

© ЗИННАТУЛЛИНА А.Р., ХАМИТОВ Р.Ф., 2024

Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф.

МАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Цель работы: определить роль бактериальной инфекции в развитии повторных обострений хронической обструктивной болезни легких и оценить адекватность антибактериальной терапии обострений ХОБЛ при однократных и повторных госпитализациях. **Материал и методы.** Анализ 423 медицинских карт больных, госпитализированных в терапевтическое отделение с обострением ХОБЛ за 4 года. 276 случаев — госпитализированы за год однократно (контрольная группа), 147 — повторно (основная группа). **Результаты.** 36,9% пациентов контрольной группы жаловались на кашель с гнойной мокротой, в основной — 25,2% ($p < 0,05$). 31,5% пациентов контрольной группы и 17% основной отмечали лихорадку ($p < 0,05$). Высокий уровень СРБ имели 62,8% пациентов контрольной группы, 49,1% основной ($p < 0,05$), повышенный уровень лейкоцитов в мокроте — 47,1% в контрольной группе и 28,6% в основной. В 90% случаев пациентам обеих групп назначалась антибиотикотерапия, в отдельных случаях один и тот же антибиотик во вторую и третью госпитализации подряд. Пациенты основной группы имели в 2 раза чаще крайне тяжелые обструктивные нарушения. Степень дыхательной недостаточности при повторных госпитализациях нарастала в 2 раза к третьей госпитализации. В основной группе чаще встречались артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность 2-й стадии. **Заключение.** Тяжесть обструкции, коморбидность и общее состояние пациентов могут оказывать более существенное влияние на рецидивы обострений, требующих повторных госпитализаций, чем бактериальная инфекция. Следовательно, необходима строгая дифференцированная ревизия показаний к инициальной антибиотикотерапии и учет особенностей бактериальной этиологии обострений на госпитальном этапе.

Ключевые слова: обострения хронической обструктивной болезни легких; повторные госпитализации; бактериальная инфекция; антибиотикотерапия; инфекционное обострение.

Для цитирования: Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):840–847.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-840-847>

Для корреспонденции: Зиннатуллина Айгуль Рустамовна — e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru

Aygul R. Zinnatullina, Rustem F. Khamitov

MARKERS OF BACTERIAL INFECTION AND FEATURES OF ANTIBIOTIC THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Objective. To determine the role of bacterial infection in the development of recurrent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to assess the adequacy of antibiotic therapy for COPD exacerbations during initial and repeat hospitalizations. **Material and methods.** Analysis of 423 medical records of patients hospitalized in a therapeutic department due to COPD exacerbation over a period of 4 years. 276 cases were hospitalized once within a year (control group), while 147 were hospitalized repeatedly (main group). **Results.** 36.9% of patients in the control group complained of cough with purulent sputum, compared to 25.2% in the main group ($p < 0.05$). 31.5% of patients in the control group and 17% in the main group reported fever ($p < 0.05$). A high level of C-reactive protein (CRP) was found in 62.8% of the control group and 49.1% of the main group ($p < 0.05$), while an increased level of leukocytes in sputum was observed in 47.1% of the control group and 28.6% of the main group. In 90% of cases, patients in both groups received antibiotic therapy, with some patients receiving the same antibiotic during their second and third consecutive hospitalizations. Patients in the main group had extremely severe obstructive disorders twice as often. The degree of respiratory failure increased twofold by the third hospitalization. The main group also had a higher prevalence of arterial hypertension and stage II chronic heart failure. **Conclusion.** The severity of obstruction, comorbidity, and overall patient condition may have a more significant impact on the recurrence of exacerbations requiring repeated hospitalizations than bacterial infection. Therefore, a strict differentiated review of indications for initial antibiotic therapy and consideration of the peculiarities of bacterial etiology of exacerbations at the hospital stage is necessary.

Key words: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; repeated hospitalizations; bacterial infection; antibiotic therapy; infectious exacerbation.

For citation: Zinnatullina A.R., Khamitov R.F. Markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):840–847. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-840-847>

For correspondence: Aygul R. Zinnatullina — e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.02.2024

Accepted 26.03.2024

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения в виду широкого распространения, ранней инвалидизации и высокой смертности населения от данной нозологии.

В терапии обострений ХОБЛ важное место занимают антибиотики, назначение которых происходит довольно часто даже при отсутствии признаков инфекции [1]. Конечно, по разным источникам литературы, 70–85% обострений обусловлены инфекционными агентами [2, 3].

Однако такие факторы, как тяжесть обструктивных нарушений, пол, курение, уровень эозинофилии крови и низкая комплаентность пациентов также могут играть значимую роль в развитии обострений ХОБЛ [4]. Кроме того, в настоящее время выделены особые причины неблагоприятного прогноза для жизни пациентов с ХОБЛ, к которым относятся индивидуальные факторы, поддающиеся модификации, в виде стойкой одышки и обострений [5]. Поэтому вопросы о корректной идентификации причин обострений, признаках бактериальной инфекции, назначении и выборе антибактериальных препаратов остаются остро обсуждаемыми.

