

ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ: ЯК І КОЛИ ПРИЗНАЧАТИ АНТИБІОТИКИ ПРИ ЗАГОСТРЕННЯХ

John W. Swisher
Chronic Bronchitis: How – and Whether – to Prescribe Antibiotics for
Acute Exacerbations
Consultant 1996; 1: 47–54

Приблизно один американець з чотирьох має хронічний бронхіт. Його характерні симптоми – надмірне виділення харкотиння і хронічний кашель – виникають внаслідок хронічної стимуляції слизової трахеобронхіального дерева інгаляційними подразниками, насамперед тютюновим димом. Часто буває важко виявити суттєве загострення інфекції, оскільки патогенні мікроорганізми колонізують дихальні шляхи, коли хвороба перебуває в стадії ремісії. Розгляньте можливість антибіотикотерапії в пацієнтів з такими органічними симптомами, як посилення кашлю і задишки, низький респіраторний резерв, а також характерні зміни кольору, об'єму та консистенції харкотиння; найімовірніше від цього матимуть користь особи зі збільшеним числом у забарвленому за Грамом мазку харкотиння домінуючого мікроорганізму. Ретельно зібраний анамнез, що свідчить про можливість небактеріальної причини загострення бронхіту, може вказувати на необхідність пошуку альтернативи антимікробній терапії.

Хронічний бронхіт трапляється будь-коли протягом року; ця патологія уражує до 25% американців. Вам необхідно з'ясувати, чи антибіотикотерапія потрібна для кожного пацієнта, у якого посилюється кашель, зросла задишка і змінилася кількість і характер харкотиння.

Роль антибіотиків у лікуванні загострення хронічного бронхіту є суперечливою. Прийняття рішення про застосування цих препаратів ускладнюється браком чітких критеріїв визначення тих загострень, які зумовлені бактеріальною інфекцією. Хронічна колонізація дихальних шляхів патогенними мікроорганізмами часто утруднює розпізнавання справжньої інфекції. Крім того, погіршення у багатьох осіб зумовлено небактеріальними мікроорганізмами або іншими неспецифічними запальними змінами в дихальних шляхах.

Рішення про застосування антибіотиків при загостренні повинно ґрунтуватися на уважному вивченні ознак і симптомів, пошуку потенційно зворотних небактеріальних причин і аналізі клітин запалення і мікроорганізмів, що містяться в харкотинні. У цій статті я розповім про те, як оцінювати клінічну ситуацію і визначати доцільність і спосіб добору і застосування антибіотиків і додаткових методів лікування.

Проблема і її причини

Хронічний бронхіт, часту форму хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), визначають як продуктивний кашель, що утримується як мінімум 3 місяці принаймні за два послідовні роки. Це визначення намагається розрізнити хронічний бронхіт та інші причини хронічного ураження дихальних шляхів, такі як астма чи емфізема, і виключити хронічний продуктивний кашель внаслідок інших респіраторних захворювань, таких як бронхоектазії і туберкульоз.

Основні клінічні ознаки хронічного бронхіту, зокрема надмірне утворення слизу і хронічний кашель – є наслідком хронічної стимуляції трахеобронхіальної слизової інгаляційними іритантами, насамперед тютюновим димом. Накопичений слиз і послаблення імунних захисних механізмів створюють чудове середовище для колонізації бактеріями стерильних у нормі дихальних шляхів, збільшуючи ризик серйозної респіраторної інфекції (див. вставку).

Ворог дихальних шляхів №1. Найчастішою причиною хронічного подразнення дихальних шляхів і запалення є куріння цигарок. Воно підвищує ризик виникнення хронічної обструкції дихальних шляхів у 50 разів.

Окрім подразнення слизової дихальних шляхів і порушення механізму мукоциліарного транспорту, куріння тютюну пошкоджує імунний захист легень. Це стається через пригнічення хемотаксису нейтрофілів, зниження рівня імуноглобулінів, зменшення природної активності лімфоцитів-кілерів і здатності макрофагів до фіксації, а також зниження імунорегуляторної активності Т-лімфоцитів.

