеризующееся ограничением воздушного потока дыхательных путей, которое не является полностью обратимым. Ограничение воздушного потока, как правило, прогрессирует и связано с необычным воспалительного характера ответом легких на вредные частички или газы [1].

ХОЗЛ занимает одно из лидирующих мест среди всех причин смерти в промышленно развитых странах. В России по официальным статистическим данным насчитывается около 1 млн пациентов с ХОЗЛ, по расчетным — более 11 млн [2]. В США болеет ХОЗЛ более 16 млн человек [3], а прямые затраты системы здравоохранения на их обследование и лечение ежегодно составляют около 18 млрд. долларов [4]. В Северной Америке ХОЗЛ занимает 4-е место среди всех причин летальности после заболеваний сердца, рака и инсульта и уровень этого показателя не имеет тенденции к снижению [5]. В Европе ХОЗЛ, бронхиальная астма и пневмония находятся на 3-м месте среди основных причин летальности [6]. По мере роста продолжительности жизни в развитых странах ожидается повышение распространенности ХОЗЛ, что в свою очередь так же приведет к увеличению прямых затрат здравоохранения на лечение пациентов с этим заболеванием.

Одной из наиболее частых причин обращения пациентов с ХОЗЛ за медицинской помощью является обострение этого заболевания. Рабочей группой специалистов по заболеваниям легких США и Европы обострение ХОЗЛ определяется как «относительно длительное (не меньше 24 час) ухудшение состояния больного, которое по своей тяжести выходит за рамки нормальной суточной

вариабельности симптомов, характеризуется острым началом и требует изменения схемы обычной терапии» [7].

Тяжесть обострения ХОЗЛ может значительно варьировать: от легкой, при которой достаточно терапии в домашних условиях, до тяжелой, требующей лечения в условиях стационара. Общая летальность вследствие обострения ХОЗЛ составляет около 5% [5].

В большинстве современных публикаций характеризуют обострение ХОЗЛ наличием (сочетанием) 3 клинических признаков: усиление одышки, гнойный характер мокроты и увеличение ее объема. Для оценки тяжести обострения ХОЗЛ чаще всего используют клиническую шкалу, разработанную N.R. Anthonisen и соавторами [8]. В соответствии с этой шкалой при обострении I типа (тяжелое обострение ХОЗЛ) должны присутствовать все 3 вышеуказанных основных признака, при обострении II типа (обострение средней степени тяжести) — 2 таких признака, при обострении III типа (легкое обострение) — 1 из основных признаков и по крайней мере 1 из следующих дополнительных признаков:

- перенесенное в течение предшествующих 5 дней острое респираторное заболевание;
- наличие лихорадки без другой явной причины;
- усиление стридорозного дыхания или кашля;
- повышение исходной частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20%.

На сегодняшний день определены основные причины обострения ХОЗЛ [2, 4, 9]:

- воздействие экзогенных повреждающих факторов;
- неадекватная базисная терапия;
- инфекция трахеобронхиального дерева;

- пневмония;
- неадекватная физическая нагрузка;
- сердечная недостаточность, аритмия;
- легочная эмболия;
- спонтанный пневмоторакс;
- неконтролируемая кислородотерапия;
- использование лекарственных средств (седативных, диуретиков);
- хирургическая операция;
- метаболические нарушения (диабет, электролитный дисбаланс, нарушения питания);
- аспирация.

Роль инфекционных агентов в возникновении и поддержании воспалительного процесса у больных ХОЗЛ вызывает все больший интерес и неоднозначно трактуется клиницистами, микробиологами и патоморфологами [10]. Синдром бронхиальной обструкции у таких больных может протекать как по типу обратимой (преходящей), так и необратимой (склеротической) обструкции бронхов. При этом, выраженность воспаления и склерозирующих процессов в бронхах тесно коррелируется со степенью инфицированности различными патогенами: бактериями (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), вирусами (род *Picornaviruses*, вирус гриппа А, аденовирус, рино-синцитиальный вирус) [11, 12] и реже грибами [13–16].

В связи с этим обоснованно выделяют, так называемое, инфекционное обострение ХОЗЛ, требующее соответствующего диагностического и терапевтического подхода. Инфекционное обострение ХОЗЛ может быть определено как эпизод респираторной декомпенсации, несвязанный с объективно документированными другими причинами и прежде всего с пневмонией.