Цель исследования

Определить роль бактериальной инфекции в развитии повторных обострений хронической обструктивной болезни легких и оценить адекватность антибактериальной терапии обострений ХОБЛ при однократных и повторных госпитализациях.

Материал и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ 423 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в терапевтическое отделение многопрофильного стационара г. Казани с обострением хронической обструктивной болезни легких за 2015–2018 гг. 276 случаев — госпитализированные за год однократно (контрольная группа), 147 случаев — госпитализированные повторно (основная группа), из них 38 пациентов госпитализированы 2 раза за год, 17 пациентов — 3 раза за год, 5 пациентов — 4 раза за год.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы SPSS-26. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного

интервала (IQR), а также в виде средней арифметической ($M \pm \sigma$) и в виде частоты (для абсолютных величин). Для оценки достоверности различий использовали критерий Уилкоксона и t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе было 60 пациентов, в контрольной — 276. Средний возраст пациентов основной группы составил $70,86 \pm 0,75$ года, контрольной — $69,49 \pm 0,64$ года. Средняя продолжительность заболевания у пациентов основной группы была $11,34 \pm 1,33$ года, а в контрольной — $8,51 \pm 0,77$ года ($p < 0,05$).

Все госпитализации по поводу обострения ХОБЛ осуществлялись в экстренном порядке, причем 142 (51,5%) пациента контрольной группы были доставлены в стационар бригадами скорой помощи, 113 (41%) — направлены участковыми терапевтами, 21 (7,5%) — обратились в стационар самостоятельно. В основной группе также в большинстве случаев пациентов доставляли в стационар бригады скорой помощи (66,7%) ($p < 0,05$).

Пациенты контрольной группы в среднем были госпитализированы на $13,0 \pm 2,3$ дня с момента ухудшения состояния, а основной — на $9,0 \pm 2,6$ дня ($p > 0,05$).

Достоверно большая доля (63%) пациентов контрольной группы получала стационарное лечение в зимние и весенние месяцы, а в основной — частота госпитализаций была на одном уровне в течение года.

50,7% пациентов контрольной группы и 29,2% основной имели среднетяжелое течение ХОБЛ, 37,7% пациентов контрольной группы и 56,5% пациентов основной — тяжелое, 10,1 и 14,3% соответственно — крайне тяжелое течение. У 1,5% пациентов в контрольной группе было легкое течение. В основной группе пациентов с тяжелым



Рис. 1. Динамика госпитализаций по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких с 01.01.2015 по 31.12.2018 по месяцам

Fig. 1. Monthly rates of hospitalizations for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease from January 01, 2015 to December 31, 2018

и крайне тяжелым течением заболевания было в 1,5 раза больше ($p < 0,05$).

В соответствии с классификацией ХОБЛ GOLD1 имели 11 (10,4%) пациентов контрольной группы, GOLD2 — 32 (30,2%) и 9 (28,1%) пациентов контрольной и основной групп соответственно. GOLD3 — 43 (40,5%) и 12 (37,5%) пациентов соответственно, GOLD4 — 20 (18,9%) и 11 (34,4%). Таким образом, пациентов с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями почти в 2 раза больше было в основной группе.

33 (12%) пациента контрольной группы и 16 (11%) основной получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ в контрольной группе составила $3,56 \pm 0,62$, основной — $4,38 \pm 1,39$ койко-дня ($p > 0,05$). Доля летальных случаев в контрольной группе составила 3,2%, в основной — 4,8% ($p > 0,05$).

При сравнении числа лиц с дыхательной недостаточностью 1, 2 и 3-й степени в группах значимых различий выявлено не было. Однако среди госпитализированных трижды доля лиц с $SpO_2 > 95\%$ в 1-ю госпитализацию была в 2,3 раза больше, чем при 3-й (23,6 и 10,5% ($p > 0,05$)) соответственно. Также имелась тенденция к увеличению числа лиц с SpO_2 90–94 % от 1-й к 3-й госпитализации (с 43,6 до 57,9%) и с SpO_2 75–89 % от 2-й к 3-й (с 30,9 до 60%).

Установлено, что пациенты контрольной группы имели в среднем $2,7 \pm 0,1$ коморбидных заболеваний, а в основной — $3,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Достоверно чаще у пациентов основной группы встречалась артериальная гипертензия (88,3 и 72,1%), хроническая сердечная недостаточность 2-й стадии (35 и 23,5%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (23,3 и 5,8%).