Інші (крім куріння) фактори. Той факт, що до 10% пацієнтів з хронічним кашлем і виділенням харкотиння не курять свідчить, що й інші стимули-іританти чи генетичні фактори можуть мати важливе значення. Деякі з них варті уваги.

Повторні респіраторні інфекції або хронічний бронхіт можуть бути проявами дефекту опірності організму або синдрому імунодефіциту. Дефіцит імуноглобулінів, зокрема IgA або окремих підкласів IgG, і патологічна функція гранулоцитів можуть призводити до повторних інфекцій. Дефіцит IgG також може бути наслідком тривалого лікування астми чи хронічного обструктивного захворювання легень малими дозами кортикостероїдів.

Також треба брати до уваги можливість муковісцидозу та інших розладів функції епітеліальних клітин дихальних шляхів (наприклад, бронхоектази, первинна циліарна дискінезія). Вони також пов'язані із погіршеним кліренсом слизу і хронічними інфекціями дихальних шляхів.

Бактерії. Надмірне накопичення слизу у верхніх дихальних шляхах пацієнтів з хронічним бронхітом створює чудове середовище для розмноження мікроорганізмів. Наявність цих мікробів у секреті дихальних шляхів, однак, не обов'язково свідчить про активну інфекцію. Патогенні штами бактерій можна виділити аж у 82% таких осіб. Рутинний аналіз їхнього харкотиння, як звичайно, виявляє неінкапсульовані *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Moraxella catarrhalis*. Інші бактерії, наприклад, грам-негативні палички і анаеробні мікроорганізми, виявляють тільки у 5–10% пацієнтів з хронічним бронхітом.

Діагностика загострення: інфекційне чи ні?

Часто буває важко визначити клінічно суттєве інфекційне загострення хронічного бронхіту, оскільки патогенні мікроорганізми колонізують дихальні шляхи, коли хвороба ще в стані ремісії. Бактеріальні загострення мають певні клінічні ознаки; і все таки при встановленні діагнозу ви не можете покластися лише на ці ознаки.

Анамнез. Хоча немає анамнестичних вказівок на бактеріальну інфекцію, беріть до уваги анамнестичні дані про контакт з інгаляційними іритантами або вірусами.

Ознаки і симптоми. Об'єктивні ознаки погіршення бронхіту не завжди очевидні. Про загострення можуть свідчити незначні прояви, такі як втомлюваність або відчуття стискання в грудях. Посилення кашлю і задишки є надійнішими ознаками. Пацієнти часто повідомляють про зміну об'єму, кольору або консистенції харкотиння. Дуже мало осіб скаржаться на гарячку або озноб, а кровохаркання є нетиповим.

Дослідження харкотиння. Аналіз харкотиння може бути корисним для пацієнтів із загостренням, яке не реагує на емпіричну антибіотикотерапію. Однак рутинне забарвлення мазка харкотиння за ґрамом і його посів рідко допомагають визначити початкову терапію. Встановлення домінуючого патогенного чинника за мазком, який забарвлено за ґрамом, може бути корисним у добірї ефективнішого антибіотику важко хворим пацієнтам або особам, які не зазнали поліпшення стану після початку свого лікування.

Адекватність взірця харкотиння можна швидко оцінити при дослідженні вологого мазка. Наявність більше, ніж 10 сквамозних епітеліальних клітин при мікроскопії в малому збільшенні свідчить про орофарингеальне забруднення.

Після підтвердження адекватності взірця його скеровують у лабораторію для кількісного аналізу. Упевніться, що це зроблено швидко, оскільки зберігання взірця при кімнатній температурі зумовлює руйнування клітин запалення, і надмірний ріст випадкової флори не свідчить про бактерії, які викликали загострення.

Коли забарвлення за ґрамом виявляє багато лейкоцитів, але обмаль мікроорганізмів, слід запідозрити інфікування атипovими мікроорганізмами. Збільшення кількості еозинофілів повинно насторожити щодо можливості супутньої, неадекватно лікованої астми. Сумнівні результати аналізу харкотиння і відсутність чіткої рентгенологічної патології у пацієнта з бронхітом, який має відповідні симптоми, погіршення респіраторної симптоматики і зміну характеру харкотиння треба лікувати, як загострення.