На сегодняшний день в мире проведено большое число исследований, посвященных изучению возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ, результаты которых, не дают однозначного ответа о ведущих возбудителях [11, 12, 17]. Но все же, можно проследить некоторую общую тенденцию взглядов на данный вопрос. Подавляющее большинство авторов выделяют 3 наиболее частых бактериальных возбудителя обострения ХОЗЛ — *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [18]. При этом нередко — от 20 до 40% случаев — инфекционное обострение обусловлено вирусной либо смешанной вирусно-бактериальной этиологией [11, 17, 19, 20].

Реже причиной инфекционного обострения могут быть другие пиогенные бактерии: стрептококки, стафилококки, грамотрицательные микроорганизмы, а также атипичные микроорганизмы — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [21]. Между тем, заслуживает внимания следующая тенденция, выявленная при исследовании 1560 больных в 1983–1989 г. [22] и 7697 пациентов в 1990–1996 г. — было отмечено значительное уменьшение удельного веса пневмококка и преобладание грамотрицательной флоры у больных

с обострением ХОЗЛ [22]. За последний период у трети больных в бронхиальном секрете определяли *H. influenzae*. Нередко выделялись условно патогенные микроорганизмы, в том числе и *H. parainfluenzae*, которая является одним из представителей нормальной микрофлоры ротоглотки. Однако, ее патогенное значение подтверждалось наличием возбудителя в большом количестве у больных с клинической симптоматикой, лейкоцитозом и наличием в мокроте различных цитокинов. *M. catarrhalis* по данным различных авторов [18, 23] выделяют примерно в 3,3–28,6% случаев обострения ХОЗЛ, преимущественно в зимнее время года. На долю же *S. pneumoniae* в последнее время приходится всего 10% случаев [22].

Другие исследователи выделяют 4 основных возбудителя обострения ХОЗЛ: *H. influenzae* (в 22% случаев), *P. aeruginosa* (в 15%), *S. pneumoniae* (в 10%) и *M. catarrhalis* (в 9%), а так же наряду с ними *Klebsiella spp.* и *E. coli* как в монокультуре, так и в комбинации [23].

Что касается таких возбудителей, как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, а также стрептококков и стафилококков, то их роль в обострениях ХОЗЛ менее значима, их выделяют значительно реже. Хотя есть результаты некоторых исследований, показавшие, что на ранних стадиях развития ХОЗЛ при имеющейся в большей степени обратимой бронхиальной обструкции основным инфекционным агентом являются внутриклеточные возбудители (*M. pneumoniae*), наряду с грибами, создающие фон для ослабления иммунитета и последующей колонизации грамотрицательной флорой и поддержания хронического воспаления стенок бронхов, ведущего к формированию необратимой бронхиальной обструкции [24]. Другие авторы [25] выявили *C. pneumoniae* у 22% больных с обострением ХОЗЛ, причем в большинстве случаев данный возбудитель был расценен как единственная причина инфекции и только в единичных случаях наряду с ним выделяли такие патогены как *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*.

Все вышеперечисленные возбудители наиболее часто обнаруживают у больных с обострением ХОЗЛ легкой и средней степени тяжести, при сохранении еще частичной обратимости бронхиальной обструкции.

При тяжелом обострении ХОЗЛ у больных со сформировавшейся необратимой бронхиальной обструкцией, а так же у больных особых категорий (лица, проживающие в домах престарелых с медицинским уходом; больные, недавно получавшие антибиотики или госпитализированные в отделение интенсивной терапии) в подавляющем большинстве случаев выделяют грамотрицательную флору (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) и *S. aureus* [4, 18].

Имеются несколько противоречивые данные о взаимосвязи тяжести обострения и спектра выделенной микрофлоры. Так, в одном из исследований были получены данные, показывающие пре-

обладание *P. aeruginosa* и *H. influenzae* у больных с обострением ХОБ, у которых объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) был ниже 50% от должного. Авторы предлагают рассматривать такое снижение ОФВ₁ в качестве прогностического показателя и фактора высокого риска инфицирования *P. aeruginosa* и *H. influenzae* [23].

