

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Носков Игорь Юрьевич

**Особенности течения и пути оптимизации интенсивной терапии
внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом,
у военнослужащих срочной службы**

Специальность – 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.А. Руднов

Екатеринбург – 2011

Оглавление

	Стр.
Список используемых сокращений.....	4-5
ВВЕДЕНИЕ.....	6-12
Глава 1. Проблема тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих (Обзор литературы)	
1.1 Особенности внебольничной пневмонии у военнослужащих	13-17
1.2 Пневмониогенный сепсис и системное воспаление.....	17-26
1.3 Анализ существующих подходов к антибактериальной терапии.....	26-34
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	35-38

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. Внебольничная пневмония, осложнённая сепсисом, у военнослужащих срочной службы	
3.1 Эпидемиология.....	39-41
3.2 Факторы риска.....	41-42
3.3 Структура органной дисфункции	42-47
3.4 Особенности цитокинового ответа	47-52
3.5 Оценка информационной ценности шкал тяжести состояния и органной дисфункции в определении прогноза заболевания.....	52-57
Глава 4. Пути оптимизации интенсивной терапии пневмониогенного сепсиса у военнослужащих срочной службы	
4.1 Выбор способа респираторной поддержки	58-61
4.2. Сравнительная оценка комбинации цефтриаксон/азитромицин и монотерапии моксифлоксацином	61-65
4.3. Контроль продолжительности АБТ по динамике содержания в крови прокальцитонина.....	66-71
4.4. Фармакоэкономический анализ затрат на антибактериальную терапию....	71-75

Общее заключение.....	76-83
Выводы.....	84-85
Практические рекомендации.....	86-87
Список литературы.....	87-100

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБТ - антибактериальная терапия

ВП - внебольничная пневмония

ВСС – военнослужащие срочной службы

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

М – среднее значение

Me – медиана выборки

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СВ – системное воспаление

СВР – системная воспалительная реакция

ПОН/MODS – синдром полиорганной недостаточности (multiple organ dysfunction syndrome)

CCBP/SIRS – синдром системной воспалительной реакции / systemic inflammatory response syndrome

АССР – American College of Chest Physicians (Американский колледж пульмонологов)

АРАСНЕ II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CURB-65 - (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood)

CRB-65 - (Confusion, Respiratory rate, Blood)

PORT - (Pneumonia Outcomes Research Team)

PSI - (Pneumonia severity index)

SCCM – Society of Critical Care Medicine (Общество специалистов критической медицины)

SOFA – Sepsis-related organ failure assessment

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

ОР - относительный риск

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

РИ – респираторный индекс

РАО – реанимационно-анестезиологическое отделение
ПриУрВО – Приволжско-Уральский военный округ
ВАП – вентилятор - ассоциированная пневмония
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ФНО – фактор некроза опухоли
ИЛ – интерлейкин
‰ – 1:1000 (промилле)
% - 1:100 (процент)
ИНФ - интерферон
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
СШ – септический шок
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОПД – острая почечная дисфункция
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
СИИС - сепсис - индуцированная иммуносупрессия

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничную пневмонию (ВП) относят к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям. В России ВП ежегодно заболевает более 1,5 млн. человек. В целом её распространенность в нашей стране составляет 3,86 ‰, в Свердловской области 3,5 ‰ [27,33].

В США ежегодно регистрируется 5,6 млн. пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), и 1,1 млн. из них нуждается в лечении в стационарных условиях, а общая стоимость материальных затрат, связанных с данным заболеванием, превышает 8 миллиардов долларов в год [9,40,97,102]. Кроме того, на протяжении уже многих десятилетий, ВП устойчиво занимает первое место по причинам летальности среди инфекционных заболеваний. Летальность больных при ВП на дому колеблется от 1 до 5%, в стационарах составляет 12%, а в отделениях интенсивной терапии достигает 54% [33,37,97,100].

Ещё более высокий уровень заболеваемости ВП отмечается в организованных военных коллективах России и зарубежных стран. Так, по данным ежегодных отчетов Министерства обороны РФ, заболеваемость ВП у военнослужащих срочной службы (ВСС) в 2000 – 2003 годах превышала 40 случаев на 1000 человек в год [7,10]. Особенно тревожная ситуация отмечается в частях, в которых происходит существенное обновление коллектива за счет молодого пополнения: 65 % всех случаев внебольничной пневмонии в Вооружённых силах США приходится на долю новобранцев. Характерным примером являются учебные центры округов и флотилий, ставшие традиционными очагами эпидемических вспышек ВП [51]. Именно здесь наблюдается крайне высокий уровень заболеваемости, достигающий 200 ‰ за первые шесть месяцев службы [11]. Подобная ситуация прослеживается и в Вооруженных силах других стран [71,72]. Характерной чертой эпидемического процесса является примерно одинаковый уровень заболеваемости, как в зимнее, так и в летнее время, что связано с формированием новых коллективов в ноябре–декабре и апреле–мае.

Такой подъем заболеваемости, по всей видимости, обусловлен психологическим стрессом, непривычными для призывного контингента физическими нагрузками, недостаточностью потребления белков, витаминов и микроэлементов. Вероятно, определенную роль играют наличие в анамнезе хронических заболеваний, а также скученность в размещении военнослужащих. Имеются сообщения, указывающие на наличие взаимосвязи возникновения острых инфекций или активации её хронических очагов с психологическим стрессом, ведущим к снижению антиинфекционной защиты [122]. Так, в исследованиях, выполненных среди новобранцев США, доказано наличие супрессии функции Т-клеточного звена иммунитета, ассоциированное с наблюдаемым в первые 4–6 недель стрессом и обусловленное недостаточным энергетическим рационом со снижением массы тела, в среднем на 15,6% от исходного уровня [77]. Известно, что в генезе полиорганной недостаточности (ПОН) при инфекциях различной локализации, включая пневмонию, ведущую роль играет прогрессирование системного воспаления (СВ) [33,34,41,42,120]. В свою очередь, в его формировании весьма значимое место принадлежит цитокиновой сети, контролирующей практически все процессы развития иммунной и воспалительной реактивности. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов. Однако при выраженном локальном воспалении некоторые из них: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 могут накапливаться в крови в количестве, достаточном для реализации своих длиннодистантных эффектов, инициируя и поддерживая формирование функциональных органных расстройств [23].

Высокая распространенность ВП среди военнослужащих срочной службы делают обоснованным рассмотрение течения её тяжёлых форм с позиций синдрома системной воспалительной реакции (СВР) в сравнении с общегражданской популяцией. Принимая во внимание молодой возраст ВСС и отсутствие тяжёлых хронических заболеваний можно предположить существование осо-

бенностей медиаторного ответа и формирования органо-системной дисфункции.

Используемые на сегодняшний день в клинической практике специализированные как шкалы оценки тяжести пневмонии (CRB-65, CURB-65, PORT-PSI), так и неспециализированные в качестве своей обязательной составляющей в систему количественной оценки включают возраст. Их информационная ценность при оценке степени тяжести течения ВП и прогноза у лиц молодого возраста не определена.

Кроме того, из-за недостатка клинических данных дискуссионным остаётся вопрос о возможности проведения монотерапии респираторными фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин). В этой связи, в современных клинических рекомендациях по ведению больных с тяжёлой ВП, указывается на облигатное применение комбинации антибиотиков [27,35,87,106]. Рассматривая тяжёлую ВП с позиций синдрома системного воспаления, представляется важной оценка динамики синдрома при использовании антибактериальных препаратов с различным механизмом бактерицидного действия.

И, наконец, в самое последнее время обозначился интерес к прокальцитонину - биомаркёру, позволяющему принять решение о продолжительности назначения антибиотиков при сепсисе. Между тем, единая позиция клиницистов как в отношении целесообразности использования данной стратегии в целом, так и в отношении необходимого диапазона снижения содержания прогормона в крови пока не сложилась [53,74,81,101].

Цель исследования

Анализ особенностей формирования органно-системной дисфункции при внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы и оптимизация подходов к интенсивной терапии на реанимационном этапе оказания медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Определить закономерности течения СВР и структуры органной дисфункции при ВП у ВСС.
2. Установить особенности цитокинового ответа при развитии сепсиса на фоне ВП у ВСС.
3. Выполнить сравнительную оценку эффективности монотерапии моксифлоксацином и комбинации цефтриаксон\азитромицин при внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом.
4. Оценить возможность определения длительности антибиотикотерапии по динамике содержания прокальцитонина в крови.
5. Провести фармакоэкономический анализ монотерапии тяжелой внебольничной пневмонии и стратегии лечения, основанной на контроле уровня содержания прокальцитонина. Исследовать информационную ценность шкал CRB-65, CURB-65, PORT-PSI при возникновении внебольничной пневмонии у ВСС.

Научная новизна

Впервые при рассмотрении течения тяжелой ВП у военнослужащих срочной службы с позиций синдрома системной воспалительной реакции, выявлены особенности цитокинового ответа на наличие инфекционного очага в лёгких. Установлено, что в развитии органных повреждений важную роль играет дисбаланс ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, а тяжесть функциональных нарушений ассоциирует с гиперпродукцией ИЛ-6. Выполнено научное обоснование возможности терапии пневмониогенного сепсиса моксифлоксацином без добавления других антимикробных средств и определения её длительности посредством оценки динамики содержания в крови гормокина прокальцитонина.

Впервые определена прогностическая ценность классических шкал тяжести ВП - CRB-65, CURB-65, PORT-PSI при развитии данного заболевания у ВСС.

Практическая значимость

У военнослужащих срочной службы при развитии ВП, осложнённой сепсисом, определены закономерности формирования и течения органо-системной дисфункции, позволяющие оценить ответ на проводимую интенсивную терапию и прогнозировать её течение. Разработаны показания для принятия решения о ранней искусственной респираторной поддержке.

Выполненная аргументация возможности монотерапии моксифлоксацином расширяет спектр выбора препаратов для данной нозологии и создаёт условия для снижения потенциального риска индукции резистентности возбудителей ВП.

Обоснована целесообразность и приемлемость 2-х этапного (1-е и 6-е сутки) контроля содержания прокальцитонина в крови для определения необходимой продолжительности антимикробной терапии. Показано, что использование режима ступенчатой терапии моксифлоксацином и контроль уровня прокальцитонина через пять дней терапии позволяют сократить длительность антибактериальной терапии и снизить её стоимость. Установлено, что при возникновении пневмонии у ВСС классические шкалы CRB-65, CURB-65, PORT-PSI, рекомендуемые для оценки тяжести ВП, не обладают прогностической значимостью в определении исхода заболевания и выбора места лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. У военнослужащих срочной службы течение внебольничной пневмонии чаще осложняется развитием сепсиса с органной дисфункцией, чем у их ровесников, не призванных в Вооружённые силы. В отличие от гражданских лиц среднего и пожилого возраста в структуре ПОН значимо чаще присутствует шок, острая почечная, печёночная дисфункция и отсутствует энцефалопатия.
2. Формирование органной дисфункции у ВСС реализуется на фоне дисбаланса ИЛ-6 и ИЛ-10 в сторону преобладания воспаления. Для синдрома ПОН характерна меньшая тяжесть, чем в популяции гражданских лиц и быстрый регресс шока и дыхательной недостаточности.
3. Классические шкалы оценки тяжести внебольничной пневмонии: CRB-65, CURB-65, PORT-PSI у военнослужащих срочной службы с пневмониогенным сепсисом не обладают прогностической значимостью в определении исхода и места лечения.
4. Монотерапия моксифлоксацином в режиме ступенчатой терапии (Step down) обладает одинаковой клинической эффективностью в сравнении с комбинацией цефтриаксон/ азитромицин и позволяет на 43,2 % снизить затраты на антибактериальную терапию.
5. Антибактериальная терапия пневмониогенного сепсиса у ВСС может быть остановлена при устойчивом регрессе синдрома СВР и снижении уровня прокальцитонина в крови в 5 и более раз от исходного значения.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты работы доложены на Национальном Конгрессе пульмонологов России (Екатеринбург, 2008), XI-м Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные алгоритмы диагно-

стики и стандарты лечения в клинической медицине» (Москва, 2008), на межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум – 2010» (Екатеринбург, 2010), международных конференциях МАКМАХ (Москва, 2010; Казань, 2010). По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ - 3.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в практике ОРИТ и пульмонологического отделения окружного военного клинического госпиталя № 354, в ОАР госпиталя ВВ МВД Екатеринбурга, ОРИТ МО «Новая больница», МУ ЦГКБ № 7 г. Екатеринбурга.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы характеристики клинического материала и методов, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 25 таблицами. Указатель литературы содержит 39 отечественных и 83 зарубежных источника.

Глава 1. Проблема тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих (Обзор литературы)

1.1 Особенности внебольничной пневмонии у военнослужащих

Внебольничная пневмония (ВП) остается распространенным и тяжелым заболеванием, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, успехи вакцинопрофилактики. В США пневмония входит в число 6 ведущих причин смертности и занимает первое место в структуре летальности среди инфекционных заболеваний.

Высокий уровень заболеваемости отмечается в организованных военных коллективах России и зарубежных стран. С 1992 г. заболеваемость ВП военнослужащих по призыву выросла в 6 раз. Так, по данным ежегодных отчетов Министерства обороны РФ, заболеваемость ВП у военнослужащих срочной службы в 2000 – 2003 годах превышала 40 случаев на 1000 человек в год [7,10]. В 2001 г. заболеваемость ВП достигла 43,8 ‰ [20]. Особенно напряженная ситуация отмечается в частях, в которых происходит существенное обновление коллектива за счет молодого пополнения – в учебных центрах и пунктах распределения личного состава. В армии США 65 % всех случаев внебольничной пневмонии приходится на долю новобранцев. Характерным примером являются учебные центры округов и флотилий, ставшие традиционными очагами эпидемических вспышек ВП. Здесь наблюдается самый высокий уровень заболеваемости, достигающий в течение 2 месяцев от момента комплектования учебной группы 50‰ (до 200‰ за 6 мес.) [11]. После транспортировки у 20-30 % военнослужащих пневмонии выявляются в пунктах приема молодого пополнения [2]. Характерной чертой эпидемического процесса является одинаковый уровень заболеваемости как в зимнее, так и в летнее время, что связано с формированием новых коллективов в ноябре–декабре и апреле–мае. При сравнении этих показателей с заболеваемостью среди лиц, проходящих военную службу по

контракту, выявляется, что в последнем случае она в десятки раз меньше и составляет 4,7 % [10]. Подобная ситуация прослеживается в Вооруженных силах других стран. Так, по данным Медицинского исследовательского центра Военно-морских сил США, в структуре инфекционной патологии до 25–30 % госпитализаций обусловлено ВП [54]. До 20 % новобранцев в первые 2 мес. службы были госпитализированы по поводу острых инфекций нижних дыхательных путей [58]. Также о вспышках ВП в учебных центрах в пределах 7 % сообщает S.Craig [54]. Еще большее значение (12,6 %) приводит J.Sanchez [107]. В основном подавляющее количество случаев заболевания регистрируется в первый месяц после прибытия в учебный центр, т.е. во время адаптации к новым жизненным условиям. Такой подъем заболеваемости, по всей видимости, обусловлен непривычными для призывного контингента физическими нагрузками, недостаточностью потребления белков, витаминов и микроэлементов. Об этом, в частности, свидетельствует связь острых инфекций и активации хронических очагов инфекции с психологическим стрессом, ведущим к снижению иммунного ответа [55,61,69]. Вероятно, одним из пусковых факторов в активизации эпидемического процесса пневмоний в воинских коллективах играет фактор «перемешивания» во время поступления молодого пополнения.

В Вооруженных силах РФ в среднем заболеваемость пневмониями военнослужащих срочной службы за двадцатипятилетний период составила 12,4 %. Наиболее высокая заболеваемость среди военнослужащих регистрировалась в Дальневосточном и Забайкальском регионах, соответственно 17 и 24,1%. Особенно высока заболеваемость пневмониями в воинских учебных подразделениях. Например, в некоторых учебных отрядах в Забайкалье, на Дальнем Востоке, на Тихоокеанском Флоте и на Балтике заболеваемость пневмониями достигала 90-130 %. Во время экстремальных ситуаций проблема пневмоний еще более обостряется, например, для личного состава ВС, принимающего участие в локальных военных и вооруженных конфликтах. Во время ведения боевых действий патогенетические механизмы ВП развиваются на фоне синдрома хро-

нического адаптационного перенапряжения. Так, во время боевых действий в Чечне уровень заболеваемости пневмониями у военнослужащих Федеральных войск был в 3,6 раза выше, чем в ВС РФ в целом, и в некоторые месяцы достигал 90-93 % [6]. Тяжелое течение ВП чаще встречалось во время Грузино-Абхазского вооруженного конфликта и в 1-й и 2-й Чеченских кампаниях, пик приходился на зимний период (от 40 до 100 % случаев у ВСС независимо от сроков службы и региона боевых действий) [3]. Несомненна связь начала заболевания с переохлаждением организма, спецификой боевой деятельности и существенными недостатками в организации размещения личного состава в межбоевой период. Что можно отнести к особенностям течения тяжелой ВП у ВСС? По литературным данным, у 38 % больных ВП-ВСС отмечались сопутствующие заболевания (острый и хронический гаймориты, отиты и риниты). Для больных ВП тяжелого течения были характерны гипотензия (ср. систолическое АД = $97,5 \pm 4,4$ мм рт.ст., ср. диастолическое АД = $62,5 \pm 5,0$ мм рт.ст.), тахикардия (ср. ЧСС = $99,5 \pm 8,1$ в мин) и большая, по сравнению с нетяжелой ВП, длительность стационарного лечения ($33,0 \pm 6,4$ дня). В группу повышенного риска заболевания входят призывники с недостаточным или пониженным питанием. Дефицит массы тела среди больных ВП был отмечен у 16 %, а 41 % заболевших отмечали связь заболевания с переохлаждением. Госпитализация заболевших ВП осуществлялась в большинстве случаев на следующие сутки от момента заболевания, в связи с поздней диагностикой, недооценкой тяжести заболевания, рядом других факторов. Адекватная лабораторная оценка в этих условиях затруднена из-за недостаточного оснащения полевых лабораторий. Особенности в клинических проявлениях заболевания некоторые авторы не отмечают [18]. По данным других исследователей, ВП у ВСС возникает чаще всего в первые месяц, либо полгода военной службы. Отмечается, что тяжелое течение ВП сопровождается острым респираторным дистресс-синдромом, почечной дисфункцией, реактивными психопатологическими реакциями, «инфекционно – токсическим» шоком, токсическим гепатитом и экссудативным плев-

ритом. Как правило, имело место позднее обращение за медицинской помощью (через сутки и более от начала заболевания), стаж курения более 12 лет, пневмония в анамнезе, бронхит в течение предшествующего заболеванию года, наличие на момент обращения хронических заболеваний верхних дыхательных путей, ротовой полости, герпетической инфекции в фазе обострения и (или) сопутствующих грибковых поражений кожи и слизистых, острого респираторно-вирусного заболевания [14]. По данным Э.В. Лучанинова (2006), клиническими особенностями ВП у матросов срочной службы были пониженный уровень гемоглобина и эритроцитов, отсутствие повышения уровня С-реактивного белка, высокий уровень фибриногена, отсутствие у половины обследованных изменений в лейкоцитарной формуле или выраженный сдвиг влево при нормальном количестве лейкоцитов, рестриктивный тип нарушения бронхиальной проводимости [19]. Свои особенности демонстрирует и этиология ВП у ВСС. До 35–50 % случаев ВП в Вооруженных силах обусловлены *Streptococcus pneumoniae* [10,20]. Распространенность пенициллиноустойчивых пневмококков среди военнослужащих в России находится на относительно низком уровне 5–12 % (в среднем 9 %) [16]. Существенное значение в этиологии пневмоний в организованных коллективах имеют также внутриклеточные возбудители. Частота их обнаружения переменчива и составляет 3,4–26,0 % для *Chlamydomphila pneumoniae* и до 56 % для *Mycoplasma pneumoniae* [72,90]. Высокий уровень хламидийных и микоплазменных ВП был зарегистрирован среди новобранцев в Финляндии, где *Chlamydomphila pneumoniae* выявлена более чем у 50 % заболевших, а также в США и Саудовской Аравии, где причиной примерно половины случаев заболевания являлась *M. pneumoniae*. Значимость атипичных микроорганизмов показана при вспышке ВП в учебном центре Военно-морских сил США [50,76].