Бактеріальні інфекції. Немає чіткої кореляції між появою гнійного харкотиння і переважанню мікроорганізмів, які, як звичайно, колонізують верхні дихальні шляхи при хронічному бронхіті. Однак при загостренні в харкотинні суттєво зростає кількість *H. influenzae*, *Strep. Pneumoniae* і *Mor. catarrhalis*.

Під час загострення хронічного бронхіту можна оцінити реакцію гуморального імунітету на бактерії, які колонізують харкотиння. Під час епізодів гострого трахеобронхіту підвищуються рівні антитіл до протеїнів мембрани неінкапсульованих *H. influenzae*, які ізолювано в того самого пацієнта.

Важливість бактеріальної інфекції в загостренні бронхіту підкріплюється спостереженням, що пацієнти з хронічним бронхітом, яких перорально імунізували проти *H. influenzae*, мають значно меншу частоту загострень порівняно з пацієнтами, які були імунізовані плацебо. Проте подібних даних немає щодо пневмококової вакцини.

Вірусні інфекції. Віруси зумовлюють значну кількість загострень. Найпоширенішими є збудники грипу, парагрипу і респіраторні синцитіальні віруси, рино- коронавіруси.

Клінічні прояви респіраторної вірусної інфекції важко відрізнити від бактеріальної інфекції. Обидві можуть зумовлювати типовий кашель, задишку і зміну характеру харкотиння. Багато епізодів гострого бронхіту, при якому не вдається виділити збудника, можуть бути зумовлені вірусною інфекцією.

Титри антитіл до вірусних антигенів у гострій фазі і при одужанні можуть бути корисними для підтвердження вірусної етіології. Однак якщо ви вирішуєте, чи застосувати антибіотики, непрактично очікувати на отримання титрів реконвалесценції.

Інші збудники. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* і *Legionella pneumophila* є атипovими, негоспітальними респіраторними патогенними мікроорганізмами, які можуть зумовити загострення хронічного бронхіту. Вважають, що вони зумовлюють невелике число гострих трахеобронхітів, при яких не вдається

вісіяти збудника. Ці мікроорганізми не видно при забарвленні за грамом, і для посіву вони потребують спеціального середовища.

Роль антибіотиків

При загостреннях хронічного бронхіту часто призначають антибіотики, хоча й вважають, що до 50% випадків захворювання можуть мати небактеріальну причину. Як ми вже казали, загострення внаслідок бактеріальної інфекції не можна достовірно відрізнити, ґрунтуючись тільки на клінічних ознаках. Навіть наявність бактерії у харкотинні не є надійним свідченням причетності бактеріальної інфекції до виникнення загострення.

Суперечливі результати досліджень. Дослідження ефективності антибіотикотерапії щодо зменшення захворюваності дали суперечливі результати. У 60-х роках здійснено шість досліджень, у яких антибіотикотерапію призначали особам з легкими і середньої важкості загостреннями хронічного бронхіту. Тільки у двох дослідженнях засвідчено статистично суттєвий позитивний вплив.

У 1982 році Nicotra з колеґами порівняли тетрациклін з плацебо у пацієнтів, яких госпіталізували з загостреннями хронічного бронхіту. Вони не виявили різниці між обома групами щодо кількості патогенних мікроорганізмів у харкотинні, швидкості відходження харкотиння, даних ґазового аналізу артеріальної крові, результатів спірометрії і клінічної оцінки. Згодом Anthonisen і колеґи повідомили про швидке зменшення симптомів, якщо пацієнти із загостренням отримували не плацебо, а триметоприм-сульфаметоксазол, доксициклін або амоксицилін.

Лікувати чи не лікувати? Незважаючи на ці суперечливі повідомлення загальною тенденцією у такій ситуації є вживання антибіотиків. Я серйозно починаю думати про антибіотикотерапію в пацієнтів з хронічним бронхітом, у яких посилився кашель і задишка, є низький респіраторний резерв і наявні характерні зміни у кольорі, об'ємі і консистенції харкотиння. Лікування частіше буде ефективним у пацієнтів, які мають підвищену кількість домінуючого мікроорганізму в мазку харкотиння, забарвленому за грамом. Ретельна оцінка анамнезу, яка вказує на небактеріальну причину загострення бронхіту, може свідчити про необхідність альтернативної антибіотикотерапії.