Ряд исследователей [26] указывает на то, что у 46,7% больных с обострением ХОЗЛ и значением ОФВ₁ более 50% от должного значения основным этиологическим фактором инфекционного обострения оказались *S. pneumoniae* и *S. aureus*. По мере ухудшения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ в пределах 35–50% от должного) удельный вес *S. pneumoniae* и *S. aureus* составлял 26,7%, а при ОФВ₁ меньше 35,0% от должного — 23,1%. Частота выделения из мокроты *H. influenzae* и *M. catarrhalis* была приблизительно одинаковой среди больных с различной выраженностью бронхиальной обструкции (23,3; 33,3 и 13,5%, соответственно). В то же время с увеличением тяжести обострения, по данным ОФВ₁, возрастала этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) — 30,5; 40,0 и 63,5%, соответственно. Частота выделения из бронхиального секрета *Pseudomonas spp.* возрастала до 27% у больных с тяжелым обострением ХОЗЛ, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [27].

Приведенные данные позволяют полагать, что флора, высеваемая на ранних стадиях ХОЗЛ, постепенно создает условия для ослабления иммунитета. Это благоприятствует колонизации грамотрицательными возбудителями и поддерживает хроническое воспаление стенок бронхов, что ведет к дальнейшему формированию необратимой бронхиальной обструкции.

В последнее время все большее внимание привлекает роль вирусной инфекции в обострении ХОЗЛ. Бесспорно, что в возникновении и поддержании воспалительного процесса бронхиального дерева она занимает значимое место. Однако вопрос о преобладающей роли определенных вирусов в обострении ХОЗЛ остается спорным и неоднозначным. Так, по данным ряда авторов, ведущее место (примерно в 30% случаев) занимает риновирусная инфекция [11, 28, 29], реже встречаются вирусы гриппа А и В [11, 19, 30]. Другие же исследователи подчеркивают ведущее значение вирусов гриппа А (28%) [31, 32]. Кроме того, в обострении ХОЗЛ могут участвовать рино-синцитиальный вирус, вирусы герпеса и аденовирусы [33, 34]. Такая вариабельность данных, по всей видимости, объясняется тем, что в определенное время года возникают пики заболеваемости различными вирусными инфекциями.

Вирусы так же влияют и на иммунный статус макроорганизма, оказывая, в частности, повреждающее действие на различные звенья системы местной защиты легких, а именно на клеточное и гуморальное звено иммунитета, и на мукоцили-

арный клиренс, что способствует колонизации бактерий на слизистой и развитию бронхолегочной бактериальной инфекции [18, 32].

Диагностика инфекционного обострения ХОЗЛ базируется на результатах анализа:

- динамики клинических признаков (усиление кашля и одышки, увеличение количества и изменение характера мокроты, повышение температуры тела, обострение сопутствующей патологии и др.);
- функциональных исследований: ухудшение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и др.);
- лабораторных исследований (выявление лейкоцитарного и палочкоядерного сдвига влево, ускорения СОЭ и др.);
- цитологического исследования мокроты;
- бактериологического исследования мокроты;
- вирусологических исследований.

В лечении больных с инфекционным обострением ХОЗЛ помимо бронхолитической и противовоспалительной терапии все большее значение придают рациональной антибактериальной и противовирусной терапии.

Целью антибактериальной терапии при обострениях ХОЗЛ является эрадикация инфекционного агента, этиологически ассоциированного с обострением заболевания.

В клинической практике на сегодняшний день отдают предпочтение эмпирическому выбору антибиотикотерапии, поэтому необходимо четко ориентироваться в выборе конкретного препарата. Следует учитывать признаки, характеризующие клиническую ситуацию и позволяющие дифференцировать различные степени обострения ХОЗЛ.

С целью назначения наиболее оптимальной антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ была предложена следующая классификация [35], выделяющая 4 группы пациентов с клинической симптоматикой бронхита:

- I — исходно здоровые пациенты с поствирусным трахеобронхитом.
- II — простой хронический бронхит (ХБ).
- III — ХБ с признаками бронхиальной обструкции и/или простой ХБ у пожилых с сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечная недостаточность).
- IV — хроническая бронхиальная инфекция (бронхиальный сепсис): ежедневное выделение гнойной мокроты (как правило, у таких больных при компьютерной томографии легких выявляют бронхоэктазы).

Для этих групп пациентов рекомендуют следующее лечение:

Больным I группы с острым бронхитом, обычно вирусной этиологии, антибиотики не показаны [18].

II группа пациентов характеризуется незначительным или умеренным нарушением функции внешнего дыхания (ОФВ₁ больше 50% от должно-

го) с числом обострений менее 4 в год. В этой группе больных рекомендуют проводить лечение, как правило, бета-лактамами антибиотиками с учетом наиболее часто встречаемых у них патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*). Важно отметить, что около 30% штаммов *H. influenzae* и почти 90% *M. catarrhalis* продуцируют бета-лактамазу и являются, таким образом, резистентными к ампициллину. В этих случаях могут быть эффективными амоксициллин/клавулановая кислота, а также цефалоспорины II поколения [9, 18].

