

---

---

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК 616.36-036.12:577.15

## ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP3A4 И CYP2C9 СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

*В. И. Петров, Н. В. Рогова, В. И. Стаценко, Д. Н. Емельянов, А. С. Лозебная*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

В одномоментном открытом исследовании определена активность изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы биотрансформации лекарственных средств у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени — жителей Волгограда и Волгоградской области. Установлено, что наибольшее снижение активности изофермента CYP3A4 связано с хроническим вирусным гепатитом С (на 57 % от нормальных значений), в других группах также отмечено снижение активности изофермента: при первичном билиарном циррозе (на 43,5 %), алкогольном фиброзе печени (на 39 %) и жировом гепатозе (на 33 %). У всех пациентов с диффузными заболеваниями печени также отмечено снижение активности изофермента CYP2C9. В группе хронического вирусного гепатита С (на 48 % от нормальных значений), первичного билиарного цирроза (на 41,2 %), жирового гепатоза (на 23,4 %), алкогольного фиброза печени (на 20,5 %).

*Ключевые слова:* хронические диффузные заболевания печени, активность, изофермент CYP3A4, изофермент CYP2C9, индивидуализация фармакотерапии.

## STUDYING THE ACTIVITY OF CYP3A4 AND CYP2C9 ISOENZYMES OF BIOTRANSFORMATION SYSTEM OF MEDICINES IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE

*V. I. Petrov, N. V. Rogova, V. I. Statsenko, D. N. Emelyanov, A. S. Lozebnaya*

In a one-stage open research we defined the activity of isoenzymes CYP3A4 and CYP2C9 of system of biotransformation of medicines in patients with chronic diffuse liver diseases, residents of Volgograd and the Volgograd region. It is established that the greatest decrease in CYP3A4 activity is associated with chronic hepatitis C virus (by 57 % from normal values), in other groups a decrease in isoenzyme activity is noted as well: in primary biliary cirrhosis (by 43,5 %), alcoholic liver disease (by 39 %) and nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (by 33 %). In all patients with chronic diffuse liver diseases a decrease in CYP2C9 activity is noted as well. In the group of chronic hepatitis C virus (by 48 % from normal values), primary biliary cirrhosis (by 41,2 %), nonalcoholic fatty liver disease (fatty liver) (by 23,4 %), alcoholic liver disease (by 20,5 %).

*Key words:* chronic diffuse liver disease, activity, CYP3A4 isoenzyme, CYP2C9 isoenzyme, individualization of pharmacotherapy.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости и смертности вследствие хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [10]. В настоящее время проблема рациональной фармакотерапии диффузных заболеваний печени весьма велика, что связано, с одной стороны, с прогрессирующим ростом заболеваемости вирусными гепатитами В и С за последние 10—15 лет и их исходами в цирроз и рак печени [2], а с другой стороны, сложностью

в своевременной диагностике и отсутствии четких критериев показателей нарушения функции печени у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или алкогольной болезнью печени [7, 8]. Отсутствие четких и простых критериев для расчета доз лекарственных препаратов больным с различной степенью печеночно-клеточной недостаточности является причиной высокой частоты нежелательных лекарственных реакций в данной группе больных, кроме того [5, 3], данные пациенты как правило полу-

чают комбинированную терапию, включающую более трех препаратов, что также может привести к резкому росту нежелательных лекарственных реакций [1, 8]. Таким образом, оптимизация фармакотерапии диффузных заболеваний печени — важнейшая задача современной клинической фармакологии.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние хронического вирусного гепатита С, неалкогольной жировой болезни печени (жирового гепатоза), алкогольной болезни печени (алкогольный фиброз) и первичного билиарного цирроза печени на активность системы ферментной биотрансформации лекарственных средств (CYP3A4 и CYP2C9) и необходимость изменения режима дозирования лекарственных средств у данной группы пациентов для индивидуализации фармакотерапии.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 50 пациентов; средний возраст больных составлял (48,6 ± 9,85) лет; мужчин — 35 человек (60 %), женщин — 15 человек (40 %), стратифицированы по верифицированному диагнозу на 5 групп: 1-я группа — пациенты без патологии печени

