

© А.С. Федоренко, А.Т. Бурбелло,
Л.Б. Гайковая

Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова

Резюме. В работе проанализированы причины сохранения высокой частоты рецидивирования хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Оценены возможности микробиологических, иммунологических методов исследования, на их основе разработаны подходы к подбору фармакотерапии, которые позволят сократить частоту рецидивирования хронических инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: хронические инфекционно-воспалительные заболевания; лейкослой крови; иммунный статус.

УДК: 616.9

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗ) носит не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Частые обострения способствуют ухудшению качества жизни, вызывают временную утрату трудоспособности, что приводит к значительным выплатам по листам нетрудоспособности в масштабе государства [7]. При этом значительная частота хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации в популяции и рецидивирования свидетельствует о дефектах диагностики [5] и низкой эффективности терапии [6], что требует поиска новых диагностических и лечебных подходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2 этапа: ретроспективный — анализ амбулаторных карт и проспективный — набор пациентов с обострением ХИВЗ различной локализации. За период с 2009 по 2011 гг. было проанализировано 500 амбулаторных карт, ХИВЗ выявлены у 229 человек (45,8%). В проспективное исследование было включено 87 пациентов с ХИВЗ различной локализации, из них в анализ вошли 80 пациентов (7 пациентов выбыли в связи с отказом от иммунологического обследования, невыполнения рекомендаций по лекарственной терапии) и 20 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), как контрольная группа для сравнительной оценки иммунологических показателей, характеризующих воспалительный процесс в зависимости от генеза (асептическое или инфекционное) (табл. 1).

При анализе амбулаторных карт (ретроспективный анализ) оценивали частоту встречаемости ХИВЗ различной локализации в амбулаторных условиях, частоту рецидивирования и результаты микробиологических и иммунологических исследований. Согласно приказу МЗ РФ № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов» оценивали адекватность и эффективность проводимой антибактериальной терапии. На проспективном этапе при обследовании пациентов с обострением ХИВЗ использовали клинико-лабораторные методы — сбор жалоб, анамнеза, клинический анализ крови, мочи. Для оценки активности воспалительного процесса и иммунного реагирования были использованы интегральные показатели лейкоцитарной формулы (лейкоцитарные индексы — индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) и лимфогранулоцитарный индекс (ИЛГ), которые, по данным различных авторов [3, 4], могут отражать течение гнойно-воспалительного процесса. Для определения специфических признаков воспаления инфекционного генеза ИСНЛ и ИЛГ были рассчитаны не только для пациентов с ХИВЗ, но и для пациентов с ОКС. Всем пациентам выполнено микробиологическое обследование: традиционное бактериологическое исследование биологического материала в зависимости от нозологии на основании приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.85 и методических указаний МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», а также микроскопия и посев лейкослоя крови [1]. Для оценки чувствительности, специфичности и диагности-

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

	Ретроспективный этап	Проспективный этап	
	Пациенты с ХИВЗ различной локализации	Пациенты с ОКС	
Количество, чел.	229	80	20
Возраст, лет	$35,8 \pm 14,4$	$38,2 \pm 13,7$	$51,2 \pm 7,6$
Мужчин/Женщин, количество, чел. (%)	73 (32 %)/ 156 (68 %)	24 (30 %) / 56 (70 %)	16 (80 %) / 4 (20 %)