По данным анамнеза, при госпитализации 269 (97,5%) пациентов контрольной и 144 (98%) основной предъявляли жалобы на усиление одышки. 246 (89,1%) пациентов контрольной группы жаловались на продуктивный кашель, причем в более чем трети случаев отмечали наличие мокроты гнойного характера (36,9%). В основной группе наличие продуктивного кашля отмечал 131 (89,1%) пациент, из которых 33 (25,2%) — с гнойной мокротой ($p < 0,05$).

Гипертермия при госпитализации в стационар была у 43 (15,6%) пациентов контрольной группы (у 29 пациентов — субфебрильная температура тела, у 14 — фебрильная). Еще 44 (15,9%) пациента отмечали повышение температуры тела до обращения в стационар. В основной — в 7 (4,8%) случаях была выявлена гипертермия при госпитализации (у 3 пациентов — фебрильная, у 4 — субфебрильная) ($p < 0,05$). Еще 18 (12,2%) пациентов жаловались на наличие лихорадки до госпитализации. Таким образом, 77 (31,5%) пациентов контрольной группы и 25 (17%) пациентов основной отмечали наличие лихорадки при обострении ХОБЛ ($p < 0,05$).

82 (29,7%) пациентам контрольной группы при направлении в стационар врачами амбулаторного звена и скорой помощи выставлялся диагноз пневмония.

В предварительном диагнозе 62 пациентов диагноз пневмония сохранялся. После проведения рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) у 24 (8,7%) пациентов была описана инфильтрация, однако в окончательном диагнозе только 6 (2,2%) пациентам была выставлена пневмония. В основной группе 24 пациента были направлены в стационар с диагнозом пневмония, из них в 11 (7,4%) случаях по данным рентгенографии ОГК диагноз был подтвержден, а пяти (3,4%) — выставлен в окончательном диагнозе.

Было установлено, что в 1-ю госпитализацию инфильтрация на рентгенограмме ОГК была описана в пяти (8,3%) случаях, во 2-ю — в четырех (6,7%), в 3-ю и последующие — в двух (0,9%) случаях.

В выписной эпикриз диагноз пневмонии у пациентов основной группы в 1-ю госпитализацию был вынесен в трех (5%) случаях, во 2-ю — в двух (3,3%). Таким образом, диагноз пневмонии при выписке у пациентов основной группы встречался после 1-й госпитализации в 2,3 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Были проанализированы данные лабораторных и инструментальных исследований с целью уточнения объективности критериев для назначения антибиотикотерапии.

Средний уровень лейкоцитов в контрольной группе составил $9,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, в основной — $10,8 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$ (в 1-ю госпитализацию — $10,8 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, во 2-ю — $10,3 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$, в 3-ю — $11,3 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$) ($p > 0,05$). Палочкоядерный сдвиг в контрольной группе $6,4 \pm 0,3\%$, в основной — $6,4 \pm 0,4\%$ (в первую госпитализацию $6,7 \pm 0,6\%$, во вторую — $6,3 \pm 0,6\%$, в третью — $6,1 \pm 0,9\%$) ($p > 0,05$).

При оценке уровня С-реактивного белка (СРБ) при поступлении было выявлено, что 140 (62,8%) пациентов контрольной группы имели повышенный уровень, при этом у 98 (43,9%) пациентов СРБ оказался выше 20 мг/л. Среди повторно госпитализированных пациентов 53 (49,1%) имели высокий уровень СРБ при госпитализации ($p < 0,05$), при этом у 40 (37%) из них СРБ был выше 20 мг/л ($p < 0,05$), а у 8 (7,4%) — более 100 мг/л.

Анализ уровня СРБ пациентов основной группы показал, что повышенный уровень СРБ в 1-ю госпитализацию имели 16 (36,4%) пациентов ($p < 0,05$), во 2-ю — 16 (34,8%) пациентов, в 3-ю — 8 (30%) пациентов ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие значимых различий по уровню СРБ в подгруппах, отмечается тенденция к снижению частоты повышенного уровня СРБ от 1-й госпитализации к 3-й в 1,2 раза, а уровня СРБ выше 100 мг/л — в 2,5 раза ($p < 0,05$).

У 32 (21,8%) повторно госпитализированных и у 37 (13,4%) однократно госпитализированных пациентов уровень СРБ за весь период госпитализации не определяли. При выписке из стационара уровень СРБ определяли у 108 (39,1%) пациентов контрольной группы (норма — 48 (44,4%) случаев, до 100 мг/л — 57 (52,8%), более 100 мг/л — 3 (2,8%)). 15 (5,4%) пациентам проводили анализ СРБ только при выписке из стационара, при

этом у одного из них СРБ оказался выше 100 мг/л, у 5 — до 100 мг/л. У 92 (33,3%) пациентов контрольной группы уровень СРБ был определен при поступлении в стационар и при выписке. Из них в 80 (87%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 12 (13%) — повышение ($p < 0,001$).