(контрольная группа) — 10 человек. 2-я группа — пациенты с хроническим вирусным гепатитом С (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови и наличие в сыворотке крови анти-HCV) и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 3-я группа — пациенты с НАЖБП (жировой гепатоз печени) [на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови] и сопутствующей гипертонической болезнью — 10 человек. 4-я группа — пациенты с алкогольной болезнью печени (алкогольный фиброз) [на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови, стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, оценка по во-проснику AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 г этанола в сутки] — 10 человек. 5-я группа — пациенты с первичным билиарным циррозом печени (на основании эпидемиологических и клинических данных, определение показателей биохимии крови, стандартное УЗИ) — 10 человек.

В начале у всех пациентов в группах были взяты биохимические показатели крови (в контрольной группе биохимические показатели крови были в пределах нормы) (табл.).

### Биохимические показатели крови

| Результаты лабораторных исследований | Вирусный гепатит С | Алкогольная болезнь печени (алкогольный фиброз) | Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз) | Первичный билиарный цирроз печени |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Гемоглобин, г/л                      | 102,40 ± 7,72      | 118,20 ± 9,85                                   | 147,20 ± 8,21                                          | 124,80 ± 7,54                     |
| Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л    | 3,95 ± 0,54        | 4,33 ± 0,55                                     | 4,63 ± 0,68                                            | 3,96 ± 0,25                       |
| Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л      | 4,59 ± 1,18        | 6,76 ± 0,92                                     | 6,09 ± 0,46                                            | 6,79 ± 0,67                       |
| Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л     | 157,50 ± 30,26     | 201,80 ± 9,34                                   | 215,7 ± 25,5                                           | 172,8 ± 19,7                      |
| Билирубин общий, мкмоль/л            | 131,5 ± 29,8       | 173,3 ± 23,2                                    | 26,60 ± 6,01                                           | 276,7 ± 76,1                      |
| АЛТ, ед./л                           | 81,70 ± 16,49      | 74,5 ± 15,8                                     | 71,10 ± 7,48                                           | 105,70 ± 15,95                    |
| АСТ, ед./л                           | 70,90 ± 12,77      | 94,50 ± 17,75                                   | 64,60 ± 3,68                                           | 70,80 ± 14,44                     |
| ЩФ, ед./л                            | 381,50 ± 156,98    | 478,10 ± 103,89                                 | 302,50 ± 65,76                                         | 814,00 ± 89,99                    |
| Альбумин, г/л                        | 37,50 ± 12,14      | 33,30 ± 5,69                                    | 41,90 ± 4,72                                           | 36,3 ± 3,0                        |
| ПТИ, %                               | 73,3 ± 15,4        | 72,5 ± 7,8                                      | 97,4 ± 5,5                                             | 90,70 ± 8,98                      |
| Общий белок, г/л                     | 52,70 ± 8,02       | 59,20 ± 8,29                                    | 62,50 ± 3,86                                           | 67,40 ± 4,45                      |
| Общий холестерин, ммоль/л            | 3,95 ± 0,75        | 4,43 ± 0,92                                     | 5,660 ± 0,716                                          | 4,80 ± 0,68                       |
| Мочевина, ммоль/л                    | 5,41 ± 0,90        | 6,17 ± 0,96                                     | 6,02 ± 0,69                                            | 6,09 ± 0,57                       |
| Креатинин, мкмоль/л                  | 109,10 ± 9,24      | 105,60 ± 8,47                                   | 105,30 ± 7,81                                          | 101,80 ± 7,54                     |

Всем пациентам был проведен тест на наличие микроальбуминурии визуальными тест-полосками Микральный-Тест II. До взятия анализов на активность цитохромов всем пациентам за 48 часов (5 периодов T<sub>1/2</sub>) отменялась лекарственная терапия. Все группы пациентов были стандартизированы по водно-солевой нагрузке.