Пневмококк и атипичные возбудители являются основными, но не единственными возбудителями, обуславливающими вспышки ВП. В течение ноября–декабря 2002 г. в Военно-морской медицинский центр Сан-Диего (США)

было госпитализировано 128 военнослужащих из молодого пополнения с диагнозом ВП. Основной причиной данной вспышки явился стрептококк группы А, выделенный у 31 (24 %) пациента [50]. В этиологии пневмоний в организованных коллективах невелик удельный вес *Haemophilus influenzae*. Этот возбудитель чаще выделяется при хроническом бронхите/хронической обструктивной болезни легких и у курильщиков, достигая в этих случаях 12 % [12].

Летальность при внебольничной пневмонии также различается в зависимости от возбудителя. Наиболее высокая летальность отмечается при пневмонии, вызванной *K. Pneumonia*, *Staph. Aureus* и *Legionella spp.* [35]. Среди пациентов с тяжелой ВП, госпитализированных в ОРИТ (ICU) уровень смерти достаточно высок. Например, в Национальной Системе Здоровья Великобритании, где почти все критически больные пациенты, которые поступают в ОРИТ, нуждаются в проведении вспомогательной вентиляции, докладывается уровень летальности выше 50 % [44]. С другой стороны, уровень смертности в многоцентровом исследовании, изучавшем пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в четырех ОРИТ во Франции, составил 35 %, а ИВЛ проводилась только 52 % больных [80]. В специализированном ОРИТ в Испании уровень смертности составлял 22 %, увеличиваясь до 36 % среди 61 % пациентов, которым требовалось проведение вспомогательной вентиляции [114]. В России смертность при ВП колеблется от 1-3 % у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний до 15-54 % среди пациентов старше 60 лет и при наличии серьезной сопутствующей патологии [33,35].

1.2 Пневмониогенный сепсис и системное воспаление

Системный ответ, обусловленный цитокинами, способен подавлять механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Наиболее значительное влияние сепсис оказывает на лейкоциты, вызывая подавление их функции – т.н. иммунный паралич [67]. Развитие органно-системных повреждений при

сепсисе, прежде всего, связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения, с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода [23,33]. Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов является Т-клетки и активированные макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и различные типы стромальных клеток [23,117]. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов. Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактором некроза опухоли (ФНО) и их эндогенными антагонистами, такими как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО и др., получивших название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы; лихорадку; выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо; усиление лейкоцитопоеза в костном мозге; гиперпродукция белков острой фазы в печени; развитие генерализованных форм иммунного ответа [109]. Вирулентность

пневмококка определяется химическим составом капсулы и, в меньшей степени, ее размером [78]. Очищенный капсульный полисахарид не вызывает воспалительного ответа, при инстиляции непосредственно в легкое, в отличие от недекапсулированного пневмококка, который имеет выраженную воспалительную активность [78]. Покрытая капсульным полисахаридом, клеточная стенка доступна для некоторых компонентов острофазового ответа, что подтверждается ее способностью фиксировать комплемент. Компоненты пневмококковой клеточной стенки привлекают лейкоциты в легкие [118], увеличивают проницаемость эндотелия сосудов мозга и легочного альвеолярного эпителия [78], стимулируют продукцию цитокинов [104], инициируют каскад свертывания [68], стимулирует продукцию тромбоцит-активизирующего фактора (ТАФ) [104], вызывают прямое повреждение нейронов [113]. Присутствие тейхоевой кислоты в компонентах клеточной стенки увеличивает ее провоспалительную активность [115].

У пациентов с пневмонией, легкое является местом начального воспалительного ответа и есть убедительные данные в пользу того, что фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) является при этом ключевым медиатором [91,99]. В отличие от ОРДС имеются данные, полученные в исследованиях на животных, что воспалительный ответ при пневмонии, о котором свидетельствуют повышенные уровни ФНО-альфа в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), первоначально ограничен областью легкого, и цитокины в системной циркуляции могут отсутствовать [65]. У пациентов с односторонней пневмонией Dehoux и соавт. обнаружили более высокие уровни ФНО-альфа в БАЛ жидкости пораженного легкого, чем в противоположном легком [59,120]. Однако, при увеличении тяжести заболевания, цитокины могут также присутствовать в сыворотке пациентов с пневмонией. Обнаружимые уровни ФНО-альфа в сыворотке были найдены у пациентов с тяжелой пневмонией [48,95,110].

Уровни ФНО и ИЛ-1 в сыворотке постоянно повышены при тяжелой пневмонии, и степень их повышения отражает тяжесть заболевания и прогноз [96].

Отсутствие или ограничение эндогенной активности ИЛ-1 положительно влияют на защиту хозяина при псевдомонадной пневмонии [103,111]. Опыты с миоцитами, и эпителиальными клетками *in vitro* показали, что они способны продуцировать цитокины [116]. В исследовании S. Donnelly и соавт. концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1 рецепторный антагонист) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа были значительно повышены у пациентов с ОРДС, по сравнению с контролем. Schütte и соавт. изучали уровни цитокинов у пациентов с ОРДС, тяжелой пневмонией, и кардиогенным отеком легких и обнаружили постоянно повышенные уровни ИЛ-8, ИЛ-6, и ФНО- альфа в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке пациентов с тяжелой пневмонией и/или ОРДС чем у пациентов с отеком легких [112]. Пневмония и ОРДС вызывают местный воспалительный ответ в легком, но появление и уровень цитокинов в системной циркуляции могут быть полезными для дифференцирования между этими двумя состояниями. Для уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 не отмечалось статистически существенных различий между пациентами с ОРДС, тяжелой пневмонией и контролем [45]. Он вызывает выброс других провоспалительных медиаторов и стимулирует привлечение полиморфноядерных лейкоцитов из сосудистого русла [93].

При выраженном воспалении или его системной несостоятельности некоторые виды цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ (интерферон - при вирусных инфекциях) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации своих длиннодистантных эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно - и полиорганной дисфункции [29].

Именно неконтролируемый выброс медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих этот эффект, являются причинами орган-

но-системных повреждений на дистанции от очага [73]. Продолжаются дискуссии и споры относительно диагностики и лечения сепсиса [62,85,121].

В 2001 г. на международной конференции 5 авторитетных медицинских обществ, включая Американский Колледж Торакальных Врачей и Американское Торакальное Общество (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS), посвящённой определению сепсиса, ведущими экспертами Европы и Северной Америки было предложено расширить число клинико-лабораторных симптомов, ассоциирующих с ГВР инфекционного генеза (табл.1.2.1) [100]. Подавляющее число симптомов мы встречаем у больных-ВСС с ВП тяжелого течения.

Таблица 1.2.1

Расширенные диагностические критерии сепсиса (2001 г.)

Инфекция, предполагаемая или подтверждённая в сочетании с несколькими из следующих критериев:
Общие критерии
Лихорадка температура $>38,3^{\circ}\text{C}$
Гипотермия температура $<36^{\circ}\text{C}$
Частота сердечных сокращений $>90/\text{мин}$ (>2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона)
Тахипноэ
Нарушение сознания
Необходимость инфузионной поддержки (>20 мл/кг за 24 часа)
Гипергликемия ($>7,7$ ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
Критерии воспаления
Лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$
Лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$
Сдвиг в сторону незрелых форм ($>10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов
Содержание С реактивного белка в крови >2 стандартных отклонений от нормы
Содержание прокальцитонина в крови >2 стандартных отклонений от нормы
Гемодинамические критерии
Артериальная гипотензия: $\text{АД}_{\text{сист}}^{\text{a}} < 90$ мм. рт. ст., $\text{АД}_{\text{ср}}^{\text{a}} < 70$ мм. рт. ст., или снижение $\text{АД}_{\text{сист}}$

более чем на 40 мм. рт. ст. (у взрослых) или снижение АД _{сисг} как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы.
Сатурация S _{VO2} >70%
Сердечный индекс >3,5 л/мин/М ²
Критерии органной дисфункции
Артериальная гипоксемия PaO ₂ /FiO ₂ <300
Острая олигурия <0,5 мл/кг × час
Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг %).
Нарушения коагуляции: АПТВ ^b >60 сек. или МНО ^c >1,5.
Тромбоцитопения <100×10 ⁹ /л
Гипербилирубинемия >70 ммоль/л
Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)
Индикаторы тканевой гипоперфузии
Гиперлактатемия >1 ммоль/л
Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей
^a АД _{сисг} – систолическое артериальное давление, АД _{ср} – среднее артериальное давление

«Системное воспаление – это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный (стадиоспецифичный для хронического варианта) патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях» [23].

Рассмотрение пневмонии с позиций классификации ACCP\SCCM вызывало негласное неприятие или осторожность многих специалистов в нашей стране в применении данного подхода в клинической практике. Подобного ракурса анализа не предлагал и такой энтузиаст сепсисологии как В.Г.Бочоришвили [4]. Исторически сложилось, что проблема сепсиса является, прежде всего, проблемой хирургических специальностей, а сам сепсис представляет собой патологическое состояние предельной степени тяжести.

Вероятно, первая за последние годы попытка клинического осмысления генерализации инфекции при острых инфекционных деструкциях лёгких в свете современных подходов была сделана молдавским хирургом И.М.Баликой, который на группе пациентов в 160 человек показал, что с позиций критериев ACCP\SCCM определению сепсис соответствовало 50,1 % пациента; тяжёлый сепсис – 22,5 %; септический шок – 4,4 % [22]. В последующем Т.И.Мартыненко и соавт. [5] попытались оценить взаимосвязь тяжёлой пневмонии и сепсиса, используя критерии ACCP\SCCM для 136 пациентов находившихся в ОРИТ. Ими установлено, что все пациенты с тяжёлой пневмонией имели от 2-х до 4-х критериев синдрома СВР. К сожалению, обе группы авторов не охарактеризовали пациентов с позиций органной состоятельности, исхода и длительности нахождения в ОРИТ или в ЛПУ, не исследовали маркеры системного воспаления.

Цитокины - своеобразные «дирижеры» механизмов врожденной и приобретенной иммунологической реактивности на внедрение патогенов [29,33]. Первоначально локальная воспалительная реакция контролируется такими провоспалительными цитокинами, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , Г-КСФ, интерферонами, а также их эндогенными антагонистами, прежде всего, ИЛ-10, рецепторным антагонистом ИЛ-1 и растворимыми рецепторами к ФНО- α . В дальнейшем при превалировании воспалительного компонента над противовоспалительным и повреждении первичных барьерных структур в зоне воспаления происходит «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток [24]. При этом основная функция провоспалительных медиаторов в циркулирующей крови заключается в привлечении в область воспаления лейкоцитов, факторов свертывания крови и комплемента, острофазных белков для выполнения защитной и (затем) восстановительной функции воспалительного процесса [29].

Воспалительный ответ при пневмонии, о котором свидетельствовало повышение уровня ФНО-альфа в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, первоначаль-

чально ограничен областью легкого, и цитокины в системной циркуляции могут отсутствовать. У пациентов с односторонней пневмонией Dehoux и соавт. обнаружили более высокие уровни ФНО-альфа в БАЛ жидкости пораженного легкого, чем в противоположном легком [59]. Однако, при увеличении тяжести заболевания, цитокины (ФНО, ИЛ-1) начинали регистрировать в сыворотке пациентов [96]. Характерно, что содержание данных провоспалительных медиаторов в крови коррелировало с возникновением функциональных органных нарушений, их тяжестью и прогнозом [111]. Миграция нейтрофилов в легкое происходит под влиянием эндогенных (хемокины) и экзогенных хемотаксических факторов. Показано, что хемокины являются важными эндогенными хемотаксическими факторами для активации ПМЯ при граммотрицательной пневмонии [84]. Интерлейкин-8 - прототип семейства цитокинов известен как СХС-хемокин. Это семейство хемотаксических цитокинов является - мощным и эффективным аттрактантом для полиморфно-ядерных лейкоцитов и как полагают, ответственным за легочную их активацию в ответ на инвазию граммотрицательных бактерий [92]. После распознавания граммотрицательных бактерий, ИЛ-8 продуцируется непосредственно альвеолярными макрофагами или при активации других клеток в легких через цитокиновые сети. S. Chollet-Martin и соавт. измеряли уровни ИЛ-8 в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с ОРДСВ и тяжелой пневмонией, не осложненной ОРДС. У всех пациентов регистрировалось повышенное количество ПЯН в БАЛ жидкости и увеличение содержания ИЛ -8 в альвеолярных пространствах [52]. Высокие уровни в БАЛ ИЛ-8 совпадали с фатальным исходом, наличием шока и коррелировали с общим клиническим индексом тяжести. Уровни ИЛ-8 в БАЛ были значительно выше у пациентов с ОРДСВ, чем у пациентов с пневмонией. В плазме, уровни ИЛ-8 были одинаково повышенными у всех пациентов и не коррелировали с исходом заболевания или наличием шока. Соотношение жидкость БАЛ/плазма для ИЛ-8 значительно превышало таковое для фактора некроза опухоли альфа [52]. Высокие уровни циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-8 бы-

ли связаны с высокими показателями смертности [119]. Как правило, концентрация ИЛ-6 при критических состояниях повышается более стабильно, по сравнению с другими цитокинами. Чаще всего высокие уровни ИЛ-6 фиксируются при травме и сепсисе [105]. В этих случаях содержание ИЛ-6 в крови часто составляет сотни и тысячи пг/мл и многократно превышает пороговые значения для нормы. ИЛ-6 – важнейший показатель, используемый для разделения пациентов на группы и определения типа терапевтического вмешательства. Подобно ИЛ-6 и ИЛ-8 повышение уровня ИЛ-10 отмечается при травме и сепсисе, а также наблюдается корреляция между высокой концентрацией этого цитокина и неблагоприятными исходами. Кроме того, многочисленными исследованиями установлена корреляция повышенного уровня ИЛ-10 с развитием СШ, СПОН и летальных исходов [60]. Еще одним значимым медиатором СВ является эндогенно-продуцируемый вазодилататор оксид азота (NO). Кроме гемодинамических, эффекты NO включают влияние на продукцию гормонов, рост клеток, ингибирование тромбоцитов и нейрональную передачу [28,29]. Оксид азота, полученный при помощи фермента индуцибельной NO-синтазы (iNOS), вероятно, имеет прямую антимикробную активность благодаря продукции реактивных форм азота, таких как пероксинитрит, а также иммунорегуляторные функции, благодаря модуляции Т-клеточного ответа. Защитная роль iNOS показана на мышцах с генетическим дефектом гена iNOS, которые имеют повышенную восприимчивость к некоторым лёгочным патогенам, включая *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, и *Mycobacterium tuberculosis* [15].

Не вызывает сомнения необходимость поиска и внедрения в практику специфичных и доступных маркёров, позволяющих уточнить клиническую ситуацию по развитию воспалительной реакции. Все большее значение в настоящее время придается такому маркёру СВ, как прокальцитонин (PCT) [29,47]. В отличие от СРБ, изменения концентрации PCT возникают чрезвычайно быстро, они соответствовали динамике ФНО и предшествуют таковой ИЛ-6.

В связи с наличием доказательств высокой информационной ценности РСТ как маркера СВ, представляет интерес анализ его содержания в крови и взаимосвязи с тяжестью пневмонии, особенностями клинической картины, течением болезни и прогнозом. Главным недостатком существующих исследований является отсутствие сопоставления между содержанием РСТ и отсутствием\наличием проявлений органной недостаточности и степенью тяжести полиорганного синдрома как критерия развития выраженной СВР. Наш небольшой собственный материал, который в силу его малочисленности не может быть подвергнут статистической обработке, свидетельствует, что такая взаимосвязь при пневмонии, по-видимому, существует.

В формировании СВР, помимо вирулентности микроорганизмов, более существенное значение имеет реактивность макроорганизма, а не объём лёгочной ткани вовлечённой в воспаление. Классические критерии тяжёлой пневмонии не всегда ассоциируют с СВР. Наличие 2-4-х симптомов синдрома СВР без признаков органной дисфункции при пневмонии не всегда сопровождается повышением в крови уровня медиаторов, инициирующих СВ на дистанции от первичного очага, что подтверждает недостаточную чувствительность критериев синдрома. В этих условиях крайне важна регистрация остро развившихся проявлений органной дисфункции, как критерия СВ.

1.3. Анализ существующих подходов к антибактериальной терапии

В литературе приводятся различные данные, как по эмпирической АБТ тяжелой ВП, (до 3 антибиотиков одновременно, среди них аминогликозид), так и по продолжительности лечения (от 16 до 49 суток) [18,28]. Зарубежные рекомендации по выбору стартовой эмпирической терапии тяжелой ВП принципиально не отличаются. В рекомендациях Британского Торакального Общества (BTS) при тяжелой ВП рекомендуемая схема включает: ко-амоксиклав, либо цефуроксим, либо цефотаксим в комбинации с эритромицином, либо с кларит-

ромицином. К комбинации возможно добавление рифампицина. В качестве альтернативной комбинации возможно назначение комбинации левофлоксацина и бензилпеницилина [43].

В руководстве по лечению ВП Американского Общества Инфекционных Заболеваний (IDSA) 2003 года указывается, что пациентам, нуждающимся в госпитализации в ОРИТ необходимо назначать комбинированную антибактериальную терапию: β - лактам + макролид, либо β - лактам + фторхинолон. Суть такой комбинации у пациентов ОРИТ заключается в том, чтобы обеспечить активность в отношении двух наиболее часто выделяемых возбудителей, выделяемых у умерших больных – *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* В рекомендациях IDSA отдается предпочтение следующим β - лактамам и комбинированным с ингибиторами β - лактамазы препаратам: цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин/сульбактам и пиперациллин/сульбактам. Рекомендуются фторхинолонами являются левофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин. Пациентам со структурными заболеваниями легких, такими как бронхоэктатическая болезнь легких или муковисцидоз, IDSA рекомендует назначать препараты с активностью против видов *Pseudomonas* [86].