ческой эффективности микробиологических методов были использованы четырехпольные таблицы [2]. Для оценки неспецифического, клеточного и гуморальных звеньев иммунитета у пациентов с ХИВЗ и ОКС определяли различные иммунологические показатели (субпопуляции лимфоцитов, функциональная способность лейкоцитов, фагоцитарная и микробицидная активность нейтрофилов, концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)). Обследование производили при обращении пациентов с ХИВЗ, через 7–10 дней повторяли микробиологическое исследование для оценки эффективности антибактериальной терапии, через 1 месяц для контроля иммуномодулирующей терапии, и далее в зависимости от частоты развития рецидивов. Период наблюдения пациентов с ХИВЗ составили от 1 до 3 лет в зависимости от времени включения пациента в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе 500 амбулаторных карт у 229 пациентов были выявлены ХИВЗ с длительностью заболевания от 1 до 10 лет и частотой обострений от 3 до 10 раз в год. Из них 51% пациентов был с хроническими инфекциями кожи и мягких тканей (КиМТ), 26% пациентов — с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (ВиН ДП), ЛОР органов и 23% пациентов — с инфекциями мочевыводящих путей (МВП). При оценке клинического анализа крови было выявлено, что средние значения показателей практически не отличались от референсных значений, так, лейкоцитоз был характерен только для 8,4% пациентов, лимфоцитоз был выявлен у 21%, лимфопения у 10%, нейтрофилез и нейтропения обнаружены у 2,2% и 7% пациентов соответственно. Иммунологическое обследование амбулаторным пациентам не проводилось. Микробиологическое исследование биологического материала было выполнено только у 12,3% пациентов, при этом микрофлора была обнаружена в 7,9% случаев. Посев крови был выполнен в 3,1% случаев (с положительным результатом в 0,9% случаев); посев мочи — в 3,1% случаев, посев гноиного отделяемого из фурункула выполнен в 2,6% случаев (с положительным резуль-

татом в 2,2% в обоих случаях), посев из носа, зева, мокроты — в 3,5% случаев (2,6%). При оценке антибактериальной терапии (АБТ) установлено, что АБТ соответствовала стандартам и протоколам лечения только в 30% случаев, выбор базового лекарственного препарата был рационален в 40% случаев; при этом дозовый и курсовой режим АБТ был адекватен только в 10% и 24% случаев. Эффективность проводимой фармакотерапии с учетом динамики клинико-лабораторных показателей (на основании стандартной методики оценки эффективности АБТ) была оценена лечащим врачом только в 15% случаев. Лидирующие позиции по назначению антибактериальных препаратов при ХИВЗ не зависимо от локализации занимали ципрофлоксацин и амоксициллин/claveуланат. При этом следует учитывать, что ципрофлоксацин не является препаратом выбора для лечения пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей и ЛОР органов и инфекциями кожи и мягких тканей, т. к. не обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей (стрептококки, стафилококки) вышеуказанных заболеваний. В некоторых случаях была назначена адекватная антибактериальная терапия, однако дозовый и курсовой режимы не соблюдались (амоксициллин/claveуланат 0,625 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней).

При проспективном исследовании в анализ было включено 80 пациентов с ХИВЗ различной локализации, из них 58% составили пациенты с хроническими инфекциями ВиН ДП, ЛОР органов, 24% — с хроническими инфекциями кожи и мягких тканей, 18% — с хроническими инфекциями МВП. По данным анамнеза длительность заболевания пациентов совпадала с данными по длительности заболевания, полученными при ретроспективном анализе, и составляла от 1 до 10 лет, однако частота рецидивирования была несколько выше — до 12 раз в год. Для большинства пациентов вне зависимости от локализации процесса были характерны жалобы на слабость и субфебрилитет, которые, вероятно, являются специфичными для любого инфекционно-воспалительного процесса.

Оценка результатов микробиологических исследований показала, что при традиционном микробиологическом исследовании (посев биологическо-

Таблица 2

Микроорганизмы, выявленные у пациентов с ХИВЗ

Локализация ХИВЗ	Микроорганизмы	Микроскопия и посев лейкослоя крови		Традиционное микробиологическое исследование	
		Абс	%	Абс	%
Инфекции БИН ДП, ЛОР органов	Грам «+»	26	32,5	10	12,5
	Грам «-»	1	1,3	1	1,3
	Бактерии+ бактерии	10	12,5	0	0
	Бактерии+ дрожжевые клетки	5	6,3	2	2,5
Инфекции КИМТ	Грам «+»	13	16,3	4	5,0
	Грам «-»	0	0	0	0
	Бактерии+ бактерии	3	3,75	0	0
	Бактерии+ дрожжевые клетки	1	1,3	0	0
Инфекции МВП	Грам «+»	3	3,75	2	2,5
	Грам «-»	3	3,75	1	1,3
	Бактерии+ бактерии	4	5,0	0	0
	Бактерии+ дрожжевые клетки	4	5,0	0	0
Отрицательный результат		7	8,8	60	75