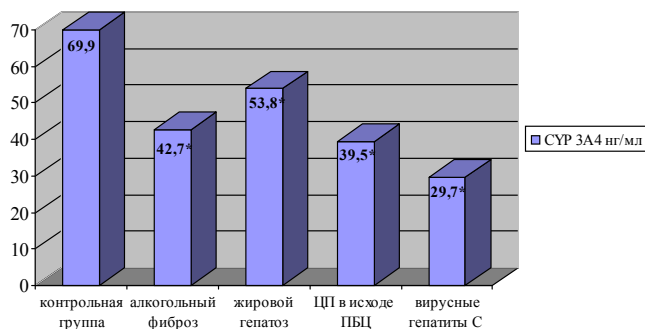
Всем пациентам активность системы цитохрома P-450 CYP3A4 оценивалась на основании MEGX-теста. За основу была взята методика, предложенная Кукесом В. Г. и соавт. (2004). Концентрацию MEGX определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием хроматографа Shimadzu HPLC-10Avr с диодно-матричным детектором SPD-M10A (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan), хрома-

тографической колонкой SupelcoSil LC-18, через 15 минут после в/в введения лидокаина в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Оценка функционального состояния изофермента CYP2C9 цитохрома P-450 проводилась при помощи методики количественного определения концентрации лозартана и его метаболита (EXP3174) с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (хроматографическая система Shimadzu LC-20) (Yasar U., 2002).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома P-450, изофермента

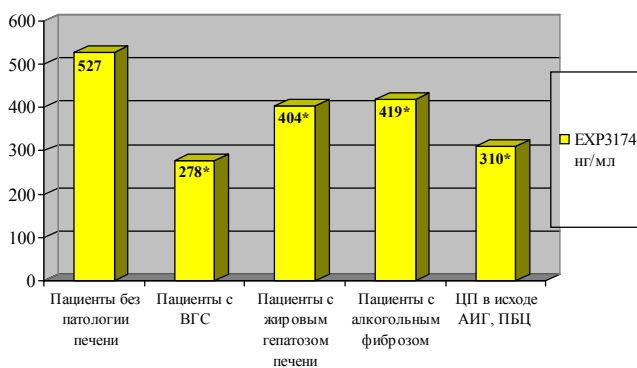
СУР3А4 находились в физиологических значениях и были равны (69,9 ± 9,369) нг/мл. В результате исследования было выявлено, что максимальное снижение активности цитохрома СУР3А4 на 57 %, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. В группах пациентов, страдающих циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза и алкогольным фиброзом печени, снижение активности составило соответственно 43,5 и 39 %. Наименьшее снижение активности цитохрома СУР3А4 наблюдалось в группе пациентов с жировым гепатозом печени и составило 33 % по сравнению с контрольной группой [6] (рис. 1).



\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Рис. 1. Активность изофермента СУР3А4

У пациентов без патологии печени показатели активности системы цитохрома Р-450 СУР2С9, рассчитанной по средней концентрации его метаболита ЕХР3174 в моче за 24 часа, составили (527,8 ± 85,15) нг/мл [4]. При проведении теста обнаружено, что максимальное снижение активности цитохрома СУР2С9 на 48 %, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось в группе пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (рис. 2).



\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Рис. 2. Активность изофермента СУР2С9

Снижение активности в группе пациентов с циррозом печени в исходе первичного билиарного цирроза составило 41,2 %, а в группах пациентов, страдающих жировым гепатозом печени и алкогольным фиброзом печени, снижение активности составило соответственно 23,4 и 20,5 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом можно констатировать выраженное снижение активности изофермента СУР3А4 и СУР2С9 у группы пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, пациентов с жировым гепатозом печени, алкогольным фиброзом печени и первичным билиарным циррозом, что говорит о необходимости индивидуального подбора дозировок лекарственных препаратов в данной группе больных, метаболизирующихся через систему изофермента СУР3А4 и СУР2С9.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Ю. Б., Кукеса В. Г., Лепихина В. К., Петрова В. И. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — С. 854—868.
2. Ивашкин В. Т. Оценка функционального состояния печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / 2-е изд., испр. и доп. — М.: М-Вести, 2005. — С. 66—84.
3. Калинина А. В., Хазанова А. И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей — М.: Миклош, 2007. — 600 с.
4. Петров В. И., Рогова Н. В., Ледяев Я. М., Сердюкова Д. М. // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 2 (34). — С. 14—18.
5. American gastroenterological association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 5. — P. 1705—1725.
6. Craig D., et al. // Drug Metab Dispos. — 2009. — Vol. 37 (10). — P. 2087—2094.
7. Day C. P. // Clin. Med. — 2006. — Vol. 6. — P. 19—25.
8. Jae S. Lee, R. Scott Obach, Michael B. Fisher. Drug Metabolising enzymes. Cytochrome P450 and other enzymes in drug discovery and development. — 2003. — P. 155, 173, 190.
9. Ryota Kikuchi., et al. // DMD. — 2010. — Vol. 38, № 11. — P. 1954—1961.
10. World Health Organization. Global status report on alcohol. — Geneva, 2004. — P. 1—94.

