

Выводы

1. У 26,5% больных с внебольничной пневмонией госпитализированных в стационар регистрируется развитие синдрома системной воспалительной реакции. Его начальные проявления характеризуются умеренным повышением содержания провоспалительных цитокинов в системном кровотоке. Выраженность цитокинового ответа носит индивидуальный характер. Пожилой возраст и хронический алкоголизм являются факторами риска гипервоспалительной реакции.

2. Развитие и прогрессирование органной дисфункции происходит на фоне продолжающегося значительного увеличения в крови концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 и неадекватного противовоспалительного ответа. Реализация шокового синдрома связана действием ИЛ-8, ФНО α и ИЛ-2 ρ .

3. Наиболее высокой информационной значимостью в прогнозировании неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии обладают ИЛ-8 и ИЛ-10.

Литература

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. Chest 1992; 101: 1644-1655.
2. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med 1996; 24:163-170.
3. Zimmerman I.I., Ringer T.V. Inflammatory responses in sepsis. Crit Care Clin 1992; 8:163-189.
4. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. Цитокины и воспаление 2002; 1: 2: 17.
5. Шабунина Н. Р., Юрченко Л. Н., Медвинский И. Д. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза. Вестник интенсивной терапии. 2000; 2: 58-61.
6. Beal A. L., Cerra F. B. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1999; 279: 226-280.
7. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск, 2003.

Полный список литературы см. на сайте umj.ru

Сравнение эффективности моксифлоксацина и комбинации цефтриаксон\азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом у военнослужащих срочной службы

И. Ю. Носков, В. А. Руднов, А. С. Зубарев, Ю. Г. Лагерера
Окружной военный госпиталь №354; УГМА; ГКБ №7, г. Екатеринбург

Резюме

У 85 пациентов — военнослужащих срочной службы, госпитализированных в ОРИТ по поводу внебольничной пневмонии, осложнившейся развитием сепсиса, выполнена оценка эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон + азитромицин. В результате динамической оценки клинико-лабораторных показателей, включая параметры, характеризующие процесс системного воспаления и тяжесть органно-системной дисфункции установлено, что ступенчатая терапия моксифлоксацином позволяет более быстро купировать синдром системного воспаления и сократить пребывание в ОРИТ в сравнении с комбинацией цефтриаксон\азитромицин.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, внебольничная пневмония у военнослужащих, сепсис.

И. Ю. Носков — начальник отделения анестезиологии и реанимации ОГВ №354, главный анестезиолог ПУРВО.

В. А. Руднов — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии УГМА, г. Екатеринбург.

А. С. Зубарев — врач отделения анестезиологии и реанимации ГКБ №7, г. Екатеринбург.

Ю. Г. Лагерера — заведующая лабораторией иммунологии Клинико-диагностического центра ГУЗ, г. Екатеринбург.

Известно, что ранняя адекватная антибактериальная терапия (АБТ) играет определяющую роль в исходе сепсиса [2, 3]. Аналогичные данные получены и для тяжелых форм внебольничной пневмонии (ВП) [1]. В последних рекомендательных документах в качестве стартовой схемы АБП тяжелой ВП рекомендуется комбинация цефалоспоринов 3-й генерации (цефтриаксон, цефотаксим) с антипневмококковой активностью с макролидами или

респираторными фторхинолонами [4-6]. Если в отношении целесообразности первого варианта имеются достаточно весомые доказательства клинической эффективности, в частности при тяжелой пневмококковой пневмонии, то необходимость добавления к респираторным фторхинолонам цефалоспоринов требует дополнительной аргументации[8-9, 11].

Цель исследования: оценка эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон + азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом.

Материал и методы исследования

Дизайн: проспективное, нерандомизированное, контролируемое исследование.

В исследование включено 85 пациентов-военнослужащих срочной службы с ВП, осложнившейся развитием сепсиса, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Окружного военного госпиталя (ОВГ) №354 в период с 2005-2007 гг. Диагноз пневмонии устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов рентгенологического исследования. Развитие сепсиса\тяжелого сепсиса\септического шока констатировали по критериям ACCP/SCCM (R.Bone et al., 1992).

Наличие органной дисфункции и степень ее тяжести устанавливали на основании критериев шкалы SOFA в баллах, а оценку тяжести общего состояния пациентов проводили по шкале APACHE-II при поступлении, на 2-3 - и 5-7-е сутки пребывания в ОРИТ. По выбору исследователя пациенты получали одну из схем АБТ:

1. Цефтриаксон 2,0 внутривенно + азитромицин 0,5 перорально в течение 5 дней(49 человек).

2. Моксифлоксацин - 0,4 внутривенно 3-4 дней с последующим переходом на прием препарата per os (36 человек).

Показаниями к переходу на пероральный прием моксифлоксацина служили отсутствие шока, регресс СВР, температура тела менее 38°C, улучшение общего самочувствия, возможность приема пищи.

Объем и содержание проводимой интенсивной терапии соответствовали национальным Рекомендациям(2005) и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2004) [2].