В основной группе при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 46 (31,3%) случаях, при этом в 18 (39,1%) из них уровень СРБ был выше нормы. Только при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 4 (2,7%) случаях, в одном из которых уровень СРБ оказался выше нормы. У 40 (27,2%) пациентов основной группы уровень СРБ определяли при поступлении в стационар и при выписке. Из них в 29 (72,5%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 11 (27,5%) случаях — повышение ($p = 0,001$).

При госпитализации в стационар пациенты контрольной группы имели в среднем уровень СРБ 17 [5,1; 44,2] мг/л, а в основной группе — 9,5 [4,1; 35,9] мг/л ($p = 0,01$). При этом в 1-ю госпитализацию средний уровень СРБ у пациентов основной группы составил 8,7 [3,7; 39] мг/л, во 2-ю — 7,3 [4; 31] мг/л, в 3-ю и последующие — 11,2 [4,4; 35] мг/л ($p > 0,05$).

В основной и контрольной группах у пациентов, получавших антибактериальную терапию в стационаре, отмечалось значимое снижение уровня СРБ к выписке из стационара. У пациентов контрольной группы, не получавших антибиотикотерапию, но имевших высокий уровень СРБ, при выписке не было значимого снижения данного показателя, а у половины таких же пациентов основной группы отмечалось повышение уровня СРБ в динамике. (табл. 1).

Повышенный уровень лейкоцитов в общем анализе мокроты был выявлен у 130 (47,1%) пациентов контрольной группы. При этом результат общего анализа мокроты был только в 223 картах стационарных больных (17 пациентам не назначали, 36 — не сдали). В основной группе результаты общего анализа мокроты были в 121 случае (10 пациентам не назначали, 16 — не сдали), из которых в 42 (28,6%) был обнаружен повышенный уровень лейкоцитов ($p < 0,05$).

Результаты бактериологического анализа мокроты были только у 25 пациентов контрольной группы: *Streptococcus pneumoniae* у 10 (40%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* — у 6 (24%), *Pseudomonas*

aeruginosa — у 3 (12%), *Haemophilus influenzae* — в 2 (8%), а также по 1 (4%) случаю *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus equinus*. Также были выявлены микст-инфекции: по одному случаю *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* + *Escherichia coli*. При сопоставлении данных выявленной антибиотикорезистентности и проводимой в стационаре антибиотикотерапии было установлено, что в 3 (12%) из 25 случаев лечение проводилось заведомо неэффективными антибактериальными препаратами.

В основной группе результаты бактериологического исследования мокроты были получены в 13 случаях: *Streptococcus pneumoniae* у 5 (38,5%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* — у 3 (23%), *Pseudomonas aeruginosa* — у 2 (15,4%), а также по одному случаю (по 7,7%) *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Также были выявлены микст-инфекции: по одному случаю *Streptococcus pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* + *Klebsiella aerogenes*.

Таким образом, в контрольной группе грамотрицательная флора была высеяна в 56% случаев, а в основной группе — в 66,8% случаев. При анализе результатов бактериологического анализа мокроты пациентов основной группы по госпитализациям было выявлено, что частота высева *Streptococcus pneumoniae* выросла от 1-й ко 2-й госпитализации в три раза.

Рентгенография ОГК была проведена 254 (92%) пациентам контрольной группы, и 126 (85,7%) пациентам основной группы. В 24 (9,4%) случаях однократно госпитализированных пациентов и в 11 (8,7%) случаях повторных госпитализаций на рентгенограмме ОГК была выявлена инфильтрация.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОГК была проведена 22 пациентам контрольной группы после получения результатов рентгенографии ОГК. Были выявлены такие изменения: новообразование легкого — 6, пневмофиброз — 2, буллезная эмфизема — 3, ателектаз — 2, интерстициальные изменения — 4, артериовенозная мальформация, осумкованный выпот, образование щитовидной железы, тромбоз легочной артерии, релаксация купола диафрагмы. Четверым па-

Таблица 1. Уровень СРБ в исследуемых группах при госпитализации и при выписке

Table 1. The level of CRP in the study groups during hospitalization and discharge

Уровень СРБ, г/л CRP Level, g/L	Основная группа Main Group		Контрольная группа Control Group	
	АБТ ABT	Без АБТ Without ABT	АБТ ABT	Без АБТ Without ABT
При госпитализации Upon admission	35,5 [21,6; 62,3]	74,8 [15,5; 123,6]	41,8 [19,4; 90,5]	28 [24,5; 76,4]
При выписке Upon discharge	7,1 [4,6; 43,8] $p = 0,002^*$	22,3 [8,5; 48,6]	14,8 [5; 30,3] $p < 0,001^*$	14 [5,9; 15,3]

Примечание: * — различия уровней СРБ статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — The differences in CRP levels are statistically significant ($p < 0.05$).