## Контактная информация

**Стаценко Владислав Игоревич** — ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: bazalt84@gmail.com

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ НАЗНАЧЕНИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Ю. В. Пономарева, О. В. Магницкая, А. С. Еременко,  
А. В. Заяц, А. В. Кушкинова, П. А. Крупнов*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии  
с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ*

Проведено региональное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование назначений антибактериальных препаратов при обострении хронической обструктивной болезни легких в пульмонологическом отделении стационара Волгограда. Анализ назначений выявил несоответствия с существующими международными рекомендациями.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия, фармакоэпидемиологическое исследование.

## PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ANTIBIOTIC PRESCRIPTIONS IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*U. V. Ponomareva, O. V. Magnitskaya, A. S. Eremenko,  
A. V. Zayats, A. V. Kushkinova, P. A. Krupnov*

The article presents results of regional retrospective pharmacoepidemiological study of prescribing antibiotics in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in hospitals of Volgograd. An analysis of therapy reveals deviations from the international guidelines currently in force.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, pharmacoepidemiological study, antibacterial therapy.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из важнейших причин нарушения здоровья и смертности по всему миру [2]. Годами многие люди болеют ХОБЛ, преждевременно умирая от нее или от ее осложнений [1, 8]. Для ХОБЛ характерны частые обострения, которые оказывают выраженное влияние на качество жизни пациентов, являются тяжелым социально-экономическим бременем и ухудшают прогноз больных ХОБЛ [4]. Наиболее частыми причинами обострений являются инфекция трахеобронхиального дерева и загрязнение воздуха [2].

Согласно рекомендациям международных согласительных документов по диагностике и лечению ХОБЛ, риск неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ коррелирует с определенными видами возбудителей [6, 7]. У больных с обострениями легкой степени тяжести чаще всего высеваются *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [5]. По мере увеличения степени тяжести ХОБЛ и наличия сопутствующих заболеваний (хроническая патология сердечно-сосудистой системы, иммунодефицитные состояния, заболевания печени и почек с нарушением функции, сахарный диабет, хронические очаги инфекции) у больных отмечаются более частые обострения, вызванные полирезистентными штаммами типичных возбудителей, а также возрастает этиологическая роль грамотрицательных бактерий кишечной группы. При тяжелом ограничении скорости воздушного потока, наличии недавней госпитализации или частого на-

значения антибиотиков (более 4 курсов в год) значимым этиологическим фактором может быть *P. aeruginosa*. Для последних двух групп пациентов существует риск неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ и необходимость назначения антибактериальной терапии с учетом потенциальных возбудителей [7].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе ретроспективного исследования оценить выбор эмпирической антибактериальной терапии обострения ХОБЛ, проанализировать спектр высеваемых возбудителей и уровень региональной резистентности патогенов к применяемым антибактериальным препаратам.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы карты стационарных больных с диагнозом обострения ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара Волгограда с 01.01.12 по 01.10.12 г. Оценку рациональности выбора антибактериальной терапии проводили в соответствии с критериями GOLD-2009.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За исследуемый нами период в отделении проводили лечение 110 пациентов с обострением ХОБЛ [96 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 17 до 84 лет,

средний возраст (59,1 ± 14,1) лет], из них 14,5 % (16/110) с легкой степенью тяжести, 38 % (42/110) — со среднетяжелым обострением, 40,9 % (45/110) — с тяжелым и 6,3 % (7/110) — крайней степени тяжести; курили на момент госпитализации 52,7 % пациентов, в среднем (47 ± 21,8) пачка/лет.