В рекомендациях Американского Торакального Общества (ATS), также отмечается, что пациенты с тяжелой ВП должны получать антибиотик, активный в отношении *S pneumoniae* и *Legionella spp.*, но пациенты должны быть разделены по наличию факторов риска инфекции *P. aeruginosa*.

Группа А. Отсутствуют факторы риска инфекции *P. aeruginosa* (наличие у пациента муковисцидоза либо бронхоэктатической болезни). Рекомендуется использование β -лактамов, активных в отношении антибиотико-резистентного *S. pneumoniae* в комбинации с макролидом, либо фторхинолоном. ATS не поддерживает использование β -лактамов, активных в отношении *P. Aeruginosa* при отсутствии подозрений на инфекцию, связанную с этим микроорганизмом. В связи с недостаточностью данных, ATS не рекомендует монотерапию фторхино-

лонами у пациентов с тяжелой ВП до тех пор, пока не будет опубликовано больше исследований по проблеме.

Группа В. Если у больного имеются факторы риска инфекции *P. aeruginosa*, рекомендуется назначать два антисинегнойных препарата, активных также в отношении антибиотикорезистентных штаммов *S. Pneumonia* и видов *Legionella*. Этот режим может включать некоторые β -лактамные антибиотики, такие, как цефепим, пиперациллин/тазобактам в комбинации с антипсевдомонадными фторхинолонами (ципрофлоксацин – единственный антибиотик, активный в отношении *P. aeruginosa*). В качестве альтернативы, согласно этим рекомендациям, можно использовать схему, включающую три антибактериальных препарата: β -лактам плюс аминогликозидный антибиотик плюс непсевдомонадный фторхинолон, такой как левофлоксацин, моксифлоксацин или гатифлоксацин. У пациентов с гиперчувствительностью к β -лактамам, при подозрении на инфекцию *P. aeruginosa*, может использоваться азтреонам [100].

В консенсусных рекомендациях IDSA/ATS 2007 года [87], в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (ICU), рекомендуется комбинированная терапия β -лактама (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин/сульбактам) с азитромицином, либо фторхинолоном (более высокий уровень рекомендаций). Пациентам с аллергией на β -лактамы рекомендуется комбинация респираторного фторхинолона и азтреонама [87].

В текущих руководствах не рекомендуется монотерапия респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП. В единственном, имеющемся к настоящему времени, рандомизированном контролируемом исследовании сравнивалась эффективность монотерапии левофлоксацином и комбинированной терапии цефотоксимом с офлоксацином у пациентов ICU (ОРИТ). Пациенты с септическим шоком были исключены. Летальность к 28 дню и общая была сравнимы в изучаемых группах у всех пациентов и пациентов на ИВЛ. Авторы делают вывод о том, что монотерапия левофлоксацином при тяжелой внебольничной пневмо-

нии может быть, как минимум столь же эффективна, как и комбинированная терапия цефатоксимом с офлоксацином. Эти результаты нельзя экстраполировать на больных с септическим шоком, поскольку пациенты с шоком не включались в исследование. Также полученные результаты не относятся к больным, которым требовалось проведение механической вентиляции легких. У пациентов на ИВЛ в группе левофлоксацина чаще была констатирована клиническая и бактериологическая неэффективность антибактериальной терапии, по сравнению с комбинированной терапией, потребовавшая смены антибиотика. Неэффективность терапии, в большинстве случаев, была связана с развитием нозокомиальной суперинфекции [79]. Перспективным представляется использование у больных с тяжелой внебольничной пневмонией нового респираторного фторхинолона моксифлоксацина. Моксифлоксацин превосходит ципрофлоксацин и другие ранние фторхинолоны по действию на пневмококки, стрептококки, стафилококки, хламидии и анаэробы и не уступает по активности на грамотрицательные бактерии. По данным исследования L. Saravolatz и соавт., моксифлоксацин явно превосходит прочие фторхинолоны по активности в отношении *S. Pneumonia* [108]. Левофлоксацин уступает моксифлоксацину по активности на грамположительные бактерии и анаэробы. Активность гатифлоксацина и спарфлоксацина практически не отличается от активности моксифлоксацина, однако последний существенно превосходит первые два по фармакодинамическим показателям в отношении *S.pneumoniae* [31,108].

Если Eric M. Mortensen (2005) сообщает об увеличении летальности при использовании в схеме лечения фторхинолонов, то R. Finch с соавт. делает противоположные выводы. R. Finch с соавт. ступенчатую монотерапию моксифлоксацином сравнивали со ступенчатой комбинированной терапией амоксициллин/клавуланат ± кларитромицин (контрольная группа). Это одно из немногих исследований, в которое было включено значительное количество больных с тяжелой внебольничной пневмонией. Клиническая эффективность в группе моксифлоксацина составила 93 %, в контрольной группе – 85 % [95 CI 2,9% -

13,2%]; уровень эрадикации для моксифлоксацина был равен 94 %, в группе сравнения – 82 % [95 CI 1,2% - 22,9%]. Время для нормализации температуры было ниже в группе моксифлоксацина. По сравнению с контрольной группой, больным в группе моксифлоксацина требовались более короткий курс внутривенного введения препарата и меньшая длительность пребывания в стационаре [66,97]. Моксифлоксацин был включен в руководство по лечению внебольничной пневмонии IDSA/ATS 2007 года с указанием на высокий уровень доказательности рекомендаций. У амбулаторных пациентов и госпитализированных не в ОРИТ (ICU) пациентов назначение моксифлоксацина возможно в режиме монотерапии. У пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией моксифлоксацин, как и другие респираторные фторхинолоны, может быть рекомендован в комбинации с бета-лактамами антибиотиками (высокий уровень доказательности рекомендаций). В качестве препарата для монотерапии, моксифлоксацин у больных с тяжелой ВП не может быть рекомендован до получения убедительных доказательств [66]. Моксифлоксацин удобен возможностью применения ступенчатой терапии, например, существует таблетированная форма моксифлоксацина, биодоступность препарата близка к 100 %. Интересной выглядит способность моксифлоксацина не повышать уровень ключевых провоспалительных медиаторов в процессе гибели бактерий, запускающих реакцию системного воспаления и процесс полиорганного повреждения. В то же время на фоне введения цефалоспоринов 3-го поколения всегда регистрировался значительный прирост их концентраций в крови [25]. При тяжелой ВП неизвестной этиологии, согласно отечественному руководству 2006 года, рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о хламидийной или микоплазменной этиологии, продолжительность антимикробной терапии, согласно рекомендациям, должна составлять 14 дней. При стафилококковой этиологии ВП, а также при указании на легионеллезную инфекцию или при ВП, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, рекомендуемая продолжительность антибакте-

риальной терапии составляет 14-21 день [8]. Сохранение отдельных клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии. В подавляющем большинстве случаев, их разрешение происходит самостоятельно. Длительно сохраняющийся субфебрилитет также не является признаком продолжающейся бактериальной инфекции [8].

Несмотря на появление новых, фундаментальных представлений о сущности органных и системных повреждений при тяжёлом сепсисе и СШ, антибиотики продолжают играть важнейшую роль в лечении. Роль антибиотикотерапии (АБТ) подтверждена более чем пятидесятилетней клинической практикой. Между тем, достаточно очевидно, что её эффективность при развитии шока и ПОН снижается в силу доминирования медиаторных каскадов, приобретающих при данных клинических ситуациях аутокаталитический характер.

Тем не менее, без устранения причины, запустившей патологический процесс излечение вообще невозможно. Критичность ситуации наряду с проведением неотложной органно-системной поддержки требует достижения быстрой эрадикации микробных штаммов с помощью бактерицидных АБП, не оставляя времени на исправление ошибки с выбором препарата.

В этих условиях, в основе выбора стартовой схемы АБТ лежит учёт двух моментов: место возникновения пневмонии (внебольничная или госпитальная) и знание этиологической структуры возбудителей, характера и уровня их чувствительности к антибактериальным средствам. Однако, существование реальных баз данных в ЛПУ, основанных на хорошо организованных микробиологических исследованиях является, пока исключением, чем системой, поскольку в России даже в крупнейших ЛПУ отсутствуют круглосуточные микробиологические лаборатории. В сложившейся ситуации необходимо ориентироваться на результаты многоцентровых национальных исследований.

Национальные руководства рекомендуют следующие схемы лечения (табл. 1.3.1)[30]:

Таблица 1.3.1

Схемы лечения внебольничной пневмонии

	Препарат выбора	Альтернативный препарат	Примечание
Пневмония нетяжелого течения	Бензилпенициллин (ампициллин, амоксициллина\клавуланат) в/в ± макро- лид внутрь Цефуроксим (цефотаксим, цефтриаксон) ± макролид внутрь	Левифлоксацин, моксифлоксацин Азитромицин в/в	Предпочти- тельна сту- пенчатая те- рапия
Пневмония тяжелого течения	амоксициллина\клавуланат (цефотаксим, цефтриаксон) в/в + макролид в/в	Левифлоксацин, моксифлоксацин + цефалоспорин III в/в	

Добавление ванкомицина или линезолида будет оправданным в отделениях с высоким уровнем распространения MRSA или у пациентов с нейтропенией.

В исследованиях *in vitro* показано, что различные АБП по-разному влияют на уровень эндотоксина, наиболее благоприятными в этом отношении являются карбапенемы, не вызывающие повышение его содержания при гибели бактерий. Однако однозначные клинические доказательства значимости данного процесса отсутствуют, и не рекомендуется начинать стартовую терапию ВП с карбапенемов.

Таким образом, среди рекомендаций по проведению АБТ при тяжелой ВП единства нет.

Резюме

Внебольничная пневмония является наиболее распространенным инфекционным заболеванием. В Вооруженных Силах РФ заболеваемость пневмонией достигает 40 % среди военнослужащих по призыву и 200 % среди молодого пополнения. Проблема пневмоний связана, прежде всего, с организацией прие-

ма молодого пополнения, т.к. у 20-30 % военнослужащих пневмонии выявляются сразу после транспортировки (неудовлетворительные бытовые условия), а в 70-80 % случаев заболевание возникает в первые два месяца службы (перестройка организма, изменение состава питания, физические нагрузки, переохлаждения и т.д.). Увеличению количества пневмоний способствуют факторы риска: табакокурение, прием наркотических веществ, недостаточная масса тела, ослабленный иммунный фон, предшествующие частые заболевания органов дыхания и ЛОР, наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, смена климатических поясов, изменение составляющих питания, сученность новобранцев и феномен «перемешивания» призывников, когда в группу здоровых может попасть уже заболевший.

Среди особенностей клинической картины тяжелой ВП у ВСС отмечают гипотензию, тахикардию, реактивные психопатологические реакции, почечно-печеночную дисфункцию, плевриты, пониженный уровень эритроцитов, частое отсутствие реакции со стороны лейкоцитов при выраженном сдвиге влево.

В формировании системной воспалительной реакции, помимо вирулентности микроорганизмов, существенное значение имеет реактивность макроорганизма, а не объём лёгочной ткани вовлечённой в воспаление. Классические критерии тяжёлой пневмонии не всегда ассоциируют с СВР, выраженность которой в свою очередь, тесно связана с развитием органно-системных расстройств и прогнозом. Между тем, наличие 2- 4-х симптомов синдрома СВР без признаков органной дисфункции при пневмонии не всегда сопровождается повышением в крови уровня медиаторов, инициирующих СВ на дистанции от первичного очага, что подтверждает недостаточную чувствительность критериев синдрома и указывает на существование некой промежуточной или «серой» зоны между локальным воспалением и системным. Пониманию процесса могут помочь специфичные доступные маркёры, позволяющие не только уточнить клиническую ситуацию, но и прогнозировать длительность антибактериальной терапии.

Характеристика пациентов с пневмонией с точки зрения классификации АССР\SCCM полезна для понимания тяжести инфекционного процесса, выбора места проведения терапии, её объёма и оценки эффективности.

Терапия тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом, должна начинаться сразу при поступлении военнослужащего в РАО с назначения антибиотика в первые несколько часов. Существуют различные подходы к АБТ, как по назначению антибиотиков (моно- или комбинированная терапия, макролиды или фторхинолоны), так и по длительности лечения (от 7 до 21 суток).

Глава 2. Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных цели и задач в исследование включены пациенты с ВП из 2-х лечебных учреждений Екатеринбурга: ОВКГ №354, куда осуществлялась госпитализация ВСС из ПУРВО и ГКБ №33.

Включение в материал лиц гражданского населения потребовалось для определения особенностей формирования синдрома системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы и оценки его взаимосвязи с развитием органо-системных расстройств и исходом заболевания.

В результате в разработку вошло 134 пациента (ВСС) с ВП в возрасте 18-21 год - из ОВКГ №354, находившихся на лечении в данном госпитале в период с 2007 по 2009 гг., а из ГКБ № 33 - 237 пациентов с ВП различного возраста, но старше 16 лет. Принимая во внимание возраст и место возникновения пневмонии, были сформированы следующие клинические группы больных:

1-я группа (n = 134) – пациенты молодого возраста, военнослужащие срочной службы – $20,1 \pm 0,5$ года;

2-я группа (n = 30) – пациенты молодого возраста, гражданские лица – $22,5 \pm 1,9$ года;

3-я группа (n = 207) – пациенты среднего и пожилого возраста, гражданские лица – $44,0 \pm 4,1$ года.

Главными критериями для включения в исследование служили развитие на фоне ВП синдрома системной воспалительной реакции (СВР), отсутствие предшествующей антибактериальной терапии, хронических заболеваний, одинаковый возраст. Диагноз пневмонии устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов рентгенологического исследования. О развитии синдрома системной воспалительной реакции судили по наличию критериев ACCP/SCCM (R.Vone et al., 1992) [41]. Формирование органной дисфункции и степень её тяжести устанавливали на основании критериев шкалы

SOFA в баллах, а оценку тяжести общего состояния пациентов проводили по шкале APACHE-II при поступлении в ОРИТ. Выбор схемы антибактериальной терапии, объём и содержание интенсивной терапии, проводимой в ОРИТ и отделениях пульмонологии обоих лечебных учреждений, соответствовали национальным Рекомендациям(2004) и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign(2004) [30,55]. В качестве АБТ использовали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) 2 г/сутки вв в комбинации с макролидом (сумамед) 0,5 г/сутки энтерально в контрольной группе и моксифлоксацин 400 мг/сутки вв с последующим переходом на применение таблетированной формы в основной группе. Эта схема лечения применена в нашем исследовании при сравнении комбинированной и монотерапии тяжелой ВП. При определении продолжительности АБТ с контролем динамики РСТ в обеих группах мы использовали только моксифлоксацин 400 мг/сутки вв. Расчёт затрат по информации «Фарм-инфо» № 4 от 23 марта 2009 г.

У 61 больного при поступлении до начала лечения выполняли забор 10 мл крови, которую центрифугировали и сохраняли в холодильнике при температуре -20°C. У 30 больных первой группы взятие крови выполняли в динамике (при поступлении, на 3-и сутки и 5-7-й день интенсивной терапии).

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 Turboх Plus (Finland). В качестве функционального индекса сепсис-индуцированной иммуносупрессии использовали измерение экспрессии HLA-DR молекул на моноцитах. Оценка функционального иммунитета по уровню данного биомаркёра отражает сумму (баланс) про- и противовоспалительного воздействия и иммунный фенотип\фазу сепсиса.

В основе определения HLA-DR лежит взаимодействие моноклональных антител, меченных двойной флуоресцентной меткой с поверхностными антигенами моноцитов, и последующий анализ образцов на проточном лазерном цитометре. Использование антител с двойной меткой, заключается в добавлении к образцу крови два типа моноклональных антител, несущих на себе различные флуоресцентные красители. Таким образом, можно дифференцировать моноциты, связавшие на своей поверхности только первый тип антител, только второй, или оба типа, что позволяет определить долю популяции моноцитов, содержащих молекулы HLA-DR. Экспрессию HLA-DR на моноцитах исследовали методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител CD14-PE, HLA-DR-FITC (Catalag, USA). Анализ образцов проводился посредством проточной цитометрии на цитометре FacsCan (Becton Dickinson, USA).

За нижнюю границу нормы принимали значение в 30%. В качестве контроля служили предельно допустимые границы нормальных значений у лиц (доноров) 18 – 45 лет: для ИЛ- 6; $10 < 5$ пг\мл; TNFa < 8 пг\мл; CRP < 5 мг\дл.

Для установления этиологии ВП у 37 больных перед началом терапии выполнялось бактериологическое исследование мокроты и 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. Исследование уровня прокальцитонина (PCT) производилось на люминометре Lumat LB 9507 (BRAHMS, Германия) с использованием наборов BRAHMS PCT LIA Sensitive (BasisKit LIA BRAHMS, Германия).

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 количественных показателей сравниваемых групп с распределением отличным от нормального судили по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U-тест), для относительных показателей – по тесту χ^2 .

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом УрГМА. Выписка из протокола № 2 от 16 марта 2009 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. Внебольничная пневмония, осложненная сепсисом, у военнослужащих срочной службы

3.1 Эпидемиология

Для понимания распространенности ВП в целом и её тяжёлых форм, в частности осложнённой сепсисом, а также нагрузки РАО в отношении данной нозологии проанализирована ситуация в госпиталях ПриУрВО и отдельно в ОВГ №354 за период с 2007 по 2009 годы. Данные по результатам анализа приведены в рис.3.1.1.

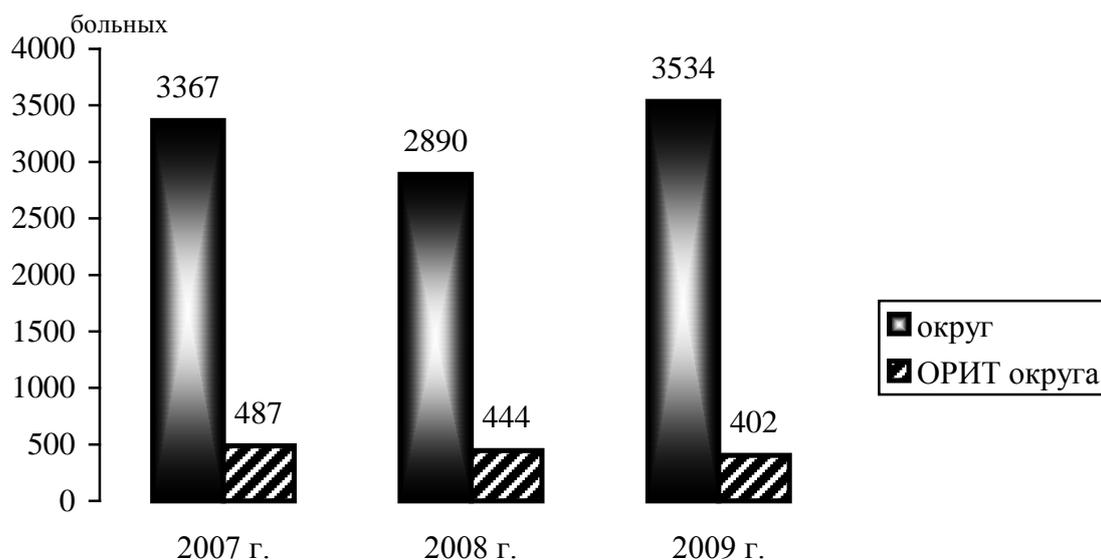


Рис. 3.1.1 Динамика количества больных ВП-ВСС в ПриУрВО

Как видно из рисунка 3.1.1, количество пациентов с ВП, требующих госпитализации в ОРИТ, в среднем по округу составляет от 11,4 до 17,8%, что совпадает с мировыми данными [53,106]. Направляемость в РАО ОВКГ №354 составила 11,9 – 12,1 % (рис.3.1.2).