го материала) рост микрофлоры был получен в 25 % случаев. При микроскопии лейкослоя крови микроорганизмы были обнаружены в 91 % случае, при посеве лейкослоя крови рост микрофлоры наблюдался в 39 % случаев. При микроскопии лейкослоя были выявлены микробные ассоциации — Грам «+», Грам «-» флора и дрожжевые клетки (табл. 2).

Нами было установлено, что микроскопия лейкослоя крови как метод микробиологической диагностики ХИВЗ значительно более чувствителен, специфичен и диагностически значим по сравнению с традиционным микробиологическим исследованием (97,3 % и 24%; 83 % и 66,7%; 97,5 % и 27,5 % соответственно).

При оценке гемограммы было установлено, что, так же как и при ретроспективном исследовании, показатели клинического анализа крови практически не отличались от референсных значений, только уровень СОЭ был повышен у пациентов с ХИВЗ вне зависимости от локализации. При оценке специфических признаков воспаления инфекционного генеза оказалось, что лимфогранулоцитарный индекс у пациентов с ХИВЗ был достоверно выше, чем у пациентов с ОКС ($p<0,0001$). Тогда как ИСНЛ у пациентов с ХИВЗ был ниже, чем у пациентов с асептическим воспалением (различия между группами достоверны, $p<0,0001$), подобные изменения ИЛГ и ИСНЛ требуют уточнения количественных и качественных характеристик иммунокомпетентных клеток, то есть выполнения иммунологического исследования.

При анализе иммунограмм пациентов с ХИВЗ и ОКС оказалось, что общими признаками, характерными для воспалительного процесса инфекционного и асептического генеза, было снижение абсолютно-

го числа Т-активированных лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов. Специфическими изменениями в иммунограмме, характерными для хронического инфекционно-воспалительного процесса (такие изменения не наблюдались у пациентов с ОКС) были высокие значения НСТ-теста (микробицидной активности нейтрофилов) и снижение спонтанной миграции лейкоцитов. Нами был проведен анализ изменений иммунограммы в зависимости от выделенного возбудителя. Так, для пациентов, у которых была выявлена Грам «+» флора, был максимально увеличен НСТ-тест; при выявлении Грам «-» флоры — максимальное повышение иммунорегуляторного индекса и увеличение индекса миграции, такие изменения свидетельствуют о снижении функциональной активности лейкоцитов. При выявлении микробной ассоциации Грам «+» и Грам «-» флоры с дрожжевыми клетками нарушения иммунного статуса были максимальными и изменения имелись во всех звеньях иммунитета. Было установлено, что с увеличением длительности заболевания снижается количество иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов (Spearman, $r=-0,38$, $p=0,004$), их субпопуляций (Т-хелперы (Spearman, $r=-0,34$, $p=0,009$), Т-цитотоксических клеток (Spearman, $r=-0,41$, $p=0,02$)), В-лимфоцитов (Spearman, $r=-0,25$, $p=0,04$)), при этом снижается функциональная активность лимфоцитов, т. к. возрастает индекс миграции (Pearson, $r=0,4$, $p=0,006$). Выявленная прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и уровнем ЦИК (Pearson, $r=0,23$, $p=0,04$), вероятно, свидетельствует о том, что длительный воспалительный процесс способствует запуску аллергических/автоиммунных реакций.