Для установления этиологии ВП у 37 больных перед началом терапии выполнялось бактериологическое исследование мокроты и посевы крови. Для определения вида возбудителя использовался микробиологический анализатор Sceptor (Becton Dickinson, США). Определение

чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам проводилось диско-диффузионным методом в соответствии со стандартами NCCLS.

У 31 больного при поступлении до начала лечения, а затем на 2-3- и 5-7 сутки иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Цитокин» (Санкт-петербург) и «BioSource» (Europe S.A.) определяли в плазме крови содержание циркулирующих цитокинов -ИЛ-6; ФНО- α ; ИЛ-10. Количественное содержание С-реактивного протеина(CRP) оценивали методом нефелометрии с помощью диагностических систем «Orion Diagnostica Oy» на аппарате Turbox Plus (Finland). Экспрессию HLA-DR на моноцитах исследовали методом иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD14-PE, HLA-DR-FITC (Catalag, USA). Анализ образцов проводился посредством проточной цитометрии на цитометре FacsCan (Becton Dickinson, USA).

В качестве контроля служили предельно допустимые границы нормальных значений у лиц 18-45 лет(здоровые доноры): для ИЛ-1; 6; 10 < 5 пг\мл; ФНО < 8 пг\мл; ИЛ-8 < 10 пг\мл; CRP < 1 мг\дл.

Выраженность СВ в исходном состоянии оценивали, измеряя содержание прокальцитонина в плазме крови с помощью полуколичественного теста.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows XP, программы BIostat и ППП STATISTICA. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). О типе распределения в выборке судили по тестам Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилкса, а также по графическому соответствию, нормальному распределению данных. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест) для количественных показателей с нормальным распределением, по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U-тест) для количественных показателей с распределением, отличным от нормального и по критерию z для качественных показателей. При условии однородности дисперсий трех групп, для определения достоверности межгрупповых различий рассчитывали р дисперсионного анализа ANOVA-тест, а при неоднородности -H-тест Крускала-Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для всех данных выполнялась полная описательная статистика в виде: процент больных в изучаемой популяции, среднее арифметическое значений, стандартное

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	1 группа (цефтриаксон + азитромицин)	2 группа (моксифлоксацин)	P
Возраст	19,4±1,0	19,8±2,0	> 0,05
APACHE-II, балл	6,0±2,5	4,7±2,2	> 0,05
SOFA, балл	3,9±2,1	2,5±1,5	> 0,05
Прокальцитонин, нг/мл	5,9±4,4	5,9±4,1	> 0,05
Частота бактериемии	2	2	-

отклонение, минимальное и максимальное значения, медиана значений, 25-й и 75-й перцентили.

Результаты исследования и обсуждение

Сравнительную оценку эффективности 2-х вариантов АБТ проводили по следующим направлениям:

- динамике содержания в крови ключевых цитокинов, формирующих системное воспаление и его маркеров;
- скорости регресса синдрома СВР и органной дисфункции;
- длительности антибактериальной терапии;
- длительности пребывания в ОРИТ;
- выживаемости.

Пациенты обеих групп, включенные в исследование, в своем исходном состоянии не отличались по возрасту и его тяжести, оцениваемой по шкалам APACHE-II и SOFA (табл. 1).

Бактериологическое исследование крови и мокроты при поступлении до начала антибактериальной терапии было выполнено у 37 больных. Бактериемия зарегистрирована в 4-х случаях: *S. pneumoniae*-2; *S. Warnerii*-1; ассоциация *S. pneumoniae* и *H. influenzae*-1. В мокроте возбудитель пневмонии был идентифицирован у 15 пациентов. У 10 из них это был пневмококк, у 2-х в сочетании с гемофильной палочкой, 1 одного пациента — золотистый стафилококк, а еще одного — *P.aeruginosa*. Принци-

пиальных отличий в группах по этиологической структуре возбудителя не отмечено.

В связи с тем, что исход пневмонии, осложненной сепсисом, в наибольшей степени определяется течением СВР, при оценке эффективности АБТ мы рассматривали динамику ключевых провоспалительных цитокинов, одного из белков острой фазы и реактивность моноцитов по концентрации HLA-DR (табл. 2).

Взгляд на эффективность АБТ внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом с позиций системного воспаления, продиктован еще и возможностью непосредственного вмешательства азитромицина в данный процесс через продукцию провоспалительных медиаторов, а также способностью моксифлоксацина ограничивать либерацию не только липополисахарида, но липотейхоевой кислоты — экзотоксина продуцируемого грампозитивными микроорганизмами [7].