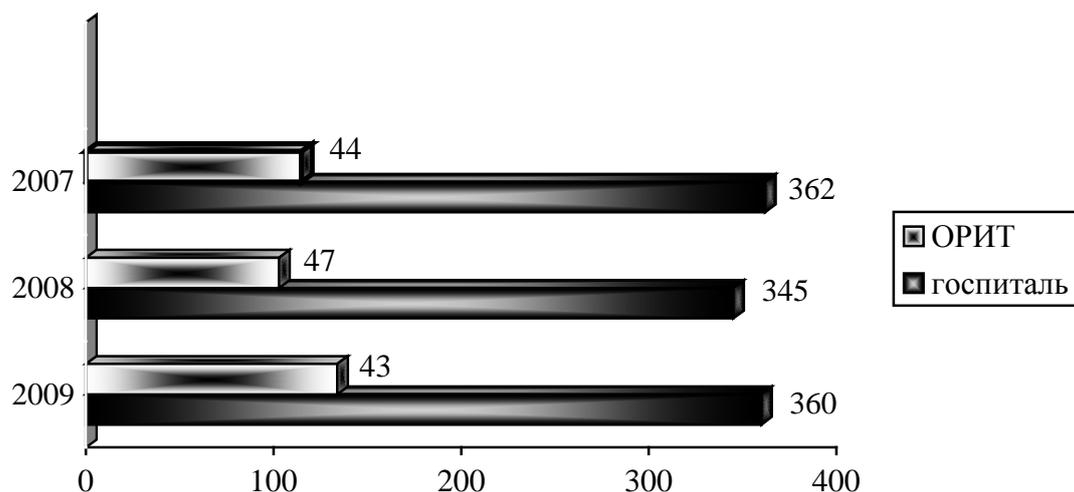


Рис.3.1.2 Динамика количества больных ВП-ВСС в ОВКГ №354

Приведённая статистика нам показалась необходимой для последовательного выхода на распространённость пациентов с ВП, осложнённой сепсисом среди ВСС. Данные, характеризующие тяжесть ВП с позиций классификации R.Vone et al., 1992 [41] представлены в табл.3.1.1.

Таблица 3.1.1

Характеристика пациентов с внебольничной пневмонией с позиций тяжести СВР

	Общее количество	Сепсис (СВР)	СВР + ОД	СВР + шок
В РАО ПУРВО	402	363(90,2 %)	17(4,2%)	22(5,5%)
В РАО ОВКГ №354	134	49(36,5%)	53(39,5 %)	32(23,8 %)

Факторами, способствующими развитию эпидемического процесса, являются скученность при размещении (недостаточный объем воздуха на военнослужащего), облегчающие аэрозольный путь заболевания, рост заболеваемости дру-

гими острыми респираторными заболеваниями, переохлаждение организма, неудовлетворительный микроклимат в спальном помещении, нарушение количественной и качественной составляющих питания, переутомление военнослужащих.

3.2 Факторы риска

У 89 военнослужащих срочной службы с внебольничной пневмоний (ВП) находившихся на лечении в ОВКГ №354 выполнено определение факторов риска развития синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Из них у 40 человек течение ВП осложнилось развитием ПОН и шока, у 49 – нет. Для выявления факторов риска выполняли расчёт отношения шансов (ОШ) преморбидных показателей физического состояния, особенностей анамнеза и прохождения службы. Как видно из представленных данных, единственными статистически значимыми факторами риска развития СШ или ПОН при ВП являются частые переохлаждения и косвенно – длительность службы более полугода.

Таблица 3.2.1

Факторы риска развития септического шока

Фактор	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
ВП в анамнезе	0,36	0,09-1,45	3,84	
Простудные заболевания	1,67	0,50-5,56	9,71	
Переохлаждения	5,33	1,33-21,33	17,59	0,0001
Курение	0,38	0,11-1,34	11,95	
Дефицит массы тела	0,29	0,06-1,44	12,27	
Срок службы менее 0,5 года	0,22	0,07-0,77	17,45	0,00001
Скученность	0,52	0,13-2,09	10,34	
Хронические заболевания				
ВДП	3,43	0,20-58,32	9,78	
Заболевания ССС	3,43	0,20-58,32	9,78	

Таблица 3.2.2

Факторы риска развития ПОН без шока

Фактор	ОШ	95% ДИ	χ^2	P
ВП в анамнезе	0,56	0,20-1,60	5,51	
Простудные заболевания	0,97	0,33-2,84	3,96	
Хронические заболевания ВДП	2,00	0,12-33,38	4,57	
Хронические болезни ССС	2,00	0,12-33,38	4,57	
Переохлаждения	7,00	2,09-23,47	17,76	0,0001
Курение	0,66	0,22-2,01	4,57	
Масса тела	1,48	0,55-3,96	4,69	
Срок службы	0,33	0,11-0,93	9,48	0,002
Скученность	0,28	0,07-1,08	8,19	

Риск развития при ВП СШ или ПОН в 5 и 7 раз выше, соответственно, при наличии в анамнезе частых переохлаждений. Уменьшение риска развития пневмониогенного сепсиса у военнослужащих, прослуживших менее 0,5 года, возможно, связано с еще сохранившимся «домашним резервом» антиинфекционной защиты, вероятно, истощение иммунной системы через 0,5 года армейской службы делает ВСС более восприимчивым к возникновению ВП, что является побудительным мотивом для продолжения исследований в этих группах.

3.3. Структура органной дисфункции

Для изучения структуры органной дисфункции были обследованы 134 больных-ВСС, находившихся в РАО с синдромом системной воспалительной реакции (СВР), развившемся на фоне ВП.

В результате дополнительного обследования больные - ВСС с синдромом СВР в зависимости от наличия органно-системной дисфункции (ОД) и признаков шока разделены на три группы (n = 134):

1 группа – (49 больных) - ВП+СВР без дисфункции - 36,5 %

2 группа – (53 больных) - СВР+орг. дисфункция – 39,5 %

3 группа – (32 больных) - СВР+шок - 23,8 %

Распределяя больных по группам, получили, что среди больных-ВСС с органической дисфункцией чаще всего развивается (n = 85):

-ОДН (62,4 %)

-ОПД (47,1 %)

-шок (25,9 %)

-ОПечН (21,2 %)

-коагулопатия (15,3 %)

Структура ОД при ВП в момент госпитализации в ОРИТ представлена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1

Структура органической недостаточности у больных – военнослужащих

Дисфункция/число больных	ВСС (n = 85)
ОДН	53(62,4%)
ОПД	40(47,1%)
шок	22(25,9%)
ОПечН	18(21,2%)
Коагулопатия	13(15,3%)

В результате анализа установлено, что первым органом, стоящим в цепи развития функциональных органических повреждений при осложнении ВП синдромом системного воспаления у военнослужащих срочной службы являются легкие, что проявлялось уменьшением РИ. Далее по частоте встречаемости отмечаем почечную дисфункцию (увеличение креатинина) и сердечно-сосудистую систему (шок).

Чтобы выяснить, существует ли разница в развитии ОД у ВСС и лиц гражданского населения, были сравнены различные группы населения (Табл.3.3.2):

Таблица 3.3.2
Структура органной дисфункции различных групп населения

Дисфункция системы/органа	Частота развития в структуре органной дисфункции		Р (Критерий Манна-Уитни)
	354 ОБКГ n = 85	33 б-ца n = 207	
ОДН	53(62,4%)	100(48,3%)	0,03
Энцефалопатия	0	44(21,2%)	
ОПД	40(47,1%)	38(18,4%)	0,0001
Шок	22(25,9%)	30(14,5%)	0,02
Коагулопатия	13(15,3%)	34(16,4%)	0,7
ОПечН	18(21,2%)	21(10,1%)	0,4

Далее мы разделили больных-ВСС в зависимости от тяжести состояния по баллам (SOFA, n = 85).

Таблица 3.3.3
Распределение ВСС в зависимости от тяжести состояния по баллам
(SOFA, n = 85)

Оценка	Показатель	1	2	3	М±m.	Всего
Оксигенация	PaO ₂ /FO ₂	33(38,8%)	17(20%)	3(3,5%)	1,4±0,6	30
Коагуляция	Тромбоциты	13(15,3%)			1	10
Печень	Билирубин	9(10,6%)	9(10,6%)		1,5±0,51	25
Ссс	Гипотензия	12(14,1%)	10(11,8%)		1,45±0,51	32
Цнс	Глазго	0				13
почки	креатинин	34(40%)	5(5,9%)	1(1,2%)	1,2±0,5	36

Больные ВП, находившиеся на лечении в гражданском лечебном учреждении, тоже разделены на 3 группы (ВП+СВР, ВП+СВР+ОД, ВП+СВР+шок).

Сравнительный анализ 3-х выделенных популяций населения с позиций оценки стадий, характеризующих тяжесть СВР, позволил установить, что между ними имеется определённое различие в частоте развития органно-

системных расстройств на фоне инфекционного воспаления в лёгких (табл.3.3.4).

Таблица 3.3.4

Возрастные особенности тяжести СВР при внебольничной пневмонии

Категория больных	Сепсис	Тяжелый сепсис	Септический шок
1-я группа (n = 134)	36,5% (49)	39,6% (53)	23,9% (32)
2-я группа (n = 30)	60% (18)	30% (9)	10% (3)
p ₁₋₂	0,0001	0,86	0,09
3-я группа (n = 207)	51,7% (107)	33,8% (70)	14,5% (30)
p ₁₋₃	0,006	0,27	0,028

Оказалось, что течение внебольничной пневмонии у ВСС значительно чаще осложняется развитием органной дисфункции (ОД + шок) – 63,5 %, чем у их ровесников, не призванных в Вооружённые Силы - 40 % ($\chi^2 = 4,674$; $p = 0,03$) и даже лиц среднего и пожилого возраста – 48,3 % ($\chi^2 = 6,973$; $p = 0,008$) (табл.3.3.5).

Таблица 3.3.5

Сравнение развития органной дисфункции у различных возрастных групп

Категория больных	ВП + СВР + ОД + ВП + СВР + ОД + шок
1-я группа (n = 134)	63,5% (85)
2-я группа (n = 30)	40% (12)
3-я группа (n = 207)	48,3% (100)
χ^2 1-2	4,674 ($p = 0,03$)
χ^2 1-3	6,973 ($p = 0,008$)

Сравнение же самой структуры органной дисфункции также позволило обнаружить её заметные отличия от популяции гражданских лиц с ВП (табл.3.3.6).

Таблица 3.3.6

Возрастные особенности структуры органной дисфункции при ВП

Дисфункция системы/органа	Структура органно-системной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией - (% , n)			
	1-я группа (n = 85)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 100)	χ^2 , p
ОДН	62,4%(53)	58,3%(7)	48%(48)	$\chi^2_{1-2} = 0,002$ (p = 0,96) $\chi^2_{1-3} = 3,285$ (p = 0,069)
Энцефалопатия	-	-	21% (21)	
ОПД	47,1%(40)	25%(3)	18% (18)	$\chi^2_{1-2} = 1,282$ (p = 0,25) $\chi^2_{1-3} = 16,745$ (p < 0,0001)
Шок	37,6%(32)	25%(3)	14% (14)	$\chi^2_{1-2} = 0,281$ (p = 0,59) $\chi^2_{1-3} = 12,471$ (p = 0,0004)
Коагулопатия	15,3%(13)	-	16% (16)	$\chi^2_{1-3} = 0,005$ (p = 0,94)
ОПечД	21,2%(18)	-	10% (10)	$\chi^2_{1-3} = 3,655$ (p = 0,05)

Так, у молодого контингента гражданского населения не было зарегистрировано ни одного случая коагулопатии потребления и лабораторных признаков печёночной дисфункции [13]. Имела место заметная тенденция к меньшей частоте развития шока и острого повреждения почек. Возможно, что при большем

включении в исследование пациентов 2-й группы эти различия стали бы статистически значимыми. Однако в силу невысокой распространённости ВП у данного возрастного контингента сделать это непросто. Характерно, что острое повреждение почек и септический шок у ВСС отмечалось чаще, чем у пациентов 3-й группы – лиц среднего и пожилого возраста. Вместе с тем у военнослужащих, не смотря на наличие шока и дыхательной недостаточности, не наблюдалось ни одного случая септической энцефалопатии. Если при ВП с СВР у военнослужащих самым распространённым вариантом полиорганного синдрома являлось сочетание ОДН + ОПД + шок, то у больных старшего возраста – ОДН + энцефалопатия + ОПД. Вместе с тем при большей частоте развития шока, почечной и печёночной дисфункций у ВСС, тяжесть самих функциональных нарушений и синдрома ПОН согласно оценке по шкале SOFA была не высокой, варьируя у подавляющего большинства пациентов в пределах от 1 до 3-х баллов и составляя суммарно $4,4 \pm 0,2$ балла. Ещё меньшей оказалась средняя тяжесть функциональных органических нарушений среди гражданского населения молодого возраста (2-я группа), где она развивалась только у 12 человек из 30 госпитализированных – $2,3 \pm 0,4$ балла по SOFA. Только у 3-х больных с шоком отмечалось формирование ПОН (шок + ОДН + ОПД). В результате среди 134 больных – военнослужащих с ВП, осложненной ПОН погибло 2 человека. В группе лиц гражданского населения молодого возраста погибших не было. В отличие от них у лиц среднего и пожилого возраста тяжесть синдрома ПОН по SOFA была статистически значимо выше – $6,2 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$) как и общая тяжесть состояния по шкале APACHE-II – $16,5 \pm 8,5$ против $5,6 \pm 2,8$ баллов у ВСС. Увеличение числа органов, вовлечённых в процесс формирования ПОН и его тяжесть, повышало риск неблагоприятного исхода среди гражданского населения данного возраста: летальность при 1-2 баллах SOFA составляла 13,1 %; при 4 баллах – 25,6 %. Пациенты с ВП и органической дисфункцией при поступлении характеризовались замедленным ответом на адекватную антибактериальную терапию и были угрожаемы по развитию неблагоприятного исхода.

3.4 Особенности цитокинового ответа

Обнаружение различий в особенностях клинического течения СВР у ВСС в сравнении с гражданским населением различного возраста послужил основанием для проведения анализа цитокинового баланса при ВП. На основании этого были выбраны наиболее значимые гистогормоны, которые согласно множеству исследований, прежде всего, определяют течение процесса СВ и его клинический исход [12,28,48,56,69,71,72,77,95,97,112,120,122]. В частности, к ним относят медиаторы с провоспалительными свойствами - ИЛ-6; ФНО- α и ключевой противовоспалительный цитокин - ИЛ-10. Для оценки баланса воспаления\антивоспаление рассчитывали соотношении между ИЛ-6 и ИЛ-10, поскольку изменения содержания ФНО- α были незначительны (табл.3.4.1).

Таблица 3.4.1

Особенности цитокинового ответа при внебольничной пневмонии

Показатель	1-я группа n = 30	2-я группа n = 10	3-я группа n = 21	p
ФНО- α , пг\мл	8,1 \pm 4,1	14,4 \pm 13,1	35,4 \pm 34,4	p ₁₋₂ = 0,36 p ₁₋₃ = 0,0001
ИЛ-6, пг\мл	426 \pm 417	953,04 \pm 1616,6	2604,6 \pm 4184,6	p ₁₋₂ = 0,9 P ₁₋₃ = 0,0001
ИЛ-10, пг\мл	27,8 \pm 99,0	22,1 \pm 19,1	156,1 \pm 270,7	p ₁₋₂ = 0,017 p ₁₋₃ = 0,0001
ИЛ-6\ИЛ-10	177,5 \pm 748,5	26,7 \pm 32,0	19,6 \pm 22,0	p ₁₋₂ = 0,7 p ₁₋₃ = 0,01

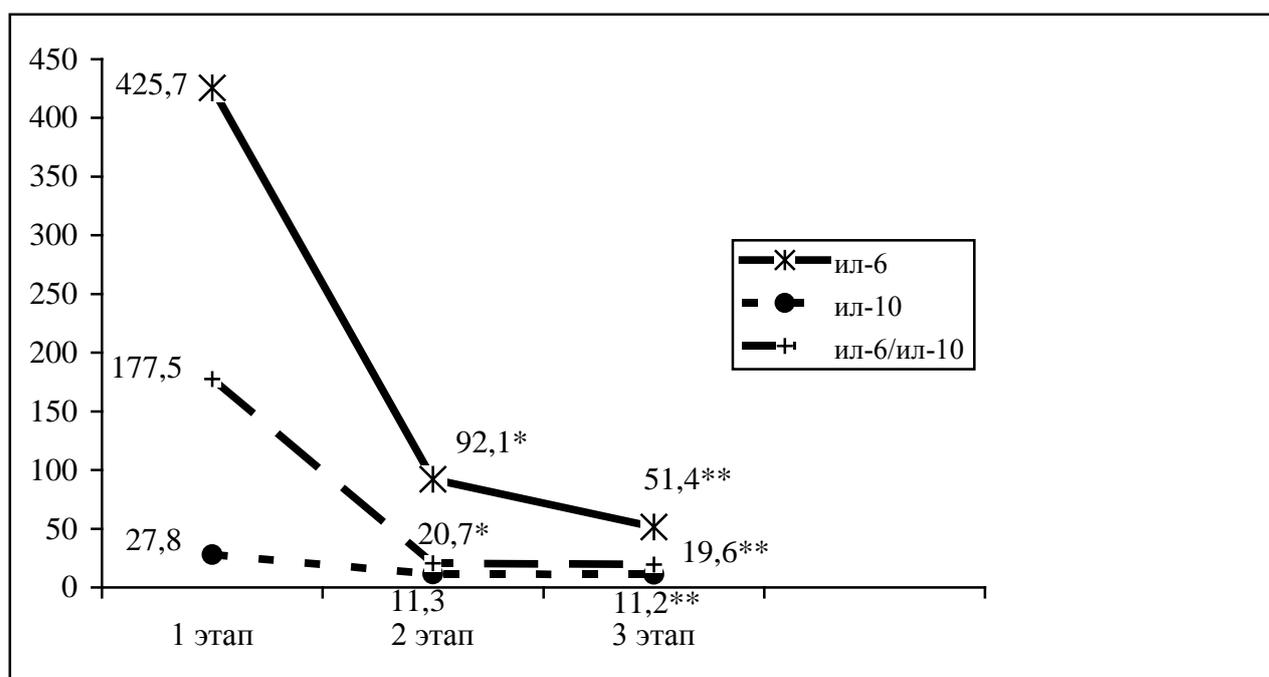
В результате сопоставления данных у ВСС и лиц молодого возраста не привлечённых в армию можно утверждать, что при существовании определённой разницы в структуре ПОН статистически значимых отличий в содержании в крови ключевых цитокинов между ними не зарегистрировано. В то время как содержание в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у ВСС на 25,8 % значимо превышало таковое у лиц молодого возраста, но было существенно

ниже по сравнению с группой пациентов пожилого и среднего возраста. Между тем, следует констатировать, что повышение содержания ИЛ-10 у военнослужащих не устраняло существование более значительного дисбаланса в системе воспаления\антивоспаление. Соотношение ИЛ-6\ИЛ-10 у ВСС в большей степени было сдвинуто в сторону преобладания воспаления по сравнению с пациентами 3-й группы, объединяющей лиц среднего и пожилого возраста.