циентам основной группы также проводили РКТ ОГК. Были выявлены ателектаз сегмента легкого, тракционные бронхоэктазы, образование переднего средостения, подтвержден абсцесс легкого.

По данным анамнеза 27 (9,8%) пациентов контрольной группы получали антибиотикотерапию на амбулаторном этапе: 10 пациентов — цефалоспорины, 10 — защищенные пенициллины, 4 — незащищенные аминопенициллины, 1 — левофлоксацин, 2 — азитромицин. 26 из них продолжали антибиотикотерапию в стационаре. Только в 2 (1,4%) случаях пациенты основной группы получали антибиотики амбулаторно: цефтриаксон продолжительностью 7 дней и 10 дней. Тот же цефтриаксон пациенты продолжали получать в стационаре еще 6 и 7 дней соответственно.

В период госпитализации 243 (88%) пациентам контрольной группы была назначена антибиотикотерапия: 157 (64,6%) пациентам — цефтриаксон, 17 (7,1%) — азитромицин, 13 (5,3%) — левофлоксацин, 5 (2,1%) — ципрофлоксацин, 3 (1,2%) — амоксициллин, 2 (0,8%) — амоксициллин/клавулановая кислота, 46 (18,9%) пациентам — комбинация цефтриаксона с азитромицином.

Пациентам основной группы антибиотикотерапия была назначена в 131 (89,1%) случае: 94 (71,6%) пациентам — цефтриаксон, 12 (9,1%) — левофлоксацин, 4 (3,2%) — азитромицин, 2 (1,6%) — амоксициллин/клавулановая кислота, 1 (0,8%) — амоксициллин, 1 (0,8%) — ципрофлоксацин. В 17 (12,9%) случаях пациентам назначали комбинированную антибактериальную терапию: в 15 (11,5%) случаях — цефтриаксон с азитромицином,

в одном случае — цефтриаксон с кларитромицином, в одном — ванкомицин с амикацином.

Пациентам основной группы в первую госпитализацию антибактериальная терапия была назначена в 55 (91,7%) случаях, во вторую — в 51 (85%) случае, в третью — 25 (92,6%).

33 (12%) пациентам контрольной группы в стационаре антибиотикотерапию не назначали. Из них 1 пациент амбулаторно получал амоксициллин/клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней амбулаторно. С целью оценки адекватности терапии был проведен более подробный анализ данных пациентов, которым не назначали антибиотики в стационаре. В 21 случае из 33 по клинко-лабораторным данным показаний к назначению антибиотиков не было. Однако следует отметить, что в половине случаев пациентам не проводили анализ СРБ. В 2 случаях был получен положительный результат посева мокроты. У 4 пациентов отмечались жалобы на увеличение гнойности мокроты, лейкоцитоз с нейтрофилезом в общем анализе крови и лейкоцитоз мокроты. В 6 случаях кроме указанных критериев был выявлен повышенный уровень СРБ. Таким образом, 12 (36,3%) из пациентов, которые не получали антибиотики, могла быть назначена терапия антибактериальными препаратами.

Повторно госпитализированным пациентам антибиотикотерапия в стационаре не назначалась в 16 (10,9%) случаях. В 13 случаях показаний к назначению антибиотиков выявлено не было, однако в 5 из этих случаев результат анализа СРБ отсутствует. В 1 случае был положительный результат посева мокроты, лейкоцитоз и нейтрофилез в общем анализе крови и повышенный уровень