Забор мокроты для бактериологического анализа был выполнен у 55 пациентов, при этом у 35,2 % (25/71) пациентов антибактериальная терапия назначалась без предшествующего забора мокроты для бактериологического исследования. Рост значимых патогенов наблюдался в 34,5 % случаев (19/55 образцов).

Антибактериальная терапия была назначена больным в 65 % (71/110) случаев, при этом в историях болезни отсутствовали данные по обоснованию необходимости назначения антибиотиков, согласно рекомендациям GOLD-2009. Кроме того, выбор антибактериальных препаратов проводился без оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода, установленными теми же рекомендациями. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила (8,7 ± 3,7) дней.

Только в 33,8 % (24/71) случаев антибактериальный препарат назначался перорально, несмотря на то, что это предпочтительный путь введения антибактериальных препаратов у пациентов с обострением ХОБЛ без нарушений способности принимать пищу [2].

В качестве стартовой антибактериальной терапии при всех степенях тяжести обострения ХОБЛ преимущественно назначались парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) — 65 % всех назначений (46/71). Эти препараты получали 43,5 % (20/46) пациентов с легким и среднетяжелым обострением, для которых парентеральное назначение препаратов не показано.

Среди пероральных препаратов предпочтение отдавалось ингибиторзащищенным аминопеницилинам — 50 % всех назначений (12/24), доля назначений азитромицина составила 20,8 % (5/24) и 12,5 % (3/24) для ципрофлоксацина. Только у одного из 5 пациентов, получавших азитромицин, были показания к его назначению. При исходном назначении ципрофлоксацина у 2/3 пациентов не было показаний для стартовой эмпирической терапии этим препаратом, а у 1 пациента с тяжелым обострением ХОБЛ вероятные факторы риска синегнойной инфекции, оправдывающие назначение этого препарата, не были указаны.

Несмотря на отсутствие рекомендаций по назначению комбинированной эмпирической антибактериальной терапии пациентам с обострением ХОБЛ, исходно 15,5 % (11/71) больных получали комбинацию цефотаксима и амикацина. Шести пациентам комбинированная терапия была назначена на 4—5-й день лечения антибактериальным монопрепаратом: к исходному препарату цефотаксим (5/6) добавлены азитромицин (1/5), амикацин (2/5) и ципрофлоксацин (2/5); и один случай, когда к исходной терапии азитромицином добавлен

ципрофлоксацин. У всех пациентов, кому был добавлен второй антибиотик, перед началом антибактериальной терапии была собрана мокрота. Рост значимых возбудителей наблюдался в 4/6 образцов, при этом высеянные возбудители были чувствительны к исходно назначенным препаратам. Среди всех пациентов, получавших комбинированную терапию, 47 % (8/17) составили больные легкой и средней степени тяжести обострения ХОБЛ. Амикацин был назначен в качестве второго антибактериального препарата в 76,4 % случаев (11/17), хотя аминогликозиды не рекомендованы в качестве препаратов для антибактериальной терапии обострения ХОБЛ.

Смена антибактериальной терапии была проведена в 8 случаях (1/8 со среднетяжелым и 7/8 с тяжелым обострением ХОБЛ). Исходными препаратами были цефотаксим (5/8), амоксициллина клавуланат (2/8) и азитромицин (1/8), во всех случаях препаратом второго выбора был ципрофлоксацин, который назначался перорально от 3 до 8 дней. В данной группе 6/8 пациентам проводился забор мокроты, однако значимый рост наблюдался только в одном случае с высевом штамма *E. coli*, который был чувствителен к исходно назначенному антибактериальному препарату. Кроме того, в половине случаев (4/8) изменения терапии осуществлялись неоднократно. При этом у 2 пациентов роста культуры возбудителей не было, а в других случаях возбудитель был чувствителен к исходно назначенным препаратам.