Возможно, это и служило одной из причин более частого развития у них органических повреждений на фоне инфекционного очага в лёгких. В то же время, величина первоначального «воспалительного натиска» медиаторов при развитии ВП у них была меньше, чем лиц среднего и пожилого возраста, что ассоциировалось с меньшей тяжестью органических расстройств и не сопровождалось развитием летальных исходов.

В этой связи, можно предположить, что для возникновения функциональных органических расстройств первоочередное значение имеет возникновение цитокинового дисбаланса, а тяжесть повреждения будет определяться уровнем подъёма ИЛ-6 и ФНО- α .

Основанием для подобного заключения служат и результаты исследований, в которых показана статистически значимая корреляционная взаимосвязь между содержанием ИЛ-6 и уровнем креатинина в крови ($r=0,4$; $p=0,02$), билирубина ($r=0,41$; $p=0,01$) и коэффициентом оксигенации ($r= -0,39$; $p=0,03$), а также отдельными симптомами синдрома СВР [24]. Более того, в динамике все пациенты отвечали на проводимую интенсивную терапию регрессом синдрома СВР, органической дисфункции, что сопровождалось снижением содержания ИЛ-6 и отчетливой тенденцией к устранению возникшего дисбаланса в системе воспаления (рис.3.4.1).



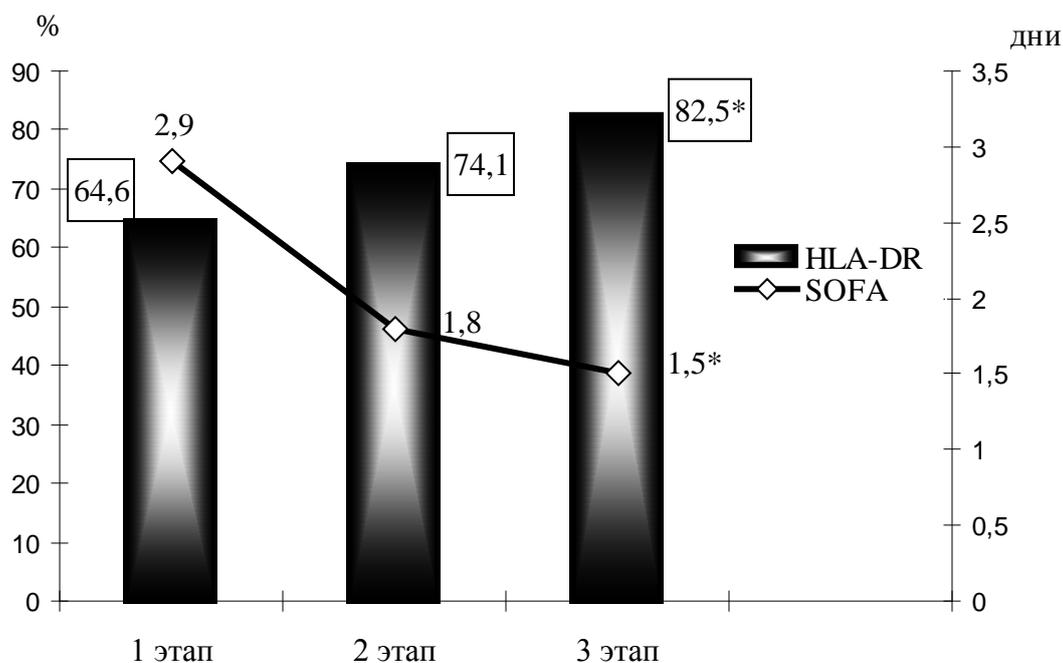
* $p_{1-2} < 0,05$

** $p_{1-3} < 0,05$

Рис. 3.4.1 Динамика содержания цитокинов у военнослужащих срочной службы в ходе интенсивной терапии

Полученные в процессе статистической обработки крайне высокие значения величины 95 % доверительного интервала являются типичными при оценке содержания цитокинов у пациентов с сепсисом. Это связано с особенностями медиаторного ответа наблюдаемого в биологических системах, в которых в отличие от механических отсутствует строгая иерархия и диапазон реакций гораздо шире, что повышает их адаптационный потенциал. Аналогичные закономерности изменения содержания цитокинов были получены и в других исследованиях [32,46,77,97,122].

Известно, что баланс про- и противовоспалительного воздействия, иммунный фенотип сепсиса отражает количество моноцитов экспрессирующих HLA-DR молекулы [123]. Оценка данного показателя в динамике интенсивной терапии у 29 пациентов позволила установить следующее (рис. 3.4.2).



* $p < 0,05$ – по сравнению с 1-м этапом

Рис 3.4.2 Динамика HLA-DR на моноцитах и тяжести органной дисфункции

Ни у одного из них, начиная с момента поступления, доля моноцитов с меткой HLA-DR рецепторов не была менее 30 % - порог, отражающий развитие сепсис - индуцированной иммуносупрессии (СИИС) и коррелирующий с риском госпитальных инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода[83,84]. А в ходе интенсивной терапии наблюдалась устойчивая динамика к увеличению функциональной активности моноцитов, играющих ведущую роль в реакциях как врождённого, так и приобретённого иммунитета. Уже к 5-м суткам пребывания в ОРИТ число моноцитов с HLA-DR молекулами увеличивалось с $64,6 \pm 22,5$ до $82,5 \pm 25,8$ % ($p=0,05$). Характерно, что повышение уровня антимикробной защиты совпадало с тенденцией к восстановлению нормальных взаимоотношений в системе "воспаление - противовоспаление", быстрым регрессом органно-системных расстройств и выздоровлением (балл по шкале SOFA снижался с $2,9 \pm 1,6$ до $1,5 \pm 0,9$; $p=0,001$). К сожалению, мы не имели возможности проведения сопоставления по данному параметру с группой гражданских лиц, однако имеем основания предположить, что способность к быст-

рому восстановлению функционального иммунитета у военнослужащих и лежит в основе низкой летальности даже при развитии шока и ПОН.

3.5 Оценка информационной ценности шкал тяжести состояния и органической дисфункции в определении прогноза заболевания

Известно, что на исход лечения тяжелой внебольничной пневмонии влияют раннее адекватное лечение, а при наличии органно-системной несостоятельности своевременная госпитализация в отделение реанимации. В этой связи прогнозирование течения заболевания, как опережающее отражение действительности является важной составляющей интенсивной терапии.

Для определения места лечения пациентов с внебольничной пневмонией в общей популяции гражданского населения с позиций объёма оказываемой помощи предложено ряд шкал количественной оценки тяжести состояния, среди которых наибольшую популярность получили CRB-65, CURB-65, PORT-PSI [36].

В данном разделе работы представлены результаты оценки информационной ценности шкал CRB-65, CURB-65, PORT-PSI для ВСС (табл. 3.5.1, 3.5.2). В связи с тем, что из 85 пациентов, включённых в разработку, погибло только 2 пациента, мы не могли воспользоваться методологией ROC-анализа и расчёта площади под кривой.

Мы выполнили сопоставление летальности при конкретном количественном значении шкалы у ВСС и гражданских лиц, ориентируясь на данные, приведённые в литературе.

Таблица 3.5.1

Информационная ценность шкалы CRB-65 для прогнозирования исхода внебольничной пневмонии у ВСС (n = 85)

Баллы	0	1	2	3	4	5
Количество больных	39	42	4	0	0	0
Летальность прогнозируемая % [1]	1,2	8,2	9,2	31	40,0	57
Летальность у ВСС %	0	0	50	0	0	0

Из представленного в табл. 3.5.1 материала очевидно, что данная шкала достаточно хорошо отражает распределение риска смерти в группе гражданских лиц среднего и пожилого возраста, но не у ВСС. Аналогичным образом выглядела ситуация при анализе распределения по шкале CURB-65 и шкале PORT-PSI (табл.3.5.2, 3.5.3). Согласно рекомендациям принимающих во внимание количественные значение шкалы CRB-65, 81 пациент должен был лечиться амбулаторно (0-1 балл) и только четверым рекомендовалось бы госпитализация в стационар. По шкале CURB-65, 60 пациентов должны получать амбулаторное лечение, а 24 было показано проведение лечения в стационаре и никому из них не было показано лечение в ОПИТ [1]. Между тем, у всех наших пациентов регистрировалась развёрнутая картина синдрома СВР с тахикардией, гипертермией и проявлениями выраженной интоксикации, а у 63,5 % - те или иные органно-системные расстройства, среди которых на первый план выступали острая дыхательная недостаточность и шок - 39,5 % и 23,8 % соответственно.

Таблица 3.5.2

Информационная ценность шкалы CURB-65 для прогнозирования исхода внебольничной пневмонии у ВСС (n = 85)

CURB-65 балл	0	1	2	3	4	5
Количество больных	22	38	24	1	0	0
Прогнозируемая летальность [38]	3,7	14,7	28,4	36,0	47,1	66,5
Летальность у ВСС %	0	0	4,2	100	0	0

На наш взгляд, установленное несоответствие с описанием прогноза течения ВП в сравнении общей популяцией гражданских лиц связано с несколькими обстоятельствами.

Во-первых, с неспособностью шкал CRB\CURB-65 описывать тяжесть шока и ОДН, почечной дисфункции, а также ряда других прогностически значимых органических нарушений, таких печёночная дисфункция, когулопатия потребления. Шок или ОДН различной тяжести оцениваются в один балл.

Во-вторых, ВСС автоматически не добирают возрастной балл.

В-третьих, наши пациенты не имели какой-либо сопутствующей патологии, что является важнейшим компонентом шкалы PORT, и не могли добавить к общей сумме порядка 90 баллов. Поэтому ни один из них не соответствовал максимальным классам риска – 4-5 (табл.3.5.3). И, наконец, низкая летальность при пневмониогенном сепсисе у ВСС не позволяла выполнить необходимый расчёт исхода от индексированного показателя тяжести состояния.

Таблица 3.5.3

Информационная ценность шкалы PORT-PSI для прогнозирования исхода внебольничной пневмонии у ВСС (n = 85)

Класс риска PORT-PSI	1	2	3	4	5
Количество больных	21	38	26	0	0
Летальность у ВСС %	0	0	7,7	0	0
Прогнозируемая летальность % [38]	0	0	2	5	16

Последнее обстоятельство и относительно невысокий интегральный индекс тяжести ПОН в сравнении с гражданским населением явились причиной недостаточно высокой информационной ценности шкалы SOFA (табл.3.5.4).

Таблица 3.5.4

Информационная ценность шкалы SOFA для прогнозирования исхода внебольничной пневмонии у ВСС (n = 85)

SOFA, балл	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Количество пациентов	0	0	8	23	22	10	14	6	2	0	0
Летальность ВСС %	0	0	0	0	4,5	0	0	0	50	0	0
Прогнозируемая летальность [38]	6,3	13,1	13,1	25,6	25,6	50	50	30,8	30,8	75	75

Характеристика умерших пациентов с позиций количественных значений различных бальных измерительных систем представлена в таблице 3.5.5.

Таблица 3.5.5

Тяжесть состояния и органная дисфункция умерших больных-ВСС (n = 2)

Шкала	Балл при поступлении
APACHE II (1)	10
APACHE II (2)	21
SOFA (1)	4
SOFA (2)	8
PORT-PSI (1,2)	3
CURB-65 (1,2)	3

Таким образом, ни специализированные шкалы оценки тяжести пневмонии, ни шкала SOFA, отражающая тяжесть органной дисфункции, не могут быть использованы в качестве количественных предикторов исхода у ВСС. Результаты нашего исследования показывают существенную роль возраста и сопутствующей патологии в исходе сепсиса. Для пациентов 18 -20 лет необходим поиск новых подходов к прогнозированию исхода. Абсолютным показанием для госпитализации в ОРИТ должна являться необходимость в поддержке кровообращения или газообменной функции лёгких.

Резюме

У военнослужащих срочной службы течение внебольничной пневмонии чаще осложняется развитием сепсиса с органной дисфункцией – 63,5 %, чем у их ровесников, не призванных в Вооружённые Силы – 40 %. Главными предрасполагающими факторами генерализации воспаления служат частые переохлаждения и срок службы более полугода. В отличие от гражданских лиц среднего и пожилого возраста в структуре синдрома ПОН значимо чаще присутствуют шок, острая почечная и печёночная дисфункция. Развитие органно-системных функциональных нарушений на фоне пневмонии сочетается с более значимым дисбалансом в содержании таких ключевых цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-10 в сторону преобладания воспаления по сравнению с пациентами старшего воз-

раста. Вместе с тем, уровень ИЛ-6 и ФНО- α в плазме крови у ВСС ниже, чем у лиц старшей возрастной группы, что ассоциирует с меньшей тяжестью функциональных органных расстройств ($4,4 \pm 0,2$ vs $6,2 \pm 0,4$ балла SOFA) и летальностью (1,5 % vs 25,6 %). Шкалы оценки тяжести пневмонии CRB-65, CURB-65, PORT-PSI у военнослужащих срочной службы не обладают информационной ценностью в определении прогноза течения внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом. При определении показаний для госпитализации в ОРИТ следует ориентироваться на необходимость в поддержке кровообращения и/или газообменной функции лёгких.

Глава 4. Пути оптимизации интенсивной терапии пневмониогенного сепсиса у военнослужащих срочной службы

4.1 Выбор способа респираторной поддержки

Всем пациентам-ВСС, включённым в исследования, начиная с догоспитального этапа, в момент транспортировки проводилась кислородотерапия.

При поступлении в РАО оценка газообменной функции лёгких выполнялась на фоне дыхания кислородом. Особый интерес представляли собой пациенты с клиническими проявлениями септического шока, которые были в полном сознании и по гемодинамической составляющей шкалы SOFA набирали от 2 до 4 баллов, в среднем $2,2 \pm 0,3$. Респираторный индекс при поступлении - 268 ± 94 , а суммарные значения тяжести ПОН по SOFA были на уровне $2,5 \pm 1,8$ баллов. Наличие приемлемого уровня сознания (Глазго 15 баллов) позволяло начинать респираторную поддержку с проведения кислородотерапии через лицевую маску.

Все пациенты (n=22) отвечали повышением сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом выше 90% и, соответственно, респираторного индекса, урежением частоты дыхания.

Однако в дальнейшем, спустя несколько часов, 10-ти из них потребовался перевод на ИВЛ, в связи с увеличением частоты дыхания и тенденцией к снижению SpO_2 и РИ. Остальные 12 больных на фоне поддержки кислородом постепенно повышали коэффициент оксигенации и не потребовали искусственной вентиляции лёгких. Поэтому, для принятия более раннего решения о протезировании функции лёгких, мы посчитали необходимым сравнить особенности исходного статуса пациентов в зависимости от последующего способа респираторной поддержки (табл.4.1.1).

Таблица 4.1.1

Исходный статус пациентов при поступлении и реализованный способ респираторной поддержки (n=22)

Способ РП	PaO ₂ \FiO ₂	Частота дыхания	SOFA, балл	APACHE-II, балл
Кислородотерапия	290± 91	30±4	2,5±1,8	6,5±1,6
ИВЛ	219±37	32±4	4,7±2,4	8,2±5,5
P	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Как следует из данных таблицы 4.1.1, несмотря на то, что все пациенты при поступлении ответили на кислородотерапию, в исходном состоянии между ними имелось различие по степени нарушения газообменной функции лёгких и тяжести синдрома ПОН. С одной стороны это было связано с более низкими значениями респираторного индекса, а, с другой - с появлением функциональных нарушений в печени и почках. По-видимому, возникшие функциональные расстройства в данных органах на фоне СВР отражают как её тяжесть, так и оказывают дополнительную нагрузку на лёгкие. Поскольку в силу их роли в условиях целостного организма повреждение в любой анатомической зоне отражается в той или иной степени на их функции. Таким образом, раннее принятие решения о проведении искусственной респираторной поддержки должно распространяться на пациентов, имеющих респираторный индекс менее 220 и тяжесть ПОН по SOFA более 4-х баллов, несмотря на то, что казалась бы, эти пациенты улучшили свой газообмен на кислородотерапии. Характерно, что длительность ИВЛ у пациентов, потребовавших её проведения, была достаточно непродолжительной и в среднем составляла 3-е суток (1- 11). Из 10 больных

погибли двое: на 9-е и 11-е сутки. Приводим клинические наблюдения летальных исходов.

*Больной Ю., 23 лет. Диагноз: «Внебольничная правосторонняя билобарная пневмония. Пневмониогенный сепсис. ОРДС» При поступлении: t тела- 38,9; ЧД = 28\мин; ЧСС = 122; АД = 85/50 мм рт. ст.; лейкоцитов 6,6 тыс. п/я 34%, РИ – 200, креатинин – 152 мкмоль/л, SpO₂ = 88%; PCT < 0,5 нг/мл. Балл по PORT – 3, CURB-65 - 3, CRB-65-3, APACHE II – 10, SOFA - 4. АБТ – моксифлоксацин 400 мг/с, O₂ терапия через маску. Снижение РИ до 150 – перевод на ИВЛ. Трахеобронхиальный секрет - выделена *Pseudomonas aeruginosa* 10⁴, произведена смена АБТ на дорипенем 1,5 г/с. Дальнейшему прогрессированию СВР (PCT - 36,62 нг/мл) и ОРДС (РИ < 100), способствовала поздняя ВАП, явившаяся причиной летального исхода на 9 сутки.*

*Больной С., 23 лет. Диагноз: «Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония. Пневмониогенный сепсис. ОРДС» При поступлении: t тела- 36,2; ЧД = 30\мин; ЧСС = 126; АД = 70/40 мм рт. ст.; лейкоцитов 24 тыс. п/я 34%, РИ – 151, креатинин – 185 мкмоль/л, SpO₂=84%; PCT - 28,5 нг/мл. Балл по PORT – 3, CURB-65 - 3, CRB-65-3, APACHE II – 21, SOFA - 8. АБТ – моксифлоксацин 400 мг/с + цефтриаксон 2 г/с. Перевод на ИВЛ после неэффективной O₂ терапии через маску. Трахеобронхиальный секрет- выделена *Acinetobacter baumannii* 10⁵, устойчивая к карбапенемам и сульбактаму, смена АБТ на тигециклин 100 мг/с. Несмотря на регресс СВР (PCT - 4,05 нг/мл), персистировал ОРДС (РИ < 100), летальный исход наступил через 11 суток на фоне суперинфекции, связанной с ВАП.*

У оставшихся 8 человек необходимость ИВЛ не превышала 3-х суток. В результате можно утверждать, что у ВСС даже при развитии септического шока на фоне пневмонии возникающее острое повреждение лёгких редко достигает

его тяжёлой стадии – ОРДС. Только в 5-ти случаях из 22 –х респираторный коэффициент был 200 или менее такого значения. Длительность инотропной поддержки и поддержки сосудистого тонуса с помощью допамина у всех 22 пациентов, включая погибших, находилась в пределах 1-2 суток и была сравнимой при обоих способах респираторной поддержки: $1,1 \pm 0,6$ (ИВЛ) и $1,1 \pm 0,3$ (кислород). Ни один из пациентов не погиб от прогрессирования шока. Вероятно, это обстоятельство связано с высокими компенсаторными резервами лиц молодого возраста и отсутствием у них значимой сопутствующей патологии. Поддерживающая интенсивная терапия в условиях адекватной антимикробной терапии достаточно быстро, как правило, в пределах 3-х суток создаёт условия для восстановления ауторегуляции газообмена и кровообращения.