У больных III группы более выраженные нарушения функции дыхания (ОФВ₁ менее 50% от должного), часто имеется сопутствующая патология (сахарный диабет, сердечная недостаточность, почечная недостаточность и др.), многие из них пожилого возраста, с частотой обострений 4 раза и больше в год. Инфекционные агенты обострения те же, что и у лиц II группы. Из антибиотиков показаны: амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II–III поколений, фторхинолоны и макролиды (азитромицин, кларитромицин) [18].

У больных IV группы отмечают частые обострения и склонность к прогрессирующему течению заболевания. У большинства выявляют бронхоэктазы. Наряду с перечисленными выше патогенами у них выделяются *Enterobacteriaceae* или *Pseudomonas spp.* В лечении таких больных отдается предпочтение фторхинолонам с антисинегнойной активностью.

О рациональности такого подхода свидетельствуют результаты лечения [36] 30 пациентов (23 мужчины и 7 женщин) в возрасте 47–72 года (в среднем — 61,4±6,5 года) с диагнозом ХОЗЛ III стадии (ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70% и ОФВ₁ равный или больший 30%, но меньший 50% от должных значений [1]) и наличием инфекционного обострения I типа [8]. Среди обследованных 86,7% имели стаж табакокурения, в среднем 15,9±6,2 года. Средняя длительность ХОЗЛ составляла 10,7±3,8 года, последнего инфекционного обострения — 4,8±2,5 дня. У 33,3% пациентов инфекционное обострение ХОЗЛ возникло в 3-й раз на протяжении года, у 84,3% — в 4-й, у остальных — в 5-й.

Обследование и лечение больных проводили в амбулаторных условиях. Длительность антибактериальной терапии составляла 7–10 дней — применяли перорально ципрофлоксацин (Ципринол, КРКА, Словения) в дозе 500 мг 2 раза в день независимо от приема еды. Всем больным также назначали салметерол в дозе 25 мкг 2 раза в сутки, бекламетазона дипропионат — 500 мкг 3 раза в сутки и карбоцистеин 750 мг 3 раза в сутки.

В начале лечения в мокроте 30 больных ХОЗЛ выделили 38 штаммов микроорганизмов: *H. influenzae* — в 52,6% случаев, *E. coli* — в 15,8%, *K. pneumoniae* — в 10,5%, *Enterobacter spp.* — в 7,9%, *S. pneumoniae* — в 7,9% и *P. aeruginosa* — в 5,3%. После окончания лечения у 60% больных достигли эрадикации возбудителя инфекционного обострения.

Анализ динамики данных клинических, функциональных и лабораторных исследований свидетельствовал о достижении клинического выздоровления (фазы ремиссии) у 60% и клинического улучшения (фазы неполной ремиссии) у 30%. У 10% больных с резистентными к ципрофлоксацину возбудителями проведенное лечение было неэффективным — на 4–5-й день лечения осталась гнойная мокрота и субфебрильной температура тела, не изменились значения показателей ФВД и результаты лабораторного исследования крови. Двум пациентам, у которых этиопатогенами инфекционного обострения были *S. pneumoniae* та *Enterobacter spp.*, антибактериальную терапию продолжили с парентеральным введением цефтриаксона, одному (этиопатогеном инфекционного обострения была *P. aeruginosa*) — сочетанием цефтазидима с амикацином. Отмечена хорошая переносимость больными ципрофлоксацина. Только у 16,7% лиц незначительно повысилась активность трансаминаз в крови и у 10% возникла тошнота, которые не требовали досрочной отмены препарата.

Во второе исследование было включено 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин) в возрасте 45–73 года (средний возраст — 63,8±5,6 года) [37]. У всех больных диагностировали инфекционное обострение ХОЗЛ I типа по N.R. Anthonisen et al. [8]. Среди обследованных 88% были курильщики со средним стажем 12,3±4,7 года. Средняя длительность ХОЗЛ составляла 8,7±5,4 года, средняя длительность данного обострения — 5,3±2,9 дня. У 24% пациентов данное обострение было 3-м на протяжении года, у 30 — 4-м, у остальных — 5-м.