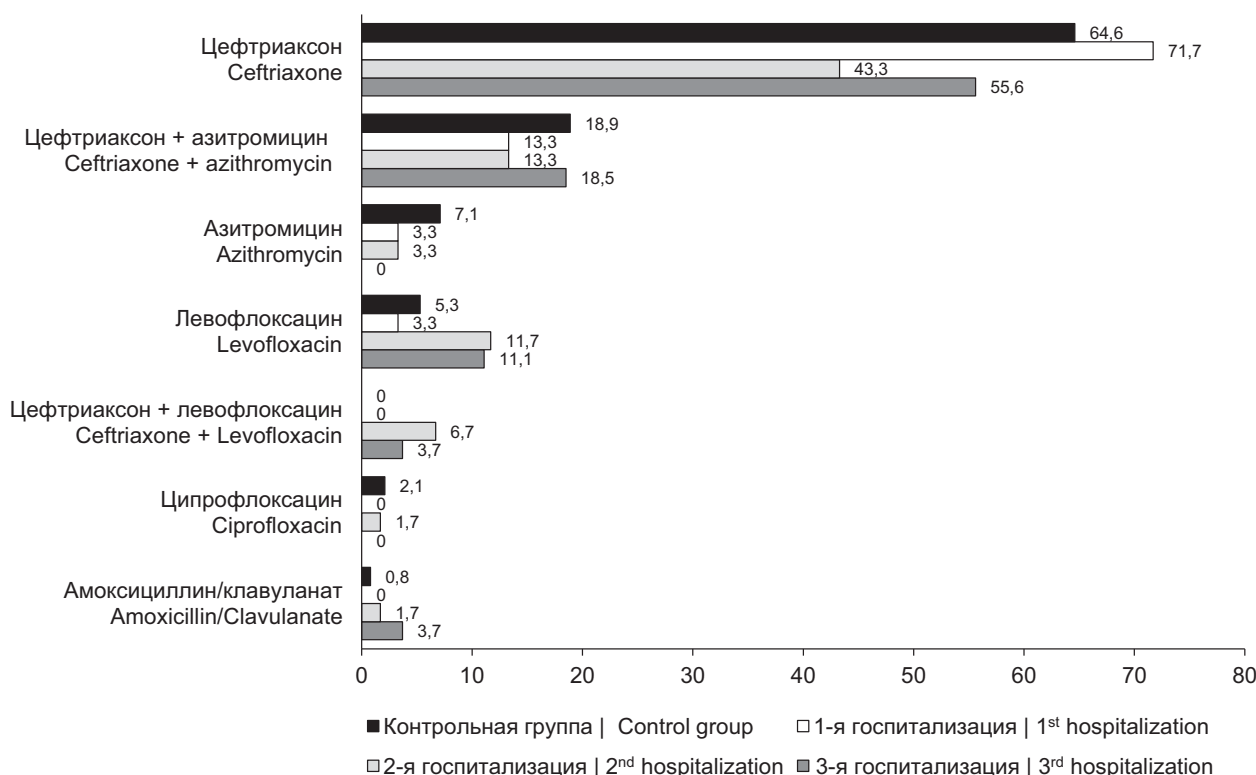


Рис. 2. Частота назначения антибиотиков пациентам с однократными и повторными госпитализациями

Fig. 2. The frequency of antibiotic prescribing in patients with single and repeated hospitalizations

СРБ, в 2 случаях отмечались лейкоцитоз с нейтрофилезом в ОАК и уровень СРБ более 100 мг/л. Таким образом, как минимум в 3 (18,8%) случаях пациентам требовалось назначение антибиотикотерапии.

В 25 случаях пациентам контрольной группы производили замену антибиотика. У 3 из этих пациентов рентгенологически была выявлена инфильтрация, в одном случае — повышение температуры до 38,3 °С, в остальных случаях замена антибиотика происходила без обоснований в стационарной карте пациента. В 6 случаях цефтриаксон меняли на азитромицин, в 12 случаях — цефтриаксон на левофлоксацин, в одном случае — цефтриаксон на доксициклин, в 2 случаях — азитромицин на цефтриаксон, в одном случае — цефтриаксон на амоксициллин, в 3 случаях — цефтриаксон на ципрофлоксацин, в одном случае — цефтриаксон на метронидазол.

Пациентам основной группы антибиотик за время госпитализации меняли 11 случаях: в 5 случаях — цефтриаксон на азитромицин, в 5 случаях — цефтриаксон на левофлоксацин, в одном — комбинацию цефтриаксона с азитромицином на левофлоксацин.

Отдельно был проведен сравнительный анализ антибиотикотерапии у пациентов с повторными госпитализациями. В 15 (39,5%) из 38 случаев повторных (2 за год) госпитализаций пациенты получали один и тот же антибиотик при повторной госпитализации. Среди пациентов, госпитализированных трижды за год, в 8 (47,1%) из 17 случаев пациенты получали один и тот же антибиотик все три госпитализации, а в 3 случаях один и тот же антибиотик в двух последующих госпитализациях из трех. Среди пациентов, госпитализированных 4 раза за год, у 3 (60%) из 5 пациентов во все госпитализации был назначен один и тот же антибиотик.

При сравнении антибиотикотерапии, назначенной в стационаре, с данными антибиотикорезистентности, полученными при бактериологическом исследовании мокроты, было установлено, что в контрольной и основной группах в 2 случаях при выявлении этиологически значимого агента в мокроте, антибиотикотерапия пациентам не проводилась. Также в обеих группах в 2 случаях лечение проводилось антибиотиком, к которому была выявлена устойчивость микроорганизма. Таким образом, 2,7% пациентов основной группы и 1,4% пациентов контрольной группы в стационаре получали нерациональную противомикробную терапию.

Были изучены рекомендации по вакцинопрофилактике, данные пациентам при выписке из стационара. Сезонная вакцинация от гриппа была рекомендована 15,7% пациентов контрольной группы и 19,2% — в основной группе. Вакцинация от пневмококковой инфекции рекомендовалась только в 11,2% случаев контрольной группы и 15,7% случаев основной группы. К сожалению, данные о предыдущей вакцинации в медицинских картах указаны не были.