На основании клинических, микробиологических и иммунологических данных всем пациентам была подобрана терапия. Антибактериальные средства назначали с учетом результатов микроскопии лейкослоя крови, также учитывали локализацию процесса, фармакокинетику препарата, предшествующую антибактериальную терапию, аллергологический анамнез. Так, при выявлении единичных микробных клеток на фоне длительного применения АБТ по данным анамнеза в 28,5 % случаев был назначен энтеросорбент (Энтеросгель). В 72,5 % случаев пациентам были назначены антибактериальные препараты. Так, при инфекциях кожи и мягких тканей наиболее часто применяли цефалексин (0,5–1 г каждые 6 часов), при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов — амоксициллин/claveуланат (0,875/0,125 мг каждые 8 часов) или левофлоксацин (1 г каждые 24 часа), при инфекциях мочеполовых путей — амоксициллин/claveуланат (0,875/0,125 мг каждые 8 часов) или ципрофлоксацин (500 мг каждые 12 часов). Длительность антибиотикотерапии определяли по исчезновению симптомов заболевания и данных повторной микроскопии лейкослоя крови. Эрадикации возбудителя после первичного назначения антибактериальных препаратов удалось добиться в 89 % случаев, только 9 пациентам потребовалось повторное назначение антибиотиков (причинами неудач были выявление микробной ассоциации и резистентных возбудителей). При обнаружении количественных и качественных изменений показателей иммунограммы 42 пациентам были назначены иммуномодуляторы (52,5 % случаев). При наличии изменений в неспецифи-

ческом звене иммунитета препаратом выбора был Глюкозамилмурамилдипептид (Ликопид), при изменениях в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета назначали Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат). Всем пациентам назначали витамины и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Длительность иммуномодулирующей терапии составляла от 10 до 30 дней, витаминотерапии и терапии омега-3 ПНЖК — 30 дней. На фоне проведенной иммуномодулирующей терапии получены следующие изменения показателей иммунитета: спонтанная миграция, сниженная в исходном состоянии, на фоне терапии восстанавливалась с 1,5 [1,3; 2,3] ед. до 2,0 [1,5; 3,2] ед. Фагоцитарное число, сниженное в исходном состоянии, с $50,4 \pm 18,8\%$ повышалось до $60,3 \pm 15,7\%$, фагоцитарный индекс (среднее количество фагоцитированных частиц), сниженный в исходном состоянии, на фоне терапии повышался с $2,9 \pm 1,3$ до $3,3 \pm 2,1$. Уровень НСТ-теста в исходном состоянии был повышен и после терапии снижался с $18,1 \pm 13,8\%$ до $12,4 \pm 7,9\%$. Таким образом, после проведенной иммуномодулирующей терапии наблюдалась нормализация как количественных, так и качественных показателей иммунограммы.

Эффективность проведенной терапии была оценена по частоте рецидивирования ХИВЗ в течение 1 года. Результаты показали, что после проведенного комплексного лечения у 15 % пациентов не было обострений за весь период наблюдения, у большинства пациентов частота обострений с 4–12 раз в год уменьшилась до 1–4 раз и только у 6,9 % пациентов частота обострений была от 5 до 8 раз в год (рис. 1).