При оценке регионального спектра высеваемых возбудителей обострения ХОБЛ были проанализированы 19 штаммов, при этом все патогены — грамотрицательные палочки. Отсутствие роста типичных возбудителей обострения ХОБЛ — штаммов пневмококка, возможно связано с нарушением правил забора и транспортировки мокроты [3]. В 21 % (4/19) случаев высеивалась типичная для обострения ХОБЛ флора — *H. influenzae*, все штаммы были чувствительны к рекомендуемым антибиотикам. В 70,9 % (14/19) случаев возбудителями обострения ХОБЛ были представители семейства *Enterobacteriaceae* (8/14 *Klebsiella pneumoniae* и *Kl. oxytica*; 1/14 *Proteus mirabilis*; 2/14 *E. coli*; 3/14 *Enterobacter aerogenes*). При анализе чувствительности возбудителей все штаммы *Kl. pneumoniae* были резистентны к ампициллину, кроме того, один штамм проявлял резистентность к цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину и промежуточную чувствительность к амикацину. Штамм *Pr. mirabilis* был резистентен к гентамицину, 1/2 штаммов *E. coli* был чувствителен ко всем анализируемым антибиотикам, другой штамм *E. coli* был полирезистентным, не проявляя чувствительности к ампициллину, амоксициллина клавуланату, цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину (сохранялась чувствительность к гентамицину, амикацину, меропенему). Все штаммы *Enterobacter spp.* были резистентны к ампициллину, а 1/3 — к амоксициллину клавуланату.

В 10,5 % (2/19) из образцов мокрот была высеяна *Ps.aeruginosa*, все штаммы проявляли высокую чувствительность к анализируемым антибактериальным препаратам.

Все штаммы полирезистентных микроорганизмов были высеяны из мокрот пациентов, имевших факторы риска неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ. У пациентов с синегнойной инфекцией в историях болезни не были оценены факторы риска этиологической роли синегнойной палочки. Однако у части пациентов с исходно имевшимися факторами риска неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ данные бактериологического исследования мокроты не показали наличие полирезистентной микрофлоры. Этот факт согласуется с рекомендациями последней редакции GOLD-2011, согласно которым выбор эмпирической антибактериальной терапии обострения ХОБЛ проводится на основании данных региональной резистентности патогенов, а не в зависимости от стратификации риска наличия полирезистентной флоры [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Бактериологический анализ мокроты назначается не всем пациентам, у кого проводится антибактериальная терапия обострения ХОБЛ.

2. При эмпирическом назначении антибактериальной терапии обострения ХОБЛ не проводится оценка риска неблагоприятного исхода и этиологической роли синегнойной палочки.

3. Назначение антибактериальных препаратов осуществляется нерационально: преобладает парентеральный путь назначения антибиотиков, используется комбинированная терапия и группы препаратов, не рекомендованные к лечению обострения ХОБЛ.

4. Спектр высеваемых возбудителей при обострении ХОБЛ не всегда соответствует риску наличия резистентной флоры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Под ред. А. Г. Чучалина — М., 2007.
3. Карамышева А. А. Фармакоэпидемиологическое обоснование применения антибактериальных препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *S.pneumoniae* и *H.influenzae*: автореф. дис. канд. мед. наук. — Волгоград, 2004. — С. 23.
4. Пульмонология / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 336 с.
5. Полякова О. В., Малюжинская Н. В., Блинкова Е. Ю., Развалеева А. В. Клинико-фармакологическая оценка рациональности выбора антибактериальной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких // Вестник ВолгГМУ: приложение (Материалы 3-го Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых Волгоградской области «Достижения молекулярной медицины как основа разработки инновационных лекарственных средств»): Сб. науч. трудов под ред. В. И. Петрова. — Волгоград, 2011. — С. 129—130.
6. Butorac Petanjek B., Parnham M., Popovic Grlr S. // Chemother. — 2010. — Vol. 22 (5). — P. 291—297.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). — National institutes of health Heart, Lung, and Blood Institute, 2009.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). — National institutes of health Heart, Lung, and Blood Institute, 2011.

## Контактная информация

**Пономарева Юлия Владимировна** — доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ju.ponomareva@gmail.com