

УДК: [616.2-022-002.1-07:616.15-07]-085.33

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51531

## ІНТЕГРАЛЬНІ ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯК ПРЕДИКТОРИ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ

© О. І. Могиленець

*Розглянуто проблему доцільності застосування антибіотиків у хворих на гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Наведено результати дослідження інтегральних гематологічних показників (ІГП) у хворих на ГРІ. Встановлено, що більші виражені зміни спостерігаються при ускладненому перебігу. Розглянуто можливість використання ІГП у якості предикторів наявності бактеріального чинника та необхідності призначення антибактеріальної терапії*

**Ключові слова:** гострі респіраторні інфекції, інтегральні гематологічні показники, негоспітальна пневмонія, антибактеріальна терапія

*There was considered a possibility to use IHI as predictors of bacterial factor presence and necessity to prescribe an antibacterial therapy.*

**Aim of research** – to optimize the treatment of patients with ARI on the base of IHI calculation.

**Methods.** There were examined 163 patients with ARI. 97 (59,5 %) men, 66 (40,7 %) women. An uncomplicated clinical course of ARI was observed in 116 patients in 47 ones it was complicated with community-acquired pneumonia (CAP). IHI were detected in all patients it were calculated using mathematical formulas.

**Results.** There was detected that the more essential changes of IHI were observed at ARI complicated with CAP. An increase of complications coefficient (CC) was observed reliably more often ( $p < 0,01$ ).

### **Conclusions:**

1. IHI in patients with ARI differ from indexes in healthy persons it represent the presence and intensity of intoxication. The more intense changes are observed at complicated clinical course.

2. CC is the most informative as predictor of bacterial complications and it allows recommend to take this index into account at resolving a question about necessity of antibacterial therapy in patients with ARI

**Keywords:** acute respiratory infections, integral hematological indexes, community-acquired pneumonia, antibacterial therapy

### **1. Вступ**

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є найбільш розповсюдженими інфекційними хворобами, які мають важливе медичне, соціальне й економічне значення та реєструються в усіх країнах світу. Важливою є проблема призначення антибіотиків таким хворим [1]. Незважаючи на те, що в більшості випадків етіологічним чинником є віруси, досить часто, особливо на догоспітальному етапі, для лікування або з метою так званої «профілактики» бактеріальних ускладнень призначаються антибактеріальні препарати. Між тим, така терапія може не лише не поліпшувати стан хворого, але й призводити до розвитку побічних ефектів, виникненню антибіотикорезистентності, посилювати сенсibiliзацію та імунодепресію, сприяти розвитку дисбактеріозу. Установлено, що в терапевтичних дозах більшість антибіотиків підсилює вірусне ураження моноцитів та знижує їх фагоцитарну активність [2].

Отже, важливим є вирішення питання, кому й коли необхідно призначати антибіотики. Антибактеріальна терапія призначається при ГРІ бактеріальної

етіології, розвитку бактеріальних ускладнень та у групах ризику [1].

Однак не завжди на підставі лише клінічних проявів можна встановити наявність бактеріальної інфекції. Етіологічна розшифровка доступна не всім медичним закладам. У цьому сенсі актуальним є пошук лабораторних маркерів, які б можна було використовувати у якості предикторів доцільності застосування антибактеріальної терапії у хворих на ГРІ.

### **2. Обґрунтування дослідження**

В останні роки в зарубіжній літературі з'явилося чимало публікацій, що присвячені визначенню деяких біомаркерів (С-реактивний білок, прокальцитонін), які відбивають наявність бактеріальної інфекції, з метою визначення показань до початку та припинення антибіотикотерапії у хворих на ГРІ [3–6]. Однак дослідження цих показників не входить до плану обов'язкового обстеження пацієнтів із діагнозом «ГРІ» в Україні. Визначення прокальцитоніну коштує близько 600 грн., що унеможливує його використання в широкій практиці. У розпорядженні лікаря, осо-

бливо первинної ланки, є лише рутинна лабораторна діагностика (клінічний аналіз крові).

Лікар будь-якої кваліфікації може провести аналіз якісно-кількісного складу лейкоцитів периферійної крові та обчислити на його підставі, застосовуючи нескладні математичні формули, інтегральні гематологічні показники (ІГП), що дозволяє визначити вираженість ендогенної інтоксикації, типи адаптаційних реакцій організму, оцінити стан різних ланок імунної системи, тяжкість захворювання, його перебіг та прогноз [7, 8].