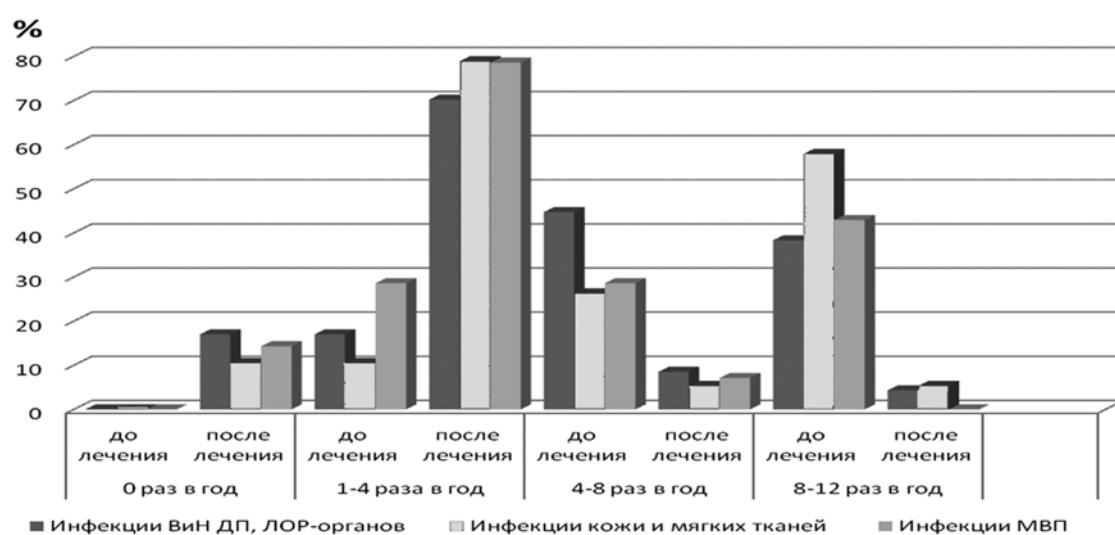


Рис. 1. Частота обострений ХИВЗ различной локализации

ВЫВОДЫ

- Причиной высокой частоты встречаемости и рецидивирования ХИВЗ различной локализации в популяции может быть неадекватная антибиотикотерапия, иммуномодулирующая терапия.
- Микроскопия и посев лейкослоя крови являются методами выбора для обнаружения микроорганизмов у пациентов с ХИВЗ различной локализации.
- При иммунологическом исследовании у пациентов с ХИВЗ наиболее выраженные изменения показателей иммунограммы выявлены при длительности заболевания более 5–10 лет, при наличии микробных ассоциаций с дрожжевыми клетками, а также при бактериемии в сочетании с одновременно сниженным ИНСЛ и повышенным ИЛГ.
- Комплексное применение антибактериальных и иммуномодулирующих средств способствует эрадикации возбудителя, нормализации иммунологических показателей и уменьшению частоты рецидивирования

ЛИТЕРАТУРА

- Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Кафтырева Л.А. и др. Микробиологические методы диагностики инфекции кровотока. Метод. рекомендации для врачей.* // СПб., 2009. – 31 с.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам исследования* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 789 с.
- Олейник Г.А. Лейкоцитарные индексы в прогнозировании течения и исходов холодовой травмы.* // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 63–69.

- Островский В.К., Мащенко А.В., Алимов Р.Р. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации.* // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – № 6. – С. 102–105.
- Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов.* // Лечащий врач. – 2000. – № 8. – С. 34–38.
- Чернушевич И.И., Симбирцев А.С. Рекомбинантный интерлейкин-1b (беталейкин) в лечении хронического гнойного среднего отита.* // Новости оторинолар. и логопатол. – 1999. – № 3. – С. 58–61.
- Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей* – М., 2004. – 61 с.

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF DIFFERENT LOCALIZATION

Fedorenko A.S., Burbello A.T., Gaikovaya L.B.

◆ **Resume.** In work the reasons of preservation of high frequency of recurring of chronic infectious-inflammatory diseases are analyzed. Possibilities of microbiological, immunological methods of research are estimated, on their basis approaches to selection of pharmacotherapy which will allow to reduce frequency of recurring of chronic infectious-inflammatory diseases at patients in ambulatory conditions are developed.

◆ **Key words:** chronic infectious-inflammatory diseases; buffy coat; immune status.

◆ Информация об авторах

Федоренко Анастасия Сергеевна – врач клинический фармаколог. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: asf.83@mail.ru.

Бурбелло Александра Тимофеевна – д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: at-burbello@yandex.ru.

Гайковая Лариса Борисовна – д.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: largaykovaya@yandex.ru.

Fedorenko Anastasiya Sergeevna – MD, clinical pharmacologist. I.I. Mechikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia.
E-mail: asf.83@mail.ru.

Burbello Alexandra Timofeevna – MD, PhD, Dr Mer Sci, professor. Department of Therapy and Clinical Pharmacology, clinical pharmacologist. I.I. Mechikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia.
E-mail: at-burbello@yandex.ru.

Gaikovaya Larisa Borisovna – MD, PhD, Dr Mer Sci, Associate of Professor Department of clinical laboratory diagnostic, Head of central clinical diagnostic laboratory. I.I. Mechikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia.
E-mail: largaykovaya@yandex.ru.