Обследование и лечение проводили в амбулаторных условиях. Длительность антибактериальной терапии составляла 5 дней — использовали пероральный прием моксифлоксацина (авелокс, Байер, Германия) в дозе 400 мг 1 раз в сутки независимо от приема еды. Всем больным также назначали ипратропиума бромид и сальбутамол (комбивент, Берингер Ингельхайм, Германия) — по 2 вдоха 3–4 раза в день, амброксола гидрохлорид (Лазолван, Берингер Ингельхайм, Германия) — в дозе 30 мг 3 раза в день и 72% больных — бекламетазона дипропионат (Беклазон, Галена, Чехия) по 500 мкг 2–3 раза в день.

У 80% больных наступило клиническое выздоровление и у 20% — клиническое улучшение. Определена также хорошая переносимость больными данного антибиотика. Только у 12% лиц незначительно повысилась активность трансаминаз в крови и у 8% возникла тошнота, которые не требовали досрочной отмены препарата.

При обострении ХОЗЛ антибиотики могут назначаться перорально, так как большинство современных препаратов характеризуются хорошей абсорбцией и могут накапливаться в тканях в высоких концентрациях. При тяжелом обострении заболевания антибиотики должны назначаться внутривенно, а после улучшения состояния боль-

ного возможен переход на пероральный прием препаратов — «ступенчатая» терапия [9].

По вопросу длительности антибиотикотерапии имеющихся данных слишком мало, чтобы сделать вывод об оптимальной продолжительности курса лечения антибиотиками. Как в плацебо-контролируемых испытаниях, так и при прямом сравнении различных антибиотиков продолжительность лечения варьировала от 5 до 14 дней [38].

Следует отметить, что инфекционное обострение ХОЗЛ, вызванное бактериальной флорой, развиваются у 50–60% больных. Именно у этих пациентов следует ожидать пользы от назначения антибиотиков, в других же ситуациях, в том числе и при вирусных инфекциях, применение антибиотиков считается мало целесообразным. С другой стороны известно, что респираторная вирусная инфекция нарушает различные звенья местной защиты легких, способствуя тем самым усиленной бактериальной колонизации слизистых, и повышая при этом риск бактериальных инфекций. Это наводит на мысль о целесообразности назначения антибиотиков при обострении ХОЗЛ на фоне вирусной инфекции. Однако в настоящее время не доказано преимущество назначения таким больным антибиотиков для предупреждения бактериальных инфекций [18].

Что же касается медикаментозной терапии вирусного обострения ХОЗЛ, то на сегодняшний день однозначных данных в отношении эффективности применения определенных противовирусных препаратов нет.

В последние годы все большее внимание уделяют методам профилактики инфекционного обострения ХОЗЛ. С этой целью используют противогриппозные и противопневмококковые вакцины. Обоснованием для применения противогриппозных вакцин у больных ХОЗЛ послужили данные о том, что частота и выраженность обострения ХОЗЛ, потребность в госпитализации и смертность больных выше в периоды эпидемических вспышек гриппа. На сегодняшний день рекомендуют ежегодную вакцинацию против гриппа А и В, что позволяет снизить частоту и выраженность обострения ХОЗЛ. У людей старших возрастных групп эффективность вакцинации ниже, чем у более молодых. Однако, у привитых лиц частота тяжелого обострения ХОЗЛ и госпитализации, а так же смертность в период эпидемий гриппа снижаются почти на 50% [18].

Вопрос профилактики обострения ХОЗЛ является приоритетным в развитых странах, так как разработка адекватных и эффективных способов профилактики позволяет во многих случаях минимизировать частоту обострений и уменьшить их тяжесть, особенно у пожилых больных, лиц с различными нарушениями иммунитета, с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечная и почечная недостаточность и др.), что в свою очередь приведет к значительному сниже-