Отже нам здалося доцільним оцінити діагностичну цінність ІГП як предикторів наявності бактеріального чинника та необхідності призначення антибактеріальної терапії у хворих на ГРІ.

### 3. Мета дослідження

Оптимізувати лікування хворих на ГРІ на підставі обчислення ІГП.

### 4. Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 163 хворих на ГРІ. Із них 97 чоловіків (59,5 %) та 66 жінок (40,5 %). Середній вік хворих становив  $26,57 \pm 1,03$  років. У 116 осіб спостерігався неускладнений перебіг ГРІ, у 47 – ускладнений негоспітальною пневмонією (НП). НП було обрано, оскільки остання є найбільш частим бактеріальним ускладненням при ГРІ, яке, крім того, може бути підтвержене інструментально.

Діагноз встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів додаткових лабораторних й інструментальних методів досліджень згідно загальноприйнятих у клінічній практиці критеріїв; підтверджували в реакціях імунофлюоресценції, гальмування гемаглютинації, методом імуноферментного аналізу. Діагноз НП встановлювали рентгенологічно.

В усіх хворих визначали ІГП, які обчислювали, використовуючи математичні формули [7–11]:

#### 1. Лейкоцитарний індекс (ЛІ):

$$ЛІ = л/с,$$

де л – лімфоцити, с – сегментоядерні нейтрофіли.

#### 2. Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфу (ЛІІ):

$$ЛІІ = ((4мц + 3ю + 2п + с) \times (пл.кл. + 1)) / ((л + м) \times (е + 1)),$$

де мц – мієлоцити, ю – юні, п – паличкоядерні нейтрофіли, пл. кл. – плазматичні клітини, м – моноцити, е – еозинофіли; 1, 2, 3, 4 – коефіцієнти.

#### 3. Лейкоцитарний індекс інтоксикації 2 (ЛІІ 2):

$$ЛІІ 2 = (мц + пл. кл. + ю + п + с) / (л + м + е + б),$$

де б – базофіли.

#### 4. Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ):

$$ГПІ = ЛІІ \times Кл \times Кш,$$

де Кл – поправочний коефіцієнт на лейкоцитоз, при кількості лейкоцитів від  $5 \times 10^9/л$  до  $8 \times 10^9/л$  дорівнює 1. При збільшенні лейкоцитозу на  $1 \times 10^9/л$  вище норми Кл зростає на 0,1, а при гіперлейкоцитозі понад  $20 \times 10^9/л$  – на 0,2; Кш – поправочний коефіцієнт на ШОЕ, дорівнює 1 при ШОЕ від 5 до 15 мм/год. При підвищенні ШОЕ на 5 мм/год вище норми Кш зростає на 0,1, а при ШОЕ більше ніж 30 мм/год – на 0,2.

#### 5. Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ):

$$ІЗЛ = (е + б + с + п + ю + мц) / (л + м).$$

#### 6. Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ):

$$ЛІГ = (л \times 10) / (м + мц + п + с + е + б).$$

#### 7. Індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ІЛШОЕ):

$$ІЛШОЕ = (л \times ШОЕ) / 100.$$

#### 8. Загальний індекс (ЗІ):

$$ЗІ = ІЛШОЕ + ЛІГ.$$

#### 9. Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ):

$$ІСНЛ = (п + с) / л.$$

#### 10. Індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ):

$$ІСНМ = (п + с) / м.$$

Нами був запропонований коефіцієнт наявності ускладнень (КУ), який обчислюється за формулою:  $КУ = Кл \times Кп \times Кш$ , де Кл – поправочний коефіцієнт на лейкоцитоз, Кш – поправочний коефіцієнт на ШОЕ (див. ГПІ), Кп – поправочний коефіцієнт на кількість паличкоядерних клітин (при кількості паличкоядерних клітин до 6 % дорівнює 1; при збільшенні кількості паличок на 1 % вище норми Кп зростає на 0,05) [12].

Статистичний аналіз даних, які було отримано, проводили методом варіаційної статистики з використанням критеріїв t Стьюдента та  $\chi^2$  Пірсона, коефіцієнта кореляції r. Обчислення проводили на ІВМ РС з використанням таблиць Excel.

### 5. Результати дослідження

Результати обчислення ІГП у хворих на ГРІ з неускладненим та ускладненим перебігом представлено в табл. 1.