4.2. Сравнительная оценка комбинации цефтриаксон/азитромицин и монотерапии моксифлоксацином

Ранняя адекватная антибактериальная терапия (АБТ) играет определяющую роль в исходе сепсиса [30,57]. Аналогичные данные получены и для тяжелых форм внебольничной пневмонии (ВП) [75]. В последних рекомендательных документах в качестве стартовой схемы АБТ тяжелой ВП рекомендуется комбинация цефалоспоринов 3-й генерации (цефтриаксон, цефотаксим) с антипневмококковой активностью с макролидами или респираторными фторхинолонами [43,86,100]. 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 [49,63,82,89].

Нами проведена оценка эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон/азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом. 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 клинического госпиталя (ОВКГ) №354 в период с 2005-2007 гг. По нашему выбору 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 дня с последующим переходом на прием препарата per os (36 человек). Показанием к переводу на пероральный прием моксифлоксацина служили отсутствие шока, регресс СВР, температура тела менее 38°C, улучшение общего самочувствия, возможность приема пищи.

В целом объем и содержание проводимой интенсивной терапии соответствовали национальным рекомендациям (2005) и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2004) [57]. Пациенты обеих групп, включенных в исследование, в своем исходном состоянии не отличались по возрасту и его тяжести, оцениваемой по шкалам APACHE II и SOFA (табл. 4.1.1).

Таблица 4.1.1

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	-

Бактериологическое исследование крови и мокроты при поступлении до начала антибактериальной терапии было выполнено у 37 больных. Бактериemia зарегистрирована в 4-х случаях: *S.pneumoniae*-2; *S.Warnerii*-1; ассоциация

S.pneumonia и *H.influenza-1*. В мокроте возбудитель пневмонии был идентифицирован у 15 пациентов. У 10-ти из них это был пневмококк, у 2-х в сочетании с гемофильной палочкой, у 1-го пациента - золотистый стафилококк, а еще у одного – *P.aeruginosa*. Принципиальных 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 была рассмотрена динамика ключевых провоспалительных цитокинов, одного из белков острой фазы и реактивность моноцитов по концентрации HLA-DR (табл.4.1.2).

Таблица 4.1.2

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

Примечание: 1-й этап – при поступлении; 2-й этап – 3-й день; 3-й этап – 5-7 день;

* $p < 0,05$ – по сравнению с 1-м этапом; ** - $p < 0,05$ по сравнению со 2-м этапом, *** $p < 0,05$ – по сравнению с 1-м этапом.

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 и липотейхоевой кислоты-экзотоксина, продуцируемого грампозитивными микроорганизмами [83]. В результате анализа можно констатировать заметный регресс СВР при обоих вариантах АБТ. Это подтверждалось существенным снижением содержания ИЛ-10 и CRP. Однако, при более подробном рассмотрении, следует отметить, что содержание ИЛ-6 на фоне терапии моксифлоксацином снижалось существенно быстрее, чем при использовании комбинации цефтриаксона и азитромицина. Так, на третий день терапии фторхинолоном концентрация ИЛ-6 была ниже исходной в 9,9 раза и только в 2,4 раза в контрольной группе. Регресс воспалительного ответа сопровождался нормализацией содержания в кровотоке и ИЛ-10. Данную динамику следует рассматривать как весьма благоприятную, поскольку известно, что уровень данного цитокина коррелирует с исходом заболевания [70]. 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 ($p = 0,02$), так же как и длительность синдрома системной воспалительной реакции – $2,5 \pm 1,5$ vs $1,4 \pm 0,8$ дня ($p=0,001$). Судя по исходному содержанию моноцитов, содержащих HLA-DR рецепторы (69 % и 57 %), можно утверждать об отсутствии у больных, включенных в исследования, феномена «иммунного паралича». Это могло быть связано с коротким сроком поступления в ОРИТ от момента начала заболевания, хотя нельзя исключить и влияние возрастного фактора. Однако при комбинированном варианте терапии наблюдалась тенденция к более быстрому повышению числа моноцитов, имеющих в своей структуре HLA-DR молекулы. Этот феномен, вероятно, связан с иммуномодулирующим

действием азитромицина [83]. Между, тем у наших пациентов он не имел клинического значения.

Поскольку на фоне терапии моксифлоксацеином имело место более быстрое купирование синдрома СВР, что влияло и на длительность пребывания в ОРИТ – она была статистически значимо короче, также как и общая продолжительность антибиотикотерапии (рис. 4.1.1).

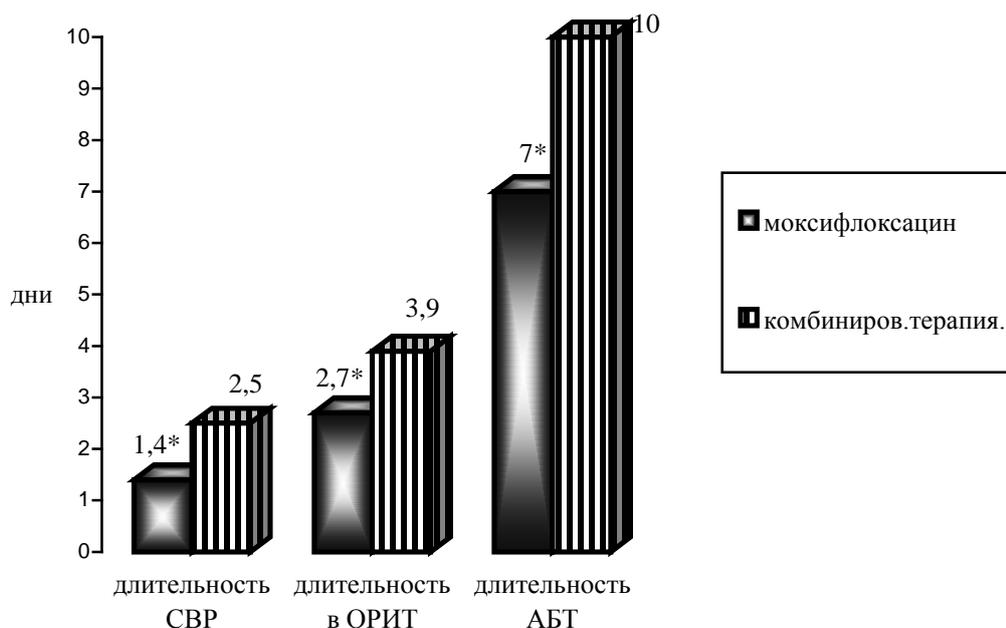


Рис. 4.1.1 Клиническая эффективность монотерапии моксифлоксацеином и комбинации цефтриаксон/азитромицин (* $p < 0,05$)

Несмотря на достаточную высокую исходную тяжесть состояния, наличие синдрома полиорганной дисфункции, летальных исходов в обеих группах не отмечалось. Безусловно, отсутствие летальности в данном наблюдении от тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы во многом связано с молодым возрастом и отсутствием значимой фоновой патологии. В этой связи невозможно экстраполировать полученные результаты на всю популяцию больных с ВП. Соответствующие исследования должны быть выполнены.

4.2. Контроль продолжительности АБТ по динамике содержания в крови прокальцитонина

Рекомендации по длительности антибиотикотерапии (АБТ) при сепсисе носят эмпирический характер и являются отражением позиции отдельных авторитетных специалистов или экспертов медицинских Ассоциаций. При внебольничной пневмонии (ВП) современные протоколы определяют длительность АБТ в более широком диапазоне – 7-21 день в зависимости от этиологии и тяжести состояния [35,86,100]. В основе обозначившейся тенденции к сокращению сроков назначения антибиотиков лежат клинические исследования, доказывающие приемлемость коротких курсов терапии адекватным препаратом [64]. Мощным стимулом к необходимости реализации указанной стратегии в клинической практике помимо снижения экономических затрат служит и неуклонный рост резистентности возбудителей госпитальных инфекций (ГИ) к АБП, связанный во многом с их бесконтрольным потреблением [17].

Идея использования «биомаркёра» - прокальцитонина (РСТ) с целью определения длительности АБТ начала реализоваться в клинической практике начиная с 2007 года. Однако исследования у пациентов с пневмониогенным сепсисом пока единичны [53,74,101]. Не определена и очень важная для практики общепринятая «дельта снижения» содержания РСТ в крови, позволяющая аргументировать остановку АБТ. Кроме того, представляется, что разные клинические формы сепсиса могут потребовать своего подхода к лечению, включая АБТ. В этой связи нами исследована возможность решения об остановке АБТ у пациентов с пневмониогенным сепсисом на основе контроля содержания РСТ в плазме крови.

Всего разработку включено 50 пациентов военнослужащих срочной службы с ВП, осложнившейся развитием сепсиса или септического шока находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В основную группу вошли 24 пациента, где принятие решения о прекращении АБТ

осуществлялось на основании оценки динамики общего состояния и содержания в крови РСТ.

Согласно протоколу исследования, определение уровня РСТ выполнялось при поступлении до начала лечения и через 5 дней терапии. После чего при позитивной клинической динамике (заметный регресс СВР, но неполное купирование синдрома) и в зависимости от результатов анализа биомаркёра введение АБП прекращали или продолжали. Группа сравнения (24 человека) была сформирована по принципу «случай - контроль» из пациентов, которым выполнялась остановка АБТ по традиционным клиничко-лабораторным данным. В основе подбора пациентов в контрольную группу из базы данных лежали индекс тяжести общего состояния АРАСНЕ-II, характер органной дисфункции, и её тяжесть по шкале SOFA. Два пациента были исключены из окончательного сравнительного анализа, поскольку по клиническим данным мы посчитали необходимым продолжение АБТ.

Пациентам обеих групп проводилась монотерапия моксифлоксацином в виде внутривенной инфузии 400 мг\сутки. Анализ затрат на АБТ моксифлоксацином производили на основании расчёта средней стоимости препарата по данным Фарминфо №4 от 23.03.2009 года, без включения стоимости систем для внутривенной инфузии. Стоимость одного исследования содержания РСТ определяли, принимая во внимание закупочную цену реактивов на рынке.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, особенностям повседневного образа жизни (военнослужащие срочной службы), тяжести общего состояния и органной дисфункции. У них не регистрировалось какой-либо значимой сопутствующей патологии.

Характеристика исходного состояния больных представлена в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1

Характеристика исходного состояния пациентов
основной и контрольной групп

Параметр	Группа РСТ n = 24	Контрольная группа n = 24	P
Возраст, лет	19,6 ± 1,8	19,8 ± 1,6	> 0,05
APACHE-II, балл	8,1 ± 2,5 (3-13)	7,2 ± 2,2(3- 13)	> 0,05
SOFA, балл	4,0 ± 1,8 (2-9)	3,9 ± 2,1(2-8)	> 0,05
Шок	16	16	
Прокальцитонин, нг\мл	22,2 ± 25,2(4,8 – 87,8)	-	

Две трети из них поступили на этап интенсивного лечения в состоянии септического шока, что требовало обеспечения адекватной респираторной и гемодинамической поддержки. По-видимому, этим обстоятельством и может быть объяснён заметно более высокий уровень РСТ у наших пациентов в сравнении с данными М. Christ-Crain и соавт. охватывающих всю популяцию больных с ВП, где его среднее содержание не превышало 0,6 нг\мл [53].

Ниже был исходный уровень РСТ и в работе V.Nombre и соавт., касающейся пациентов с различными клиническими формами сепсиса – 7,3 нг\мл [101]. Мы не измеряли содержание РСТ в ежедневном режиме, а, оговорив 5-дневный срок АБТ как минимально достаточный, выполняли исследование на шестые сутки, и уже после получения его результатов определяли возможность прекращения введения антибиотиков. Мы также не стали ориентироваться на предложенную V.Nombre эмпирически пороговую «дельту снижения» содержания РСТ – на 90 % от исходного уровня, а опирались прежде всего, на клиническое течение болезни и факт существенного снижения в крови РСТ. Динамика содержания РСТ и ряда клинико-лабораторных показателей после пяти дней АБТ моксифлоксацином отображены в табл.4.2.2.

Таблица 4.2.2

Динамика содержания РСТ, характеристик СВР и органной дисфункции после пяти дней АБТ моксифлоксацином

Показатель	Исходное состояние	6-е сутки	p
Прокальцитонин, нг\мл	22,2 ± 15,2 (4,8 – 87,8)	1,2 ± 0,8 (0,1 – 3,1)	0,00003
Лейкоциты крови 10 ⁹ \л	25,2 ± 14,7 (11,3-30,5)	7,2 ± 1,9 (4,0 -11,0)	0,0003
Палочкоядерные формы	25 ± 9 (13 – 47)	9 ± 7 (2-23)	0,007
ЧСС, уд\мин	98 ± 21	79 ± 12	0,0007
Частота дыханий, в минуту	28 ± 8	19 ± 2	0,01
Температура тела, ° С	38,6 ± 1,0 (37,1 – 40,0)	36,9 ± 0,5 (36,0 – 37,5)	0,004
Среднее АД, мм рт ст.	66 ± 8 (54 – 88)	78 ± 5 (70 – 86)	0,006
PaO ₂ \FiO ₂	286 ± 54 (211 – 380)	370 ± 56 (253 – 485)	0,001
Креатинин, мкмоль\л	163 ± 56 (101 – 283)	96 ± 11 (80 -113)	0,0005
Тромбоциты, 10 ⁹ \л	180 ± 52 (104 – 259)	328 ± 88 (180 -460)	0,00004
SOFA, балл	4,0 ± 1,8 (2 – 9)	0,33 ± 1,15 (0 - 4)	0,0002

Из представленных данных очевидно, что через пять дней терапии моксифлоксацином наблюдалось заметная позитивная динамика в состоянии больных: регрессировали проявления синдрома системной воспалительной реакции, шока, улучшалась оксигенирующая способность лёгких, восстанавливалась азотовыделительная функция почек. Содержание РСТ в плазме крови в среднем снижалось в 18 раз от исходного значения, минимально в 5,6 раза, а у некоторых пациентов более чем в 30 раз (с 87,8 до 2,4 нг\мл или с 4,8 до 0,1 нг\мл).

Таким образом, пятидневный курс АБТ моксифлоксацином оказался достаточным у 24 пациентов из 26 (92,3 %) . У одного пациента, исходно поступившего в состоянии шока на 6-е сутки терапии также и имелось более чем 10-ти кратное снижение уровня РСТ, наряду с купированием явлений шока, гипер-

термии, нормализацией числа лейкоцитов в крови, но сохранявшейся зависимостью от респиратора и отсутствием прироста коэффициента оксигенации было решено продолжить АБТ до момента отлучения от ИВЛ. В итоге длительность назначения антибиотиков составила 10 дней.

У второго пациента в процессе ИВЛ наблюдалось присоединение суперинфекции (*Acinetobacter spp.*) в результате чего потребовалось внесение коррекции в схему АБТ. Общеклинические и экономические результаты стратегии АБТ, основанной на контроле РСТ у пациентов с пневмониогенным сепсисом представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3

Результаты стратегии АБТ, основанной на контроле РСТ у пациентов с ВП и пневмониогенным сепсисом

Показатель	Группа РСТ n = 24	Контрольная группа n = 24	P
Длительность АБТ, сутки	5,0	8,5 ± 0,5 (7-10)	< 0,05
Выздоровление	26 (100%)	24 (100%)	
Рецидив инфекционного процесса в лёгких	0	0	
Суперинфекция	0	0	
Суммарное число дней АБТ	125	204	

Возможно, пролонгирование АБТ у первого пациента было излишним. Поскольку синдром СВР был остановлен, а сохраняющиеся явления ОДН, требующие продолжения ИВЛ оказались скорее обусловленными морфологическими изменениями в лёгких в рамках СОПЛ\ОРДС, разрешение которых требует, несомненно, большего времени, чем эрадикация микроорганизмов – ключевых возбудителей ВП. Подтвердить или опровергнуть наше предположение смогут дальнейшие исследования в этой категории больных. Следует обратить внимание на то, что у некоторых из 24 пациентов на шестые сутки сохранялся

лейкоцитоз до $11 \times 10^9/l$, палочкоядерный сдвиг в среднем был 9 % (а, в одном случае 23 %), субфебрилитет, признаки незначительной органной дисфункции в виде снижения коэффициента оксигенации или повышенного уровня креатинина. Тем не менее, ни у кого из них не возникло рецидива инфекционного процесса в лёгких и необходимости возврата к назначению антибактериального препарата.

Между тем, выводы нашего исследования не могут быть распространены на всю возрастную популяцию, а также лиц с декомпенсированной сопутствующей патологией и госпитальной пневмонией. Не ясны возможности и других, рекомендованных для данной клинической ситуации схем антибактериальной терапии. Соответствующие исследования по данным критериям включения должны быть также проведены.

4.3. Фармакоэкономический анализ затрат на антибактериальную терапию

Известно, что в бюджете многопрофильного лечебно-профилактического учреждения на антибактериальные препараты приходится от 30 до 40 % расходов [39]. Нами проведен фармакоэкономический анализ АБТ внебольничной пневмонии применительно схеме: остановка АБТ на 6-е сутки, моксифлоксацин применяли внутривенно 3 дня, переходя на пероральный прием.

Анализ состоит из следующих составляющих [21,39]:

A. Анализа прямых медицинских затрат:

1. Стоимость основной терапии:

Таблица 4.3.1

Стоимость препаратов*

Препарат	Дозировка	Средняя цена (руб.)
Цефтриаксон («Роцефин» - Хоффман ля Рош)	1 г	777,46
Азитромицин («Сумамед» - Плива)	0,25 г x 6	433,22
Моксифлоксацин («Авелокс» - Байер)	400 мг фл.	2738,28

Моксифлоксацин («Авелокс» - Байер)	400 мг x 5 табл.	1266,32
------------------------------------	------------------	---------

* «Фарм-инфо» № 4 от 23 марта 2009 г.

Стоимость курса антибактериальной терапии моксифлоксацином и комбинации цефтриаксон/азитромицин представлена на рисунке 4.3.1.