Деякі пацієнти отримують антибіотики без жодної необхідності. Незважаючи на це, вартість і низький ризик виникнення побічних реакцій переважаються деяким зменшенням захворюваності, що дає змогу пацієнтам швидше повернутися до праці і запобігти серйознішим, небезпечним для життя респіраторним інфекціям.

Стратегія лікування. Пацієнтів з відповідними симптомами, посиленням задишки і зміною характеру харкотиння спочатку лікуйте антибіотиками, що впливають на *Strep. pneumoniae* і *H. influenzae*, на додаток до симптоматичних засобів, які полегшують обструкцію дихальних шляхів і відходження харкотиння. Якщо виділення харкотиння протягом 7 днів не зменшується, зробіть його мазок, забарвлений за грамом, а також посів.

Для перорального лікування загострень є широкий вибір антибактеріальних засобів (див. таблицю). Кілька недорогих антибіотиків є ефективними проти типових бактеріальних збудників, які є причиною загострень. Препаратами вибору є амоксицилін, триметоприм-сульфаметоксазол, доксициклін і еритромицин.

Коли результати мазка харкотиння за грамом вказують на *H. influenzae* або *Mor. catarrhalis*, то початкове лікування повинно діяти на мікроорганізми, які продукують бета-лактамазу. У такій ситуації повинен бути ефективним амоксицилін-клавуланат.

Таблиця.
Пероральна терапія при бактеріальному
загостренні хронічного бронхіту

Препарат	Дозування
Азитроміцин**	500 мг на день у 1-й день, потім 250 мг на день
Амоксицилін*	500 мг 4 рази на день
Амоксицилін-клавуланова кислота	125—250 мг 3 рази на день
Диритроміцин**	500 мг на день
Доксициклін*	100 мг 2 рази на день
Еритроміцин*	250 мг 4 рази на день або 500 мг 2 рази на день
Кларитроміцин**	250—500 мг 2 рази на день
Лоракарбеф	400 мг 2 рази на день
Триметоприм-сульфаметоксазол*	160/800 мг 2 рази на день
Цефаклор	250 мг 3 рази на день
Цефіксим	400 мг на день
Цефпрозил	500 мг 2 рази на день
Цефуоксиму аксетил	250 мг 2 рази на день

* недорогі препарати першого ряду

** забезпечують широкий спектр дії, впливають на атипові збудники

Численні пероральні цефалоспори (цефуоксиму аксетил, цефаклор, цефіксим, цефпрозил, лоракарбеф) і новіші макроліди (кларитроміцин, азитроміцин, диритроміцин) впливають на широкий спектр збудників. Останні препарати діють не тільки на типові бактеріальні збудники, які виявляються при хронічному бронхіті, а й на атипові мікроорганізми (*Mycoplasma* і *Chlamydia*). Ці новіші, дорожчі антибіотики не вважаються препаратами першого ряду при лікуванні неускладнених загострень хронічного бронхіту.

Звичайна стратегія полягає у здійсненні 7-10-денного курсу пероральної антибіотикотерапії. Коли стан пацієнта за цей період не поліпшиться, то це може свідчити про вплив інших факторів. Серед них треба брати до уваги невідповідність антибіотику наявному збуднику, резистентність до обраного препарату, наявність серйозніших інфекцій верхніх дихальних шляхів (наприклад, синусит або пневмонія), тривале запалення і реактивність дихальних шляхів та інфекції, зумовлені вірусами чи іншими атиповими збудниками.

Додаткові заходи

Деякі додаткові заходи можуть при загостренні бронхіту полегшити симптоматику і очистити верхні дихальні шляхи від надміру секрету.

Припинення куріння. Насамперед заохочуйте пацієнтів припинити куріння. Коли навіть пацієнт не кине курити, усе ж зменшення кількості викурених

цигарок буде корисним. Невпинні зусилля, щоб спонукати пацієнта кинути курити, повинні бути складовою довготривалого лікування.