Ми вирішили розглянути можливість використання вищезазначених індексів для діагностики наявності бактеріальних ускладнень, порівнявши частоту зустрічаємості підвищення ІГП по відношенню до норми у хворих з ускладненим та неускладненим перебігом, застосовавши  $\chi^2$  Пірсона (табл. 2).

Таблиця 1

Інтегральні гематологічні показники у хворих на ГРІ з неускладненим перебігом та ГРІ, ускладнені НП

Показник	Здорові (n=36)	Хворі на ГРІ з неускладненим перебігом (n=116)	p	Хворі на ГРІ, ускладнені НП (n=47)	p	P
ЛП	0,52±0,04	0,68±0,09	>0,05	0,51±0,09	>0,05	>0,05
ЛПІ	0,98±0,16	1,83±0,17	<0,01	3,12±0,48	<0,01	<0,05
ЛПІ 2	1,6±0,5	2,08±0,15	>0,05	3,27±0,39	<0,01	<0,01
ГПІ	0,62±0,09	2,07±0,22	<0,01	5,17±1,24	<0,01	<0,05
ІЗЛ	1,99±0,15	2,18±0,16	>0,05	3,47±0,44	<0,01	<0,01
ЛШОЕ	1,87±0,76	2,82±0,2	>0,05	3,45±0,36	>0,05	>0,05
ІЛГ	4,56±0,37	5,82±0,74	>0,05	3,96±0,52	>0,05	<0,05
ЗІ	6,43±0,47	8,64±0,79	<0,05	7,41±0,76	<0,05	>0,05
ІСНЛ	2,47±0,21	3,17±0,26	<0,05	5,36±0,75	<0,01	<0,01
ІСНМ	11,83±1,3	9±0,66	>0,05	12,5±1,54	>0,05	<0,05
КУ	1,05±0,01	1,2±0,03	<0,01	1,71±0,18	<0,01	<0,01

Примітка: p – достовірність по відношенню до здорових осіб, P – достовірність між показниками в групах порівняння

Таблиця 2

Частота підвищення ІГП у хворих на ГРІ з неускладненим перебігом та ГРІ, ускладнені НП

Показник	Хворі на ГРІ з неускладненим перебігом (n=116)			Хворі на ГРІ, ускладнені НП (n=47)			$\chi^2$	P
	«+»	«-»	% «+»	«+»	«-»	% «+»		
ЛПІ 2	56	60	48,3	29	18	61,8	2,42	>0,05
ІЗЛ	54	62	46,6	24	23	51,1	0,27	>0,05
ІСНЛ	54	62	46,6	29	18	61,8	3,07	>0,05
КУ	55	61	47,4	34	13	72,3	8,38	<0,01

Примітка: «+» – кількість хворих, у яких показник вищий, ніж у здорових осіб; «-» – кількість хворих, у яких показник не перевищує такий у здорових осіб; % «+» – % хворих, у яких показник вищий, ніж у здорових осіб

**6. Обговорення результатів**

Установлено, що, у порівнянні зі здоровими особами, у хворих на ГРІ з неускладненим перебігом спостерігається достовірне підвищення ЛПІ, ГПІ, ЗІ, ІСНЛ, КУ, що вказує на наявність ендогенної інтоксикації, яка зумовлена інфекційним процесом. Відмічено тенденцію до зміни інших показників (табл. 1).

У хворих на ГРІ, які були ускладнені НП, спостерігалися більш суттєві зміни з боку ІГП. Достовірно вищими по відношенню до здорових осіб були ЛПІ, ЛПІ 2, ГПІ, ІЗЛ, ЗІ, ІСНЛ, КУ (табл. 1). Крім того, більша частина ІГП (ЛПІ, ЛПІ 2, ГПІ, ІЗЛ, ІСНЛ, КУ) у хворих на ГРІ, ускладнені НП, також достовірно перевищувала значення у хворих на ГРІ з неускладненим перебігом, що, ймовірно, пояснюється, більш вираженими інтоксикацією та порушенням імунологічної реактивності.

Як видно з табл. 1, найбільш інформативними виявилися ЛПІ 2, ІЗЛ, ІСНЛ та КУ, які з високою достовірністю (p<0,01) відрізнялися від таких у здорових осіб та хворих з неускладненим перебігом ГРІ. З меншою достовірністю відрізнялися ЛПІ та ГПІ (p<0,05). Крім того, їх недоліком була громіздкість обчислення.