нию экономических затрат, снижению смертности от инфекционного обострения ХОЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». Київ, 102 с.
2. Чучалин А.Г. (ред.) (2004) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей. Литература, Москва, 874 с.
3. Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C. (2001) For the Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians — American Society of Internal Medicine. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 134: 595–599.
4. Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. (2001) Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.*, 134: 600–620.
5. American Thoracic Society (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 152: S77–S120.
6. A consensus statement of the European Respiratory Society (1995) Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Resp. J.*, 8: 1398–1420.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2003) <http://www.goldcopd.com>.
8. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 106: 196–204.
9. Авдеев С.Н. (1997) Консервативная терапия обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Рус. мед. журн.*, 5(17): 1–19.
10. Consentini R., Blasi F. (1996) New pathogenesis for respiratory infections. Current opinion in pulmonary medicine. 2(3): 174–180.
11. Rohde G., Wietzege A., Borg I. et al. (2003) Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization. *Thorax*, 58: 37–42.
12. Tan W.C., Xiang X., Qiu D. et al. (2003) Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbation of asthma or COPD. *Am. J. Med.*, 115(4): 272–277.
13. Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. (1999) Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцитоза, хламидиоза. *Педиатрия*, 1: 15–20.
14. Соболев А.В., Антонов В.Б., Митрофанов В.С. (1998) Кандидоз органов дыхания. Практические рекомендации для врачей. СПб., с. 23.
15. Чучалин А.Г. (1999) Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. *Пульмонология*, 2: 6–9.
16. Humbert M., Gunter Menz, Ying S. et al. (1999) The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunology today*, 20(11): 528–533.
17. Sohy C., Pilette C., Niederman M., Sibille Y. (2002) Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? *Eur. Respir. J.*, 19: 966–975.
18. Дворецкий Л.И. (2001) Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium Medicum*, 3(12): 1–12.

19. *Xue Q., Liu S., Yuan Y. et al.* (2002) A study on viral infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua*, 25(6): 341–343.
20. *Hogg C. James* (2001) Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164: S71–S75.
21. *Dorca J.* (1995) Acute bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 50(5): 366–371.
22. *Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G.* (1997) The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest*, 112: 21S.
23. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego 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.
24. *Киселева Н.М., Утешев Д.Б., Карабиненко А.А. и др.* (2001) Влияние инфекции нижних дыхательных путей на течение хронических obstructивных заболеваний легких у детей и взрослых. *Вестн. Рос. ун-та «Дружбы народов»*, Серия «Медицина», 2: 16–21.
25. *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.
26. *Eller J., Ede A., Schaberg T., Niedermann M.S., Mauch H., Lode H.* (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function *Chest*, 113(6): 1542–1548.
27. *Soler N., Torres A., Ewig S., Gonzalez J., Celis R., El-Ebiary M., Hernandez C., Rodrigues-Roisin R.* (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157: 1498–1505.
28. *Schaberg T., Gialdroni-Grassi G., Huchon G., Leophonte P., Manresa F., Woodhead M.* (1996) An analysis of decisions by European general practitioners to admit to hospital patients with lower respiratory tract infections. The European Study Group of Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) of the European Respiratory Society. *Thorax*, 51: 1017–1022.
29. *Ball P.* (1995) Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest*, 108: 43S–52S.
30. *Seemungal T., Donaldson G.C., Breuer J., Johnston I.S., Jeffries D.J., Wedzicha J.A.* (1998) Rinoviruses are associated with exacerbations of COPD. *Eur. Resp. J.*, 12(Suppl. 28): 298S.
31. *Goh S.K., Joban A., Cheong T.H., Wang Y.T.* (1999) A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 28: 476–78.
32. *Message S.D., Johnston S.L.* (2001) The immunology of virus infection in asthma. *Eur. Respir. J.*, 18: 1013–1025.
33. *Фещенко Ю.И., Перцева Т.А., Онищенко Т.С.* (2004) Обзор материалов XIV ежегодного конгресса европейского респираторного общества. *Укр. пульмон. журн.*, 4: 64–65.
34. *Kosciuch J., Chazan R.* (2003) The role of viruses in the pathogenesis of obstructive lung diseases. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 15(87): 292–295.
35. *Grossman R.F.* (1997) Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis *JAMA.*, 278: 901–904.
36. *Дзюблик О.Я., Мухін О.О., Клягін В.Я., Чечель Л.В.* (2004) Ефективність ципрофлоксацину при інфекційних загостреннях хронічних obstructивних захворювань легень. *Укр. хіміотерапевт. журн.*, 1–2: 11–14.
37. *Дзюблик О.Я., Горovenko Н.Г., Мухін О.О., Шлапа І.А., Дяченко В.В., Собко М.Г., Фастова О.О.* (2001) Ефективність моксифлоксацину при інфекційних загостреннях хронічного obstructивного бронхіту. *Укр. хіміотерапевт. журн.*, 3: 27–30.
38. *Boyer A.C., Davey P.G., Hudson S.A., Clark R.A., Lipworth B.J.* (1995) Evaluation of an antibiotic prescribing protocol for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease in a hospital respiratory unit. *J. Antimicrob. Chemother.*, 36: 403–409.