В результате анализа можно констатировать заметный регресс СВР при обоих вариантах АБТ. Это подтверждалось существенным снижением содержания IL-10 и CRP. Однако, при более подробном рассмотрении следует отметить, что содержание IL-6 на фоне терапии моксифлоксацином снижалось существенно быстрее, чем при использовании комбинации цефтриаксона и азитромицина. Так на третий день терапии фторхинолоном концентрация IL-6 была ниже исходной в 9,9 раза и только в 2,4 раза в контрольной группе. Рег-

Таблица 2. Динамика системной воспалительной реакции при различных вариантах антибиотикотерапии

Параметр	Цефтриаксон + азитромицин, n=15			Моксифлоксацин, n=14		
	1-й этап	2-й этап	3-й этап	1-й этап	2-й этап	3-й этап
TNF-α, пг/мл	5,7±3,0	6,7±3,2	9,2±8,6	10,7±3,7	9,4±1,8	9,1±3,1
IL-6, пг/мл	237,0±326,0	95,0±173,0*	34,0±60,0 * †	579,0±397,0	59,0±47,0*	36,0±35,0 * †
IL-10, пг/мл	2,7±3,0	1,4±2,4	4,3±5,8	17,6±21,9	4,8±4,2*	5,2±4,2*
CRP, мг/дл	202,0±139,0	100,0±133,0*	15,5±14,5 * †	183,0±127,0	70,4±57,4*	18,6±13,5* †
HLA-DR, %	69,0±20,0	70,0±32,0	93,0±6,0	57,0±27,0	61,0±31,0	71,0±34,0
SOFA, балл	3,9±2,1	2,3±1,8	1,6±1,2	2,5±1,5	1,3±1,1	0,7±0,8

Примечание. 1-й этап — при поступлении; 2-й этап — 3-й день; 3-й этап — 5-7-й день; p<0,05 — по сравнению с 1-м этапом; † — p<0,05 по сравнению со 2-м этапом.

Таблица 3. Клиническая эффективность монотерапии моксифлоксацином и комбинации цефтриаксон\азитромицин

Показатель	Моксифлоксацин	Цефтриаксон\азитромицин
Длительность синдрома СВР (дней)	1,4±0,8 *	2,5±1,4
Длительность пребывания в ОРИТ (дней)	2,7±1,3 *	3,9±1,4
Длительность пребывания в госпитале (дней)	22,4±4,1	21,7±3,4
Длительность антибиотикотерапии (дней)	7,0±0,4 *	10,0±0,5

ресс воспалительного ответа сопровождался нормализацией содержания в кровотоке и IL-10. Данную динамику следует расценивать как весьма благоприятную, поскольку известно, что уровень данного цитокина коррелирует с исходом заболевания [12]. Содержание в крови CRP снижалось сравнимыми темпами при обеих схемах антибактериальной терапии. Затухание системного воспаления сопровождалось восстановлением функционального статуса пациентов и купированием синдрома полиорганной недостаточности. Тем не менее, если ориентироваться на значения шкалы SOFA, выраженность органной дисфункции к третьему этапу при терапии моксифлоксацином была меньше ($p=0,02$), также как и длительность синдрома системной воспалительной реакции — $2,5\pm 1,5$ vs $1,4\pm 0,8$ дня.

Судя по содержанию HLA-DR рецепторов на моноцитах, можно утверждать об отсутствии у больных, включенных в исследование феномена «иммунного паралича», однако при комбинированном варианте терапии наблюдалось более быстрое повышение лейкоцитарной активности, что могло быть связано с иммуномодулирующим действием азитромицина [7].

Более быстрое купирование синдрома

СВР при лечении моксифлоксацином влияло и на длительность пребывания в ОРИТ — она была статистически значимо короче, также как и общая продолжительность антибиотикотерапии (табл. 3).

Не смотря на достаточно высокую исходную тяжесть состояния, наличие синдрома пслиорганной дисфункции, летальных исходов в обеих группах больных не отмечалось. Безусловно, отсутствие летальности в наших наблюдениях от тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы во многом связано с молодым возрастом и отсутствием значимой фоновой патологии. В этой связи мы не считаем возможным экстраполировать полученные результаты на всю популяцию больных с ВП. Соответствующие исследования должны быть выполнены.

Заключение

Ступенчатая терапия моксифлоксацином внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом, у военнослужащих срочной службы позволяет более быстро купировать синдром системного воспаления и сократить пребывание в ОРИТ в сравнении с комбинацией цефтриаксон\азитромицин.

Литература

- Houck P., Bratzler D., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164: 637-644.
- Dellinger R.P., Carlet J., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for of severe sepsis and septic shock. Crit Care Medicine 2004; 32: 858-873.
- Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. М.:Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. 130с.
- Mandell L., Bartlett J., Dowell S. et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Inf Dis 2003; 37: 1405-1433.
- Niederman M., Mandell L., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults of community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754.
- British Toracic Society Standards Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults.
- Macrolides as biologic response modifiers: immunomodulatory and anti-inflammatory effects Chest 2004; 125(Suppl): 415-785.
- Martinez R., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of a macrolides to a ? -lactams based empirical antibiotic regimen is associated with lower in hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Inf Dis 2003; 36: 389-395.
- Baddour LM, Yu V., Klugman K. et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 440-447.
- Fogarty C., Siami G., Kohler R. et al. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxon sodium and erythromycin followed by claritromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. Clin Inf Dis 2004; 38: 16-23.
- Lode H., Choudhri S., Haverstock D. et al. Efficacy and safety of sequential IV\PO moxifloxacin for treatment of severe community-acquired pneumonia. Critical care 2002; 6(Suppl1): 88.
- Glynn P., Coakley R., Killgallen I. et al. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community-acquired pneumonia. Thorax 1999; 54: 51-55.