Обсуждение

Согласно современным международным и федеральным клиническим рекомендациям, обострение ХОБЛ —

это острое ухудшение состояния пациента, характеризующееся усилением одышки и кашля, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима базисной терапии [6].

По данным проведенного нами исследования, 18% пациентов нуждались в повторных госпитализациях по поводу обострения ХОБЛ в течение года. Одинаковая доля пациентов основной и контрольной групп предъявляла жалобы на усиление одышки и появление продуктивного кашля. Но при этом пациенты основной группы отмечали наличие гнойной мокроты в 1,5 раза реже. Лихорадку на момент обострения пациенты основной группы также отмечали почти в 2 раза реже.

Как пневмония является триггером развития обострения ХОБЛ, так и сама хроническая обструктивная болезнь легких может считаться фактором риска развития внебольничной пневмонии, ее более тяжелого течения и необходимости госпитализации пациентов в отделение реанимации [7]. Частота выявления инфильтративных изменений в легких у пациентов основной и контрольной групп почти не различалась. Но в первую госпитализацию у пациентов основной группы инфильтрация на рентгенограмме ОГК была выявлена в 2,3 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы, что могло послужить фактором риска повторного тяжелого обострения ХОБЛ в дальнейшем.

Определение уровня СРБ при госпитализации рекомендуется проводить всем пациентам с обострением ХОБЛ для выявления показаний к назначению антибиотикотерапии [8]. При оценке уровня СРБ было выявлено, что пациенты основной группы, по сравнению с контрольной, имели при госпитализации в стационар повышенный уровень СРБ реже как в первую, так и в последующие госпитализации. Обращает на себя внимание, что от первой к третьей и четвертой госпитализациям в основной группе снижалась доля пациентов с высоким уровнем СРБ и нейтрофилов периферической крови в 1,4 и 1,9 раз соответственно.

По данным многих исследований, основную роль в развитии обострений ХОБЛ и ее прогрессировании играют такие инфекционные агенты, как *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* [1, 9, 10]. Частота высева бактериальных агентов из мокроты значимо не различалась в группах. Действительно, было выявлено увеличение частоты высева *Streptococcus pneumoniae* в 3 раза от 1-й ко 2-й госпитализации среди пациентов основной группы. Но также было отмечено и появление микст-инфекции *Streptococcus pneumoniae* с *Acinetobacter baumannii* и с *Klebsiella aerogenes* в период 2-й госпитализации. Полученные результаты подтверждают важность проведения вакцинопрофилактики от пневмококковой инфекции пациентам с ХОБЛ.

Согласно данным литературы, до трети обострений являются неинфекционными, а факторами риска их развития могут служить пол, история предыдущих обострений, тяжесть ХОБЛ и коморбидные состояния (чаще сердечно-сосудистая патология) [11, 12]. Пациенты основной

группы в 2 раза чаще имели крайне тяжелые обструктивные нарушения, в 1,5 раза чаще — тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, отсутствие сезонности обострений. 79% пациентов основной группы имели 3 и более коморбидных патологий, среди которых преобладала сердечно-сосудистая. Также отмечается увеличение числа лиц, требующих проведения длительной кислородотерапии от первой к последующим госпитализациям в основной группе. Несмотря на то, что у пациентов контрольной группы в 1,5–2 раза чаще отмечались усиление гнойности мокроты, лихорадка, более высокие значения СРБ и лейкоцитов в общем анализе мокроты, антибактериальная терапия в группах была почти идентичной. В основной группе частота назначения антибиотикотерапии в 1, 2-ю и последующие госпитализации также не отличалась, несмотря на выявленную нами динамику снижения СРБ, нейтрофилиза и инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК. Необходимо отметить, что пациентам основной группы при высевах из мокроты в 2 раза чаще, чем в группе контроля, не проводилась или проводилась заведомо неэффективная антибиотикотерапия. Особенно обращает на себя внимание назначение пациентам до 4 раз в год одного и того же антибактериального препарата, что на фоне снижения маркеров инфекции позволяет допускать неинфекционную природу обострения у данных пациентов.

Заключение

Таким образом, можно подтвердить, что инфекционные агенты способны провоцировать развитие обострения ХОБЛ. Однако при повторных госпитализациях пациентов в течение года наиболее важными причинами обострений следует считать тяжесть обструктивных нарушений, длительность ХОБЛ, тяжесть дыхательной недостаточности, а также выраженность и степень компенсации коморбидной патологии.

С целью исключения пневмонии, а также других причин усиления одышки (особенно декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний), необходимо проведение рентгенографии ОГК во всех случаях госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ.