Як видно з табл. 2, ІГП частіше були підвищеними при наявності НП, ніж при неускладненому пе-

ребігу, однак достовірно частіше (p<0,01) у хворих з НП підвищеним був лише КУ, який був вищим за 1,05 у 72,3 % хворих.

Значення КУ≥1,2 в 1,7 рази частіше спостерігались у хворих на ГРІ, ускладнені НП (59,6 %), ніж у хворих з неускладненим перебігом (35,3 %). Критерій  $\chi^2$  становив 9,07. КУ≥1,7 визначався в 4 рази частіше у хворих з НП (27,66 %), ніж у хворих з неускладненим перебігом (6,92 %),  $\chi^2$  становив 14,76 % – імовірність наявності НП зростала до 0,001.

При обчисленні коефіцієнту кореляції за чотирипольною таблицею виявлено пряму кореляційну залежність між підвищенням КУ та наявністю пневмонії: при КУ≥1,2 (r=0,24; p<0,02), у разі КУ≥1,7 (r=0,3; p<0,01).

Тобто, чим вищий КУ, тим можливість його використання для діагностики бактеріальних ускладнень є більш надійною.

Враховуючи високу достовірність більш частішої зустрічності підвищеного КУ у хворих на НП, можна припустити, що цей індекс може бути використаним для детекції наявності бактеріальних агентів в організмі хворого.

Для перевірки даного припущення обчислимо КУ у хворого на ангіну (гострий тонзиліт стрептокової етіології). Пацієнт К., 19 років. Показники клінічного аналізу крові: лей – 9,1x10<sup>9</sup>/л, п – 7 %, ШОЕ – 22 мм/год. КУ=1,27.

Отже, визначення КУ є перспективним в поліпшенні діагностики бактеріальних ускладнень. Перевагою цього методу є простота виконання (не потрібно застосовувати спеціальні методи дослідження), відсутність додаткових матеріальних затрат, можливість використання на будь-якому етапі надання медичної допомоги, що дозволяє рекомендувати включити обчислення КУ в план обстеження хворих на ГРІ.

**7. Висновки**

1. ІГП у хворих на ГРІ відрізняються від показників у здорових осіб, відображають наявність та інтенсивність інтоксикації. Більш виражені зміни спостерігаються при ускладненому перебігу.

2. Найбільш інформативним в якості предиктора наявності бактеріальних ускладнень виявився КУ, що дозволяє рекомендувати враховувати цей індекс при вирішенні питання про необхідність антибактеріальної терапії у хворих на ГРІ.

### Література

1. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції [Електронний ресурс]. – Інфекційна служба Луганської області, 2014. – Режим доступу: [http://infekcionisti.at.ua/load/priказы\\_i\\_protokoly/unifikovaniy\\_klinichnij\\_protokol\\_pervinnoji\\_medichnoji\\_dopomogi\\_doroslim\\_ta\\_ditjam\\_gostri\\_respiratorni\\_infekcii/2-1-0-68](http://infekcionisti.at.ua/load/priказы_i_protokoly/unifikovaniy_klinichnij_protokol_pervinnoji_medichnoji_dopomogi_doroslim_ta_ditjam_gostri_respiratorni_infekcii/2-1-0-68)

2. Волчек, И. В. Новые подходы к терапии бактериальных и вирусных инфекций [Текст] / И. В. Волчек // Terra medica nova. – 1998. – № 4. – С. 11–15.

3. Burkhardt, O. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection [Text] / O. Burkhardt, S. Ewig, U. Haagen, S. Giersdorf, O. Hartmann, K. Wegscheider, E. Hummers-Pradier, T. Welte // European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 36, Issue 3. – P. 601–607. doi: 10.1183/09031936.00163309

4. Simon, L. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. Simon, F. Gauvin, D. K. Amre, P. Saint-Louis, J. Lacroix // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 39, Issue 2. – P. 206–217. doi: 10.1086/421997

5. Aabenhus, R. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care [Text] / R. Aabenhus, J.-U. S. Jensen, K. J. Jørgensen, A. Hróbjartsson, L. Bjerrum. – Cochrane Database of Systematic Reviews. – 1996. doi: 10.1002/14651858.cd010130.pub2

6. Schuetz, Ph. Procalcitonin to initiate or withhold antibiotics in acute respiratory tract infections [Text] / Ph. Schuetz, B. Müller, M. Christ-Crain, D. Stolz, M. Tamm, L. Bouadma et. al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 1996. doi: 10.1002/14651858.cd007498.pub2

7. Чистякова, Г. Н. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложнённой гестозом беременности [Текст] / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 34–37.