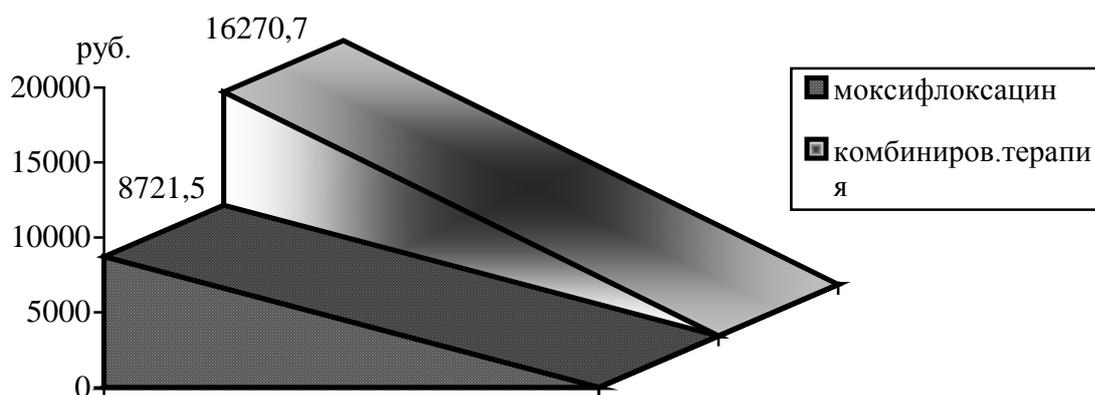


Рис. 4.3.1 Стоимость курса лечения (в руб.)

Длительность монотерапии: в среднем 5 сут. (наши данные)

Стоимость лечения моксифлоксацином в/в x 3 сут. - 2738,28 руб. x 3 = 8214,9

Стоимость перорального приема моксифлоксацина – 253,3 руб. x 2 = 506,7

Итого: 8721,5 руб.

Длительность комбинированной терапии: в среднем 10 сут. [35].

Роцефин 2 г в/в в течение 10 сут. – 1554,92 руб. x 10 = 15549,2 руб.

Сумаamed 0,5 г перорально 5 сут. – 144,3 руб. x 5 = 721,5 руб.

Итого: 16270,7 руб.

2. Стоимость дополнительной антибактериальной терапии (АБТ), назначенной в связи с неэффективностью основной АБТ - Дополнительную АБТ не проводили.

3. Стоимость пребывания в ОРИТ – 1500 руб./сут. (по данным отделения медстрахования 354 ОВКГ на май 2009 г.)

Длительность пребывания в ОРИТ при:

монотерапии 3 сут.(1500 x 3 = 4500 руб.)*

комбин. терапии 4 сут.(1500 x 4 = 6000 руб.)*

* длительность нахождения в ОРИТ по нашим данным.

Итого по группе «А»: затраты на монотерапию - 13221,5 руб.

На комбин. терапию - 22270,7 руб.

В. Прямые немедицинские затраты (транспортировка, спецодежда, питание, лабораторные материалы, рентгенологическое обследование) были приняты как одинаковые для обеих групп.

Таблица 4.3.2

Структура прямых медицинских затрат

Затраты на препарат		Затраты на пребывание в ОРИТ	
Монотерапия	Комбиниров. терапия	Монотерапия	Комбиниров. терапия
65,96%	73,05%	34,04%	26,95%

Бактериологическая эффективность моксифлоксацина 94 %.

У препаратов сравнения 88 %.

Клиническая неэффективность моксифлоксацина – 6 %.

Клиническая неэффективность стандартной терапии (комбинированной) – 10 % [26]. Анализ «затраты-эффективность» составил (коэффициент = затраты/эффективность):

Группа моксифлоксацина - $13221,5 / 0,94 = 14065,4$.

Цефтриаксона - $22270,7 / 0,9 = 24745,2$.

Коэффициент «затраты-эффективность» в группе моксифлоксацина на 43,2 % меньше, чем в группе сравнения. Следовательно, монотерапия моксифлоксацином по сравнению с комбинированной терапией цефтриаксон с азитромицином является доминантным методом с фармакоэкономической точки зрения.

Стратегия АБТ, основанной на контроле динамики РСТ также обеспечивает видимый экономический эффект (рис. 4.3.2).

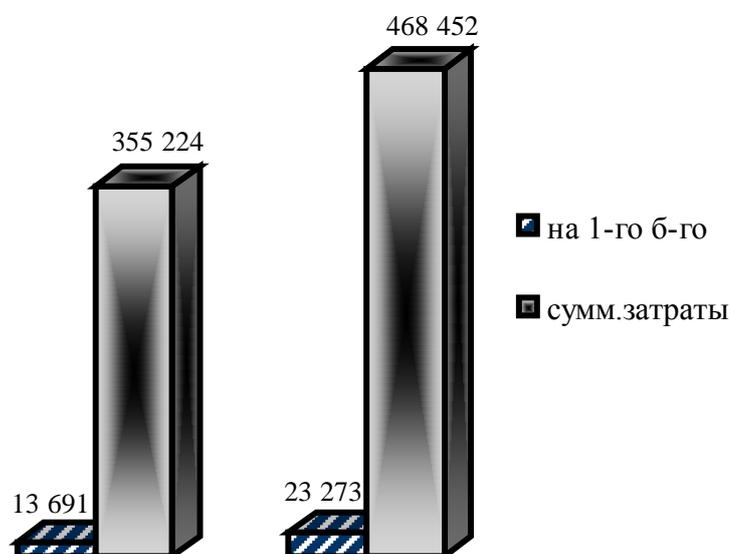


Рис. 4.3.2 Экономические результаты стратегии АБТ, основанной на контроле РСТ у пациентов с пневмониогенным сепсисом (в руб.)

Тактика 2-х этапного измерения содержания РСТ для принятия решения о продолжительности АБТ у больных с пневмониогенным сепсисом не только доказала приемлемость пяти дневных курсов моксифлоксацином более, чем у 92,3 % больных, но и обеспечивала существенную экономию денежных средств (8472 рубля в расчёте на 1 пациента). Стоимость курса АБТ в группе РСТ на 24,8 % меньше, чем в контрольной группе.

Резюме

Не все пациенты из числа ВСС с пневмонией и септическим шоком нуждаются в протезировании функции лёгких. У половины больных купирование шока и улучшении газообменной функции лёгких происходит на фоне кислородной поддержки. Необходимость проведения ИВЛ следует рассматривать при респираторном индексе менее 220 и тяжести синдрома ПОН по шкале SO-

FA более 4 баллов. Режим ступенчатой монотерапия моксифлоксацином пневмонию сепсиса в сравнении с комбинированной терапией цефтриаксон/азитромицин у ВСС сокращает длительность синдрома системного воспаления, органических расстройств и продолжительность пребывания в ОРИТ при сокращении на 43,2 % затрат на антибактериальные препараты. Устойчивый регресс синдрома системной воспалительной реакции и органической дисфункции в сочетании со снижением содержания прокальцитонина в плазме крови более чем в пять раз от исходного значения после 5 дней антибиотикотерапии даёт основание для принятия решения об её прекращении. При 2-х кратном контроле уровня биомаркера затраты на антибактериальную терапию сокращаются на 24,8 %.

Общее заключение

Внебольничная пневмония остается наиболее распространенным инфекционным заболеванием и входит в число 6 ведущих причин смертности, занимая первое место в структуре летальности. В России летальность при ВП достигает 30 - 54 %. Проблема ВП актуальна и для ВС РФ. В Вооруженных Силах РФ заболеваемость пневмонией достигает 40 ‰ среди военнослужащих по призыву и 200 ‰ среди молодого пополнения. Проблема пневмоний связана, прежде всего, с организацией приема молодого пополнения, т.к. у 20-30 % военнослужащих пневмонии выявляются сразу после транспортировки (неудовлетворительные бытовые условия), а в 70-80 % случаев заболевание возникает в первые два месяца службы (перестройка организма, изменение состава питания, физические нагрузки, переохлаждения и т.д.). Увеличению количества пневмоний способствуют факторы риска: табакокурение, прием наркотических веществ, недостаточная масса тела, ослабленный иммунный фон (характерны для современной молодежи), предшествующие частые заболевания органов дыхания и ЛОР, наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, смена климатических поясов, изменение составляющих питания, скученность новобранцев и феномен «перемешивания» призывников. Весьма актуальна проблема пневмоний для личного состава ВС, принимающего участие в локальных военных и вооруженных конфликтах. Во время ведения боевых действий патогенетические механизмы ВП развиваются на фоне синдрома хронического адаптационного перенапряжения, что снижает уровень иммунитета и облегчает развитие заболевания.

Несмотря на проведение различных мероприятий, уровень заболеваемости ВП остается примерно на одном уровне, как и количество больных с ВП, лечившихся в РАО. В этой связи предметом нашего исследования явились наиболее тяжёлые и жизнеугрожаемые формы ВП – осложнённые сепсисом, включая септический шок. Цель исследования состояла в выявлении особенностей

формирования синдрома системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы и оптимизация интенсивной терапии на реанимационном этапе оказания медицинской помощи.

Для анализа особенностей формирования синдрома системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы и оценки его взаимосвязи с развитием органо-системных расстройств и исходом заболевания в исследование включены пациенты с ВП из 2-х лечебных учреждений: ГКБ №33 и ОВКГ №354 Екатеринбурга.

В целом в разработку вошло 237 пациентов – гражданских лиц с ВП различного возраста, но старше 16 лет; 134 пациента (ВСС) с ВП в возрасте 18-21 год - из ОВКГ №354, находившиеся на лечении в данном госпитале. Изучение эпидемиологии ВП, осложнённой сепсисом, показало, что в ПриУрВО количество пациентов с ВП, требующих госпитализации в ОРИТ, в среднем по округу составляет от 11,4 до 17,8 %, что в целом совпадает с данными из других регионов мира.

Сравнительный анализ 3-х выделенных популяций населения с позиций оценки стадий, характеризующих тяжесть СВР, позволил установить, что между ними имеется определённое различие в частоте развития органо-системных расстройств на фоне инфекционного воспаления в лёгких. Оказалось, что течение внебольничной пневмонии у ВСС значительно чаще осложняется развитием органной дисфункции (ОД + шок) – 63,5 %, чем у их ровесников, не призванных в Вооружённые Силы - 40% и даже лиц среднего и пожилого возраста. Сравнение же самой структуры органной дисфункции также позволило обнаружить её заметные отличия от популяции гражданских лиц с ВП. У молодого контингента гражданского населения не было зарегистрировано ни одного случая коагулопатии потребления и лабораторных признаков печёночной дисфункции. Имела место заметная тенденция к меньшей частоте развития шока и острого повреждения почек. Острое повреждение почек и септический шок у ВСС отмечались чаще, чем у лиц среднего и пожилого воз-

раста. Вместе с тем у военнослужащих не наблюдалось ни одного случая септической энцефалопатии. Если при ВП с СВР у военнослужащих самым распространённым вариантом полиорганного синдрома являлось сочетание ОДН + ОПД + шок, то у больных старшего возраста – ОДН + энцефалопатия + ОПД. Это является особенностью развития органных нарушений при тяжелом течении ВП у ВСС.

Вместе с тем при большей частоте развития шока, почечной и печёночной дисфункций у ВСС, тяжесть самих функциональных нарушений и синдрома ПОН была не высокой, составляя суммарно $4,4 \pm 0,2$ балла. Ещё меньшей оказалась средняя тяжесть функциональных органных нарушений среди гражданского населения молодого возраста (2-я группа), где она развивалась только у 12 человек из 30 госпитализированных – $2,3 \pm 0,4$ балла по SOFA. Только у 3-х больных с шоком отмечалось формирование ПОН (шок + ОДН + ОПД).

Для выявления клиническо-демографических факторов риска синдрома ПОН нами выполнялся расчёт отношения шансов (ОШ) преморбидных показателей физического состояния, особенностей анамнеза и прохождения службы. Определено, что риск развития при ВП СШ или ПОН в 5 и 7 раз выше, соответственно, при наличии в анамнезе частых переохлаждений. Другим значимым фактором риска явился срок службы более 6 месяцев. Мы полагаем, что одно из возможных объяснений снижения риска развития пневмониогенного сепсиса у военнослужащих, прослуживших менее полугода, связано с еще сохранившимся «домашним резервом» антиинфекционной защиты. Вероятно, 6-месячный срок службы является в этом отношении критическим, после которого восприимчивость к возникновению тяжёлых форм инфекций нижних дыхательных путей увеличивается. Обнаружение различий в особенностях клинического течения СВР у ВСС в сравнении с гражданским населением различного возраста побудил нас на проведение анализа цитокинового баланса при ВП. Нами были выбраны медиаторы с провоспалительными свойствами - ИЛ-6; ФНО- α и ключевой противовоспалительный цитокин - ИЛ-10. Для оценки баланса

воспаление\антивоспаление мы решили рассчитать соотношение между ИЛ-6 и ИЛ-10. В результате сопоставления данных у ВСС и лиц молодого возраста не привлечённых в армию статистически значимых отличий в содержании в крови ключевых цитокинов между ними не зарегистрировано. Однако соотношение ИЛ-6\ИЛ-10 у ВСС в большей степени было сдвинуто в сторону преобладания воспаления по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста. В то же время, величина первоначального «воспалительного натиска» медиаторов при развитии ВП у них была меньше, чем лиц среднего и пожилого возраста, что ассоциировалось с меньшей тяжестью органических расстройств и не сопровождалось развитием летальных исходов, что также является особенностью течения тяжелой ВП у ВСС.

Это позволило нам сделать вывод, что для развития функциональных органических расстройств первоочередное значение имеет возникновение цитокинового дисбаланса, а тяжесть повреждения будет определяться уровнем подъема ИЛ-6. Возможно, более значимый дисбаланс позволяет быстрее реагировать на выброс медиаторов антивоспаления в рамках «симфонии хаоса», расширяя адаптационный потенциал и позволяя молодому организму удержаться в рамках наиболее эффективной смешанной воспалительной реакции – MARS.

Известно, что на исход лечения тяжелых инфекций, включая внебольничную пневмонию, прежде всего, влияют своевременная госпитализация в отделение реанимации, ранняя и адекватная антибактериальная терапия, полноценная респираторная и гемодинамическая поддержка. Для определения места лечения при развитии ВП в общей популяции населения предложены ряд шкал: CRB-65, CURB-65, PORT-PSI. Сведения о приемлемой для практики информационной ценности упомянутых шкал для ВСС отсутствуют. Проведённый анализ показал, что существующие рекомендации относительно места оказания медицинской помощи не подходят для молодого возрастного контингента, которыми являются ВСС. Выявлено, что эти шкалы неадекватно оценивают место лечения больных. Так, в нашем исследовании значительная часть больных по-

ступала на этап лечения в состоянии септического шока (25,9 %), с органной дисфункцией (39,5 %), но согласно набранным количественным значениям шкал CRB-65, CURB-65 они должны были лечиться амбулаторно. Аналогичным образом распределяла больных другая шкала - PORT-PSI, включающая заметно больше характеристик, в отличие от CRB\CURB-65, согласно которой, в стационаре должны были лечиться менее трети пациентов прошедших через ОПИТ. Даже у умерших больных суммарные значения PORT-PSI, CRB-65, CURB-65 не давали заключения о необходимости проведения интенсивной терапии. Установленная закономерность особенностей формирования ПОН служила тому объяснением. При ВП с СВР у военнослужащих самым распространённым вариантом полиорганного синдрома являлось сочетание ОДН + ОПД + шок, то у больных старшего возраста и среднего возраста – ОДН + энцефалопатия + ОПД. У военнослужащих нам вообще не удалось зарегистрировать ни одного случая развития септической энцефалопатии.

Сочетание шока и\или ОДН в единственном числе, что чаще всего встречалось у ВСС, позволяло набрать только 1-2 балла. Кроме того, серьёзным недостатком данных шкал является отсутствие возможности подразделения шока или ОДН по степени тяжести, в то время как возраст является обязательной их составляющей. В настоящее время любая из прогностических шкал является только ориентиром в выборе места лечения, а в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться индивидуально.

Доказано, что промедление с назначением АБТ увеличивает летальность. В последних рекомендательных документах в качестве стартовой схемы АБТ тяжелой ВП рекомендуется комбинация цефалоспоринов 3-й генерации (цефтриаксон, цефотаксим) с антипневмококковой активностью с макролидами или респираторными фторхинолонами. Мы решили провести оценку эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон/азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом. В данный раздел нашего исследования включено 85 пациентов-

военнослужащих срочной службы с ВП, осложнившейся развитием сепсиса. По нашему выбору 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 дня с последующим переходом на прием препарата *per os* (36 человек).

При оценке эффективности АБТ была рассмотрена динамика ключевых провоспалительных цитокинов, одного из белков острой фазы и реактивность моноцитов по концентрации HLA-DR.

Содержание ИЛ-6 на фоне терапии моксифлоксацином снижалось существенно быстрее, чем при использовании комбинации цефтриаксон/азитромицин. На третий день терапии фторхинолоном концентрация ИЛ-6 была ниже исходной в 9,9 раза и только в 2,4 раза в контрольной группе. Выраженность органной дисфункции при терапии моксифлоксацином была статистически значимо меньше, так же как и длительность синдрома системной воспалительной реакции. Длительность пребывания в ОРИТ и продолжительность АБТ в группе моксифлоксацина были также короче, чем в контрольной группе. А по своему конечному результату – выживаемости монотерапия моксифлоксацином вполне сравнима с комбинированной и менее затратна.

Анализ современной литературы по АБТ ВП выявляет осторожную, но уверенную тенденцию к сокращению сроков проведения АБТ, что связано с неуклонным ростом резистентности микроорганизмов, увеличением побочных эффектов системной АБТ, дороговизной оригинальных антибиотиков, уменьшением скорости выхода новых антибактериальных препаратов на фармацевтический рынок. Рекомендации по длительности антибиотикотерапии (АБТ) при сепсисе носят эмпирический характер и являются отражением позиции отдельных авторитетных специалистов или экспертов медицинских Ассоциаций, составляя в среднем от 7 до 21 суток.