При ведении пациентов с такими факторами риска, как длительный стаж ХОБЛ, частыми обострениями в анамнезе, продолжением курения, тяжелыми обструктивными нарушениями и наличием значимой коморбидности, на амбулаторном этапе следует уделять внимание своевременному проведению противопневмококковой вакцинации, оптимизации режимов бронхолитической и противовоспалительной терапии, а также оценке показаний к назначению и своевременной инициации антибиотикотерапии. На госпитальном этапе важно учитывать особенности бактериальной инфекции и лекарственный анамнез пациента при подборе антибактериального препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Соблюдение прав человека и животных. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО КГМУ 26.01.2022 г.

Respect for human and animal rights. The study was approved by the LEK KSMU 26.01.2022.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoult G., Gillespie D., Wilkinson T.M.A., Thomas M., Francis N.A. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2022;22(1):194. DOI: 10.1186/s12890-022-01958-4
- Amina A.N., Cornelisonb Sh., Woodsc J.A., Hanania N.A.. Managing hospitalized patients with a COPD exacerbation: the role of hospitalists and the multidisciplinary team. *Postgraduate medicine.* 2022;134(2):152–159. DOI: 10.1080/00325481.2021.2018257
- Бродская О.Н., Бобков Е.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких: причины и симптомы, тяжесть и лечение. *Астма и аллергия.* 2022;2:8–15. [Brodskaya O.N., Bobkov E.V. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: causes and symptoms, severity and treatment. *Astma i allergiya.* 2022;2:8–15. (In Russian)]. DOI: 10.24412/2308-3190-2022-12901
- Singh D., Hurst J.R., Martinez F.J., Rabe K.F., Bafadhel M., Jenkins M., Salazar D., Dorinsky P., Darken P. Predictive modeling of COPD exacerbation rates using baseline risk factors. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022;16:17534666221107314. DOI: 10.1177/17534666221107314
- Фатева О.В., Прозорова Г.Г., Кожевникова С.А., Трибунцева Л.В. Применение прогностической модели риска обострений хронической обструктивной болезни легких при разработке персонализированных реабилитационных программ. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2023;92:97–104. [Fateeva O.V., Prozorova G.G., Kozhevnikova S.A., Tribunceva L.V. Application of a prognostic model of the risk of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the development of personalized rehabilitation programs. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya.* 2023;92:97–104. (In Russian)]. DOI: 10.18499/1990-472x-2023-24-2-97-104
- Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». [Federal clinical guidelines «Chronic obstructive pulmonary disease». (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf
- Урясьев О.М., Панфилов Ю.А., Гринькова Я.Н., Гранаткин М.А., Пыко А.А. Внебольничная пневмония у пациентов с ХОБЛ: временная коморбидность или фактор риска летального исхода? *Актуальные проблемы медицины.* 2020;43(1):28–37. [Uryas'ev O.M., Panfilov YU.A., Grin'kova YA.N., Granatkin M.A., Pyko A.A. Community-acquired pneumonia in patients with COPD: temporary comorbidity or risk factor for mortality? *Aktual'nye problemy mediciny.* 2020;43(1):28–37. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://journal-medicine.ru/journal/issue/1-43-2020/>
- Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *Русский медицинский журнал.* 2021;6:14–17. [Andreeva E.A. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2021;6:14–17. Russian]. [Electronic resource]. URL: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/S-reaktivnyy_belok_v_ocenke_pacientov_s_respiratornymi_simptomami_do_i_v_period_pandemii_COVID-19/
- Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Инфекционный фенотип хронической обструктивной болезни легких: особенности ведения пациентов. *Практическая пульмонология.* 2020;2:34–41. [Romanovskikh A.G., Sinopal'nikov A.I., Belocerkovskaya YU.G., Smimov I.P. Infectious phenotype of chronic obstructive pulmonary disease: features of patient management. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020;2:34–41. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44521827>
- Левина Т.М., Киреева Е.М., Романов М.Д. Микробный спектр возбудителей внебольничной пневмонии при коморбидной патологии с ХОБЛ. *Научное обозрение.* 2017;6:40–44. [Levina T.M., Kireeva E.M., Romanov M.D. Microbial spectrum of pathogens causing community-acquired pneumonia in comorbid pathology with COPD. *Nauchnoe obozrenie.* 2017;6:40–44. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1046>

11. Hongna Dong, Yuqiu Hao, Dapeng Li, Zhenzhong Su, Wei Li, Bingqing Shi, and Peng Gao. Risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in industrial regions of china: a multicenter cross-sectional study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020;15:2249–2256. DOI: 10.2147/COPD.S270729
12. Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология.* 2021;31(4):446–455. [Zinnatullina A.R., Hamitov R.F. Chronic obstructive pulmonary disease: importance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *Pul'monologiya.* 2021;31(4):446–455. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455

Поступила 05.02.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Зиннатуллина Айгуль Рустамовна — ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Хамитов Рустэм Фидагиевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>

Information about the authors

Aygul R. Zinnatullina — Assistant at the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Rustem F. Khamitov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>