8. Васильев, В. С. Практика инфекциониста [Текст] / В. С. Васильев, В. И. Комар, В. М. Цыркунов. – Мн: Выш. шк., 1994. – 495 с.

9. Мустафина, Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией [Текст] / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Крамаренко, В. Ю. Кобцева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–49.

10. Жухоров, Л. С. Интегральные показатели лейкограммы периферической крови в оценке неспецифической иммунологической реактивности у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / Л. С. Жухоров, Ю. Л. Вороня // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 12. – С. 39–41.

11. Островский, В. К. Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации

[Текст] / В. К. Островский, О. П. Семенова, А. В. Машченко, Р. Р. Алимов, М. И. Курапова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 45–46.

12. Могиленець, О. І. Клініко-імунологічні показники та можливість їх корекції у хворих на гострі респіраторні захворювання [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / О. І. Могиленець. – ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України”, 2007. – 23 с.

### References

1. Unifikovanyj klinichnyj protokol pervynnoi' medychnoi' dopomogy doroslym ta ditjam. Gostri respiratorni infekcii' (2014). Infekcijna sduzhba Lugans'koi' oblasti. Available at: [http://infekcionisti.at.ua/load/priказы\\_i\\_protokoly/unifikovaniy\\_klinichnij\\_protokol\\_pervinnoji\\_medichnoji\\_dopomogi\\_doroslim\\_ta\\_ditjam\\_gostri\\_respiratorni\\_infekcii/2-1-0-68](http://infekcionisti.at.ua/load/priказы_i_protokoly/unifikovaniy_klinichnij_protokol_pervinnoji_medichnoji_dopomogi_doroslim_ta_ditjam_gostri_respiratorni_infekcii/2-1-0-68)

2. Voltchek, I. V. (1998). Novyje podchody k terapii bakterial'nyh i virusnyh infektsiy. Terra medica nova, 4, 11–15.

3. Burkhardt, O., Ewig, S., Haagen, U., Giersdorf, S., Hartmann, O., Wegscheider, K., Hummers-Pradier, E., Welte, T. (2010). Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. European Respiratory Journal, 36 (3), 601–607. doi: 10.1183/09031936.00163309

4. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P., Lacroix, J. (2004). Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases, 39(2), 206–217. doi: 10.1086/421997

5. Aabenhus, R., Jensen, J.-U. S., Jørgensen, K. J., Hróbjartsson, A., Bjerrum, L.; Aabenhus, R. (Ed.) (1996). Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.cd010130.pub2

6. Schuetz, P., Briel, M., Christ-Crain, M., Wolbers, M., Stolz, D., Tamm, M., Bouadma, L. et. al. (1996). Procalcitonin to initiate or withhold antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.cd007498.pub2

7. Tchystyakova, G. N., Gaziyeva, I. A., Remizova, I. I. (2005). Ispolzovaniye integralnyh hematologicheskikh indexov dlya otsenki stepeni autointoksikacii organizma pry oslozhnennoy gestozom beremennosti. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 12, 34–37.

8. Vasil'yev, V. S., Komar, V. I., Tsyrukunov, V. M. (1994). Minsk: Vysh. shk., 495.

9. Mustaphina, J. G., Kramarenko, Yu. S., Kobtseva, V. Yu. (1998). Integralnyye hematologicheskiye o pokazately v otsenke immunologicheskoy reaktivnosti organizma u bol'nyh s ophthal'mopatologiyey. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 5, 47–49.

10. Juchorov, L. S., Voronaya Yu. L. (2002). Integralnyye pokazately leykogrammy perifericheskoy krovi v otsenke nespetsyficheskoy immunologicheskoy reaktivnosti u bolnyh s ishemicheskoy bolesnyu serdtsa. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 12, 39–41.

11. Ostrovskij, V. K., Semenova, O. P., Mashhenko, A. V., Alimov, R. R., Kurapova, M. I. (2003). Nekotorye dannye o pokazatel'jah normy lejkocitarnogo indeksa intoksikacii. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 1, 45–46.