В настоящее время в клинической практике для ранней диагностики некоторых патологических процессов достаточно широко используют определение специфических белков – биомаркёров. Из биомаркёров для диагностики сепсиса наилучшие аттестации большинства специалистов получил прокальцитонин (PCT). Оказалось, что динамика содержания PCT в плазме крови коррелирует с исходом бактериального сепсиса. Но не определена общепринятая «дельта снижения» содержания PCT в крови, позволяющая аргументировать остановку АБТ. Мы предположили, что при проведении АБТ у ВСС с пневмониогенным сепсисом возможна оценка динамики уровня PCT для контроля течения заболевания и ограничения времени АБТ, что отвечает современным тенденциям терапии ВП. Для реализации этой цели были обследованы 50 пациентов - военнослужащих срочной службы с ВП, осложнившейся развитием сепсиса или септического шока находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОВКГ №354. В основную группу вошли 24 пациента, где принятие решения о прекращении АБТ осуществлялось на основании оценки содержания в крови PCT. Согласно протоколу исследования определение уровня PCT выполнялось при поступлении до начала лечения и через 5 дней терапии. После чего при позитивной клинической динамике и в зависимости от результатов анализа биомаркёра введение АБП прекращали или продолжали. Группа сравнения (24 человека) была сформирована по принципу «случай-контроль» из пациентов, которым выполнялась остановка АБТ по клиничко-лабораторным данным, но не менее 7 дней. Пациентам обеих групп проводилась монотерапия моксифлоксацином в виде внутривенной инфузии 400 мг\сутки. Мы измеряли содержание PCT при поступлении больного, и на шестые сутки, и уже после получения его результатов определяли возможность прекращения введения антибиотиков, опираясь, прежде всего, на клиническое течение болезни и факт существенного снижения в крови PCT. Содержание PCT в плазме крови в среднем снижалось в 18 раз, через пять дней терапии моксифлоксацином регрессировали проявления синдрома системной воспали-

тельной реакции, шока, улучшалась оксигенирующая способность лёгких, восстанавливалась азотовыделительная функция почек. АБТ была прекращена на шестые сутки терапии у 24 из 26 человек, демонстрировавших заметное снижение содержания РСТ. У некоторых из 23 пациентов на шестые сутки сохранялся лейкоцитоз до 11×10^9 /л, палочкоядерный сдвиг в среднем был 9 % (а в одном случае - 23 %), субфебрилитет, признаки незначительной органной дисфункции в виде снижения коэффициента оксигенации или повышенного уровня креатинина. Тем не менее, ни у одного из них после отмены АБТ не возникло возврата воспалительных изменений в лёгких или суперинфекции. Таким образом, мы доказали приемлемость тактики пятидневных курсов монотерапии моксифлоксацином ВП для 92,3 % пациентов – ВСС.

По данным литературы до 40 % бюджета лечебного учреждения расходуется на приобретение антибактериальных препаратов. С целью определения фармакоэкономического приоритета нами проведен анализ затрат на АБТ при ВП. Выявлено, что коэффициент «затраты-эффективность» в группе моксифлоксацина на 43,2 % меньше, чем в группе цефтриаксон/азитромицин, т.е. монотерапия моксифлоксацином по сравнению с комбинированной терапией является доминантным методом с фармакоэкономической точки зрения. Мы также исследовали стоимость стратегии АБТ, основанной на контроле динамики РСТ и установили, что при её использовании затраты на АБТ снижались на 24,8 % без ущерба для пациента.

Выводы

1. У военнослужащих срочной службы течение внебольничной пневмонии чаще осложняется развитием сепсиса с органной дисфункцией – 63,5 %, чем у их ровесников, не призванных в Вооружённые Силы – 40 %. Главными предрасполагающими факторами генерализации воспаления служат частые переохлаждения и срок службы более полугода. В отличие от гражданских лиц среднего и пожилого возраста в структуре синдрома ПОН значимо чаще присутствуют шок, острая почечная, печёночная дисфункция и отсутствует энцефалопатия.
2. Развитие органно-системных дисфункции на фоне пневмонии сочетается с более значимым дисбалансом в содержании таких ключевых цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-10 в сторону преобладания воспаления по сравнению с пациентами старшего возраста. Вместе с тем, уровень ИЛ-6 и ФНО- α в плазме крови у ВСС ниже, чем у лиц старшей возрастной группы, что ассоциирует с меньшей тяжестью функциональных органных расстройств ($4,4 \pm 0,2$ vs $6,2 \pm 0,4$ балла SOFA) и летальностью (1,5 % vs 25,6 %).
3. Режим ступенчатой монотерапия моксифлоксацином пневмониогенного сепсиса в сравнении с комбинированной терапией цефтриаксон/азитромицин у ВСС сокращает длительность синдрома системного воспаления, органных расстройств и продолжительность пребывания в ОРИТ.
4. У лиц молодого возраста без сопутствующей патологии с ВП, осложненной сепсисом, устойчивый регресс синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции в сочетании со снижением содержания прокальцитонина в плазме крови более чем в пять раз от исходного значения после 5 дней антибиотикотерапии даёт основание для принятия решения о её прекращении.

5. При монотерапии моксифлоксацином на 43,2 % сокращаются затраты на антибактериальные препараты. При антибактериальной терапии, основанной на контроле уровня биомаркера затраты на антибактериальную терапию уменьшаются на 24,8 %. Шкалы оценки тяжести пневмонии CRB-65, CURB-65, PORT-PSI у военнослужащих срочной службы не обладают информационной ценностью в определении прогноза течения внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Развитие пневмонии на фоне частых переохлаждений у военнослужащих срочной службы с её сроком, превышающим 6 месяцев, сопряжено с высоким риском осложнённого течения.
2. У ВСС специализированные шкалы оценки тяжести пневмонии CRB-65, CURB-65, PORT-PSI не позволяют прогнозировать её течение и не могут быть рекомендованы для повседневной практики. Решение о необходимости госпитализации в ОРИТ должно приниматься прежде всего, на основании оценки функциональной состоятельности систем кровообращения и дыхания.
3. При поступлении в ОРИТ у пациентов с проявлениями шока следует рассмотреть необходимость проведения ИВЛ при респираторном индексе менее 220 и тяжести синдрома ПОН по шкале SOFA более 4 баллов.
4. Наряду с классической схемой антибактериальной терапии (цефтриаксон\азитромицин) может быть использовано назначение моксифлоксацина в режиме ступенчатой монотерапии.
5. Для контроля длительности антибиотикотерапии наряду с оценкой динамики СВР и органной дисфункции следует определять содержание прокальцитонина в крови до начала лечения и после пяти дней терапии.
6. Назначение антибиотиков по истечении 5 дней может быть остановлено при условии устойчивого регресса СВР, органной дисфункции и более чем пятикратного снижения содержания прокальцитонина.

Список литературы

1. *Авдеев С.Н.* Тяжелая внебольничная пневмония. Интенсивная терапия. Национальное руководство / Авдеев С.Н. Т 2.. - М. «Гэотар-медиа» 2009. – 783 с.
2. *Актуальные* вопросы диагностики, лечения и профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих : материалы Всеармейской научно-практической конференции «Пневмония у военнослужащих» / Казанцев В.А. - Москва, 25 октября 2006 .
3. *Белевитин А.Б.* Санитарные потери: классификация, понятия и проблемы/ А.Б. Белевитин, А.М Шелепов, И.Г. Русев // Военно-медицинский журнал . – 2009. - Т. 330, № 8. – С. 4 - 10.
4. *Бочоришвили В.Г.* Сепсисология с основами инфекционной патологии / Бочоришвили В.Г. - Тбилиси : Мецниереба, 1988, - 806 с.
5. *Взаимосвязь* тяжёлой пневмонии и сепсиса : материалы XIII национального Конгресса по болезням органов дыхания. / Мартыненко Т.И., Шойхет Я.И., Колесников М.А. [и др.] // Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003 г. 214 с.
6. *Вирусные* инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика : материалы научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербург, 1999 г. / Огарков П.И. Жоголев С.Д. - Санкт-Петербург: 227 с.
7. *Внебольничная пневмония:* взгляд из ОИТР: материалы Всеармейской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих» / Фесенко О.В. - Москва, 25 октября 2006 г.

8. *Внебольничная* пневмония у взрослых : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / - М: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006 . -75 с.
9. *Гучев И.А.* Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. / И.А.Гучев, А.И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. - Т.10. № 4. – С. 40 – 41.
10. *Гучев И.А.* Внебольничная пневмония как проблема организованного коллектива./ И.А. Гучев // Consilium-Medicum. – 2004. Том 06/№ 1. – С.10 -11.
11. *Гучев И.А.* Антибиотикопрофилактика вспышек внебольничной пневмонии в гомогенной популяции. / И.А.Гучев, О.И. Клочков // Качественная клиническая практика. – 2003. - № 1. – С. 24 – 29.
12. *Гучев И.А.* Пневмонии в военных коллективах / И.А.Гучев, А.И. Синопальников // Клиническая антимикробная химиотерапия. – 2001. - Том 3, № 1. – С. 15 -17.
13. *Дрозд А.В.* Обоснование выбора критериев тяжести внебольничной пневмонии с позиции системного воспаления : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37/ Дрозд Андрей Васильевич; Уральская гос. мед. акад.– Екатеринбург, 2008 . - 28 с.
14. *Кузьмин А.П.* Клинико-иммунологические особенности и прогнозирование тяжелой внебольничной пневмонии у юношей : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Кузьмин Алексей Петрович. - Благовещенск, 2009. - 25 с.
15. *Козлов В.К.* Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики./ В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2006. - № 2. – С. 9 – 11.
16. *Козлов Р.С.* Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). / Р.С.Козлов, О.И.Кречикова, О.В. Сивая // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. - №4 (3). – С.67–77.

17. *Козлов Р.С.* Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждёт дальше? / Р.С.Козлов, О.У.Стецюк, И.В. Андреева // Интенсивная терапия. – 2007. - №4(7). – С. 217 -226.
18. *Кучмин А.Н.* Особенности течения внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях локальных войн и вооруженных конфликтов / А.Н. Кучмин, М.А. Харитонов, А.А. Шевелев [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т.331, № 3. - С. 25 – 35.
19. *Лучанинов Э.В.* Особенности клинической картины внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы / Э.В.Лучанинов, В.Б.Акименко, С.Ф. Половов // Военно-медицинский журнал. – 2006. - № 2. - С.41-42.
20. *Мельниченко П.И.* Особенности эпидемиологии и профилактики пневмоний у военнослужащих в условиях локальных войн и вооруженных конфликтов / П.И.Мельниченко, П.И.Огарков, С.Д. Жоголев // Военно - медицинский журнал. – 2001. - № 322 (8). –С. 54–61.
21. *Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие* : под ред. В.И.Петрова. – М: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.
22. *Раны и раневые инфекции: материалы международной конференции. Вопросы диагностики и лечения, 11-13 ноября 1998 г.* / Балика И.М. Пульмогенный сепсис // Москва : «Медицина», 1998 . - 201 с.
23. *Руднов В.А.* Сепсис. Современный взгляд на проблему [Электронный ресурс] / Руднов В.А. – Электрон. Дан. – режим доступа: [http : // www.medlinks.ru/article.php?sid=55](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=55)
24. *Руднов В.А.* Закономерности формирования системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии. / В.А. Руднов // Уральский медицинский журнал. – 2007. - № 6(34). - С. 12 - 15.
25. *Руднов В.А.* Инфекции в интенсивной терапии: какие антибактериальные препараты необходимы для формуляра./ В.А. Руднов // Consilium medicum.- 2004. - № 1. –С. 12 - 31.

26. *Синопальников А.И.* Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. // – М.: Премьер МТ, 2007. - 351 с.
27. *Синопальников А.И.* Внебольничная пневмония у взрослых. / А.И. Синопальников // *Consilium medicum.* - 2007. - №3. – С. 12 – 15.
28. *Синопальников А.И.* Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией: диагностика, оценка степени тяжести, антибактериальная терапия, профилактика. / А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский, О.В.Сивая // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2001. - Том 3, № 4. - С. 355-370.
29. *Сепсис: классификация. Клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство* под редакцией В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. - М, МИА, 2010. – 351 с.
30. *Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство* / Под редакцией В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. // - М. : Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
31. *Страчунский Л.С.* Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии. / Л.С.Страчунский, А.В.Веселов, В.А. Кречиков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2003. - № 1 (5). - С. 19–31.
32. *Страчунский Л.С.* Антибактериальная терапия / Практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б.Белоусов, С.Н Козлов . - М.: 2000 .- 462 с.
33. *Трифанова Н.М.* Факторы риска летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии. / Н.М.Трифанова, И.В. Лещенко // *Уральский медицинский журнал.* – 2008. - № 13(53). – С. 33 – 35.
34. *Черешнев В.А.* Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. / В.А.Черешнев, Е.Ю. Гусев // *Цитокины и воспаление.* – 2002. - № 2.- С. 17 - 18.

35. *Чучалин А.Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. / А.Г.Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - Том 8, № 1. – С. 54 – 86.

36. *Чучалин А.Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. / А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, С.В. Яковлев [и др.] // М, ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006. - 75 с.
37. *Чучалин А.Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. / А.Г. Чучалин, А.И.Синопальников, С.В. Яковлев [и др.]; // Смоленск, 2003, - 76 с.
38. *Фесенко А.А.* Пути улучшения результатов лечения пациентов с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом в отделении реанимации: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37; Фесенко Анастасия Александровна, Уральская гос. мед. акад.– Екатеринбург, 2009 . - 28 с.
39. *Ягудина Р.И.* Фармакоэкономический анализ стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии. / Р.И.Ягудина, А.Ю.Куликов, И.С. Крысанов // Русский медицинский журнал. – 2006. - Т. 14, № 21. – С. 33-35.
40. *American Thoracic Society.* / *Am J Respir Crit. Care Med.* // – 2001. - Vol 163. – P. 1730–1754, Internet address: www.atsjournals.org
- Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia*
Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention.
41. *Blot S.I.* Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators: Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia / S.I. Blot, A. Rodriguez, J. Solé-Violán [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007 .- Vol. 35 .- P. 2509 - 2514.
42. *Bone R.C.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. / R.C.Bone, R.A.Balk, F.B. Cerra // *Chest.* – 1992. № 101. – P. 1644-1655.
43. *British Thoracic Society.* / *British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults.* // *Thorax* 2001. № 56. – P. 1-64

44. *British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service.* / The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. // *Respir Med.* - 1992. № 86. – P.7–13.
45. *Bauer T.T.* Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls / T.T.Bauer, C.Montón, A. Torres // *Thorax.* – 2000. - Vol.55, N.1.
46. *Bone R.C.* Pathogenesis of sepsis / R.C. Bone // *Ann Intern Med* // - 1991. № 115. – P. 457- 469.
47. *Boussekey N.* Et all. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community – acquired pneumonia. / N. Boussekey [et al.] // *Intensive Care Med.* 2006 Mar, 32(2), 469-472.
48. *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 / R.C. Bone // *Crit. Care Med.* - 1996. № 24. P. 163-170.
49. *Baddour LM.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. / LM.Baddour, V.Yu, K.Klugman [et al.] // *Am. J Respir. Crit. Care Med.* – 2004. № 170. – P. 440-447.
50. *Becker KL.* Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. / KL. Becker, ES.Nylen, J.C. White [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. № 89. – P.1512-1525.
51. *CDC.* Outbreak of group A streptococcal pneumonia among Marine Corps recruits – California, November 1-December 20, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2003.
52. *Chollet-Martin S.* High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome / S. Chollet-Martin, P. Montravers, C.Gibert [et al.] // *Infect. Immun.,* - 1993, Vol 61, No. 11. – P. 4553-4559.

53. *Christ-Crain M.* Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia. A randomized trial. / M.Christ-Crain, D.Stolz, R. Bingisser [et al.] // *Am. J Respir. Crit. Care Med.* – 2006. № 174. – P. 84-93.
54. *Craig S.* Outbreak of pneumococcal pneumonia among Ranger students, Fort Benning, Georgia. / S. Craig, S. Kolavic, D. Hastings [et al.] // *Medical Surveillance Monthly Report.* – 1999. – № 5. – P. 2, 3, 8.
55. *Cohen S.* Psychological stress and susceptibility to common cold. / S. Cohen, D.A. Tyrrell, A.P. Smith // *N. Eng. J Med.* – 1991. № 325. – P. 606–612.
56. *Dellinger R.P.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for of severe sepsis and septic shock. / R.P.Dellinger, J.Carlet, H.Masur [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004. № 32. – P. 858-873.
57. *Dellinger R.P.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. / R.P.Dellinger, M.M.Levy, J.Carlet [et al.] // *Crit. Care Medicine.* – 2008. № 36. – P. 296 – 327.
58. *Dudding BA.* Acute respiratory disease in military trainees: the adenovirus surveillance program, 1966–1971. / B.A. Dudding, F.H. Top, P.E. Winter [et al.] // *Am. J Epidemiol.* - 1973. № 97. – P. 187–198.
59. *Dehoux MS.* Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. / M.S. Dehoux, A. Boutten, J.Ostinelli [et al.] // *Am. J Respir. Crit. Care Med.* – 1994. № 6 – P. 710–716.
60. *Fagon J. Y.* Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. / J.Y.Fagon, J. Chastre, A. J. Hance [et al.] // *Am. J. Med.* – 1994. № 5. – P.281–288.
61. *Friedman H.* Psychoneuroimmunology, stress, and infection. Boca Raton, Florida / H.Friedman, T.W. Klein, A.L. Friedman // CRC Press. 1996.
62. *Foy HM.* Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. / H.M. Foy, M.K. Cooney, I.Allan [et al.] // *JAMA* – 1979. № 8 . – P. 241-253.

63. *Fogarty C.* Multicenter, openlabel, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxon sodium and erythromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. / C. Fogarty, G. Siami, R. Kochler [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* – 2004. -№ 38. – P. 16-23.
64. *File T.* Clinical efficacy of newer agents in short-duration for community acquired pneumonia. / T.File // *CID* . - 2004. - № 39. – P. 159 – 164.
65. *Fox-Dewhurst R.* Pulmonary and systemic inflammatory responses in rabbits with Gram-negative pneumonia. / R. Fox-Dewhurst, M. Alberts, O. Kajikawa [et al.] // *Am. J Respir. Crit. Care Med.* - 1997. № 40. – P.230–240.
66. *Finch R.* Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment./ R.Finch, D. Schurmann, O. Collins [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. №46 . – P. 1746–1754.
67. *Geelen S.* The cell wall mediates pneumococcal attachment to and cytopathology in human endothelial cells. / S. Geelen, C. Bhattacharyya, E.Tuomanen // *Infect. Immun.* – 1993. №61. – P. 1538-1543.
68. *Geelen S.* Induction of procoagulant activity on human endothelial cells by *Streptococcus pneumoniae*. / S. Geelen, C Bhattacharyya, E. Tuomanen // *Infect. Immun.* - 1992. №60. – P.179-183.
69. *Glasser R.* Stress-induced immunomodulation: implication for infectious diseases? / R.Glasser, B. Rabin, M. Chesney [et al.] // *JAMA.* – 1999. № 281. – P. 2268–2270.
70. *Glynn P.* Ciculating interleukin 6 and interleukin 10 in community-acquired pneumonia. / P. Glynn, R.Coacley, I.Killgallen [et al.] // *Thorax.* – 1999. № 54. – P. 51-55.
71. *Gray G.* Adult pneumonia hospitalizations in the U.S. Navy: rates and risk factors for 6,522 admissions, 1981-1991. / G. Gray, B. Mitchell, J.Tueller [et al.] // *Am. J Epidemiol.* – 1994. №139. – P.793-802.

72. *Gray G.* Acute respiratory disease in the military. / G. Gray // Federal Practitioner 1995. № 12. – P. 27-33.
73. *Hamburger M.* Studies of the pathogenesis of experimental pneumococcus pneumonia in the dog. I. Secondary pulmonary lesions: relationship of bronchial obstruction and distribution of pneumococci to their inception. / M. Hamburger, O.H. Robertson // J. Exp. Med. – 1940. № 72. – P.261-274.
74. *Hochreiter M.* Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. / M. Hochreiter, T. Kohler, A.Scheiger [et al.] // Critical Care