Очищення від харкотиння. Накопичення і відходження секрету з дихальних шляхів може бути суттєвою проблемою. Особи з важкою обструктивною дисфункцією легень можуть мати ослаблений кашель. Поліпшене відходження інфікованого секрету може прискорити загальне клінічне поліпшення і запобігти подальшому погіршенню респіраторного статусу.

Постуральний дренаж. Різноманітні вправи, яких може навчити лікар-фізіотерапевт, можуть поліпшити відходження харкотиння при загостренні бронхіту. Ефективність цих методик підвищується, якщо застосувати для розширення дихальних шляхів бронходилататор в аерозолі і/або зволожене повітря для розрідження респіраторного секрету.

Відхаркуючі засоби. Для розрідження респіраторного секрету і поліпшення його відходження є декілька препаратів. Хоча муколітики можуть полегшити відходження і розрідити в'язкий секрет, однак вони призводять до подразнення слизової дихальних шляхів і тому можуть одночасно збільшити утворення харкотиння. Я призначаю ці препарати пацієнтам, які не здатні адекватно відкашлювати густе, в'язке харкотиння.

Засоби, які пригнічують кашльовий рефлекс. Оскільки кашель є ефективним механізмом для видалення надміру секрету дихальних шляхів, то супресори кашлю рідко показані (крім тих випадків, коли кашель настільки сильний, що порушує сон у хворого). Окрім того, седативні властивості деяких супресорів кашлю можуть бути небажаними у багатьох пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Інгаляційні бронходилататори. Інгаляційні бета-агоністи (альбутерол, метапротеренол) і антихолінергічні засоби (іпратропіум) корисні для стабільних пацієнтів з бронхітом, які мають обструкцію дихальних шляхів. Обидва типи ліків зумовлюють бронходилатацію подібного рівня і, схоже, починають діяти через однаковий проміжок часу, але іпратропіум має більшу тривалість дії. Іпратропіум вважають бронходилататором вибору для лікування обструкції дихальних шляхів у таких пацієнтів.

Рутинне застосування бета-агоністів пов'язане з тахіфілаксією і численними неприємними побічними ефектами, включно з болем голови, тремором і тахікардією. І все таки бета-агоністи залишаються корисними для пацієнтів, які не реагують адекватно на самий іпратропіум або не можуть його переносити.

Поєднання бета-агоністів і іпратропіуму не зумовлює більшої бронходилатації, ніж максимальні дози кожного з препаратів зокрема. Однак коли пацієнти не переносять високі дози якогось із препаратів, то режим їх поєднання в нижчих дозуваннях може забезпечити ефективнішу бронходилатацію з меншим числом побічних ефектів.

Обидва класи бронходилататорів доступні в формі аерозолів-небулайзерів і дозованих інгаляторів (ДІ). Небулайзери, як звичайно, не мають особливих переваг, якщо пацієнт правильно застосовує ДІ. Рутинне застосування спейсера, як звичайно, спрощує користування ДІ, поліпшує податливість хворих і полегшує надходження аерозолу в дихальні шляхи.

Протизапальні препарати. Лікування цим класом ліків доцільне в деяких осіб із загостренням хронічного бронхіту. Пероральна терапія кортикостероїдами поліпшує функцію легень у пацієнтів із стабільною хронічною обструкцією дихальних шляхів і під час загострень хронічного обструктивного захворювання. Зважаючи на несприятливий профіль побічних дій системних кортикостероїдів, доцільно засто-

ЗАХИСТ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І ЙОГО ПОРУШЕННЯ

Інтегральна система механічних, гуморальних і клітинних факторів захищає дихальні шляхи від бактерій та сторонніх речовин. Механічні бар'єри і рефлекси, такі як чхання, перешкоджають проникненню сторонніх речовин у верхні дихальні шляхи.

Секреторні імуноглобуліни (наприклад, IgA) протидіють фіксації мікробів на поверхні слизових, а лімфоїдні структури, розміщені в підслизовому шарі, міцно захоплюють організми, які переносяться з повітрям. Макрофаги фагоцитують і перетравлюють усі форми сторонніх речовин. Лімфоцити і нейтрофіли, наявні в шарі слизової, запускають механізми клітинного і гуморального реагування на антиген.

Війки слизової постійно змітають уламки і мікроби з дихальних шляхів у напрямку догори і назовні. Система пошкоджується в пацієнтів з хронічним бронхітом внаслідок вираженої секреції слизу, скупчення надмірної кількості клітин запалення і паралічу механізму мукоциліарного транспорту.

Хронічна запальна стимуляція зумовлює чіткі морфологічні зміни в дихальних шляхах. Проліферація і гіпертрофія субепітеліальних слизових залоз потовщує трахеобронхіальну стінку. Ці гіпертрофовані залози продукують велику кількість густого слизу, який вкриває поверхню слизової дихальних шляхів. Вміст глікопротеїнів і ліпідів цього слизу відрізняється від секрету нормальних респіраторних шляхів й утруднює його відходження.

Клітини в'язкого епітелію, які встелюють дихальні шляхи, поступово замінюються невіячастими метапластичними і бокаловидними клітинами. Ця втрата нормальних клітин ще більше порушує мукоциліарний кліренс слизового секрету. Бактерії загрузають у цьому густому слизу, де вони розмножуються і контактують з поверхнею епітелію. Бактерія може утворювати токсини, які безпосередньо пошкоджують клітини епітелію. *Haemophilus influenzae*, наприклад, містить ліпоолігосахарид поверхневої мембрани, який діє як ендотоксин, зумовлюючи пошкодження і запальні зміни клітин.

На додаток мононуклеари, головним чином Т-лімфоцити, інфільтрують слизовий і підслизовий шари дихальних шляхів. Також з'являється патологічна кількість нейтрофілів у просвіті дихальних ходів.

Медіатором появи клітин запалення є хімічні сигнали з осередків запалення в дихальних шляхах. Хімічні медіатори утворюються місцево в клітинах респіраторного епітелію та мікроорганізмами. Епітеліальні клітини бронхів при їх стимуляції еластазою нейтрофілів виділяють інтерлейкін-8.

Висловлено припущення про наявність майже замкнутого циклу, при якому нейтрофіли стимулюють епітеліальні клітини бронхів, які виділяють хімічні речовини, що надають ще більшу кількість нейтрофілів та інших клітин запалення. Нейтрофіли, макрофаги і Т-лімфоцити також можуть продовжувати тривалість цього циклу, виділяючи хімічні речовини, які приваблюють клітини запалення.

совувати інгаляційні препарати (наприклад, триамцинолон 2-4 вдихи кожні 6 годин; флунізолід 2-4 вдихи 2 рази на день; беклометазон 2-4 вдихи кожні 6 годин).

Нещодавно закінчилися численні клінічні дослідження ефективності інгаляційних протизапальних препаратів при хронічному бронхіті. Їх результати важко екстраполювати на загальну популяцію хворих з хронічним бронхітом, оскільки є частковий збіг між різними підгрупами пацієнтів з обструктивною дисфункцією дихальних шляхів. Ці дослідження дають підстави припустити, що після лікування інгаляційними кортикостероїдами у деяких пацієнтів, схоже, полегшується симптоматика і незначно поліпшується функція легень (за даними спірометрії). Втім жодне дослідження поки що не засвідчило ні зменшення реактивності бронхів, ні сповільнення прогресування обструктивної дисфункції. Інгаляційні кортикостероїди можуть бути корисними в окремих пацієнтів з хронічним бронхітом. Зокрема, в молодших віком осіб з алергією або астмою в анамнезі, вираженою реактивністю бронхів або значним ефектом від бронходилататорів і пацієнтів, які зазнають суттєвого поліпшення після спроби пероральної терапії кортикостероїдами. При застосуванні цих ліків треба оцінювати легеневу функцію перед лікуванням і після нього. Не виявлено жодної користі від застосування інгаляційних протизапальних препаратів (наприклад, недокромілу) у випадках стабільного хронічного бронхіту або при його загостренні.

Переклад *Володимира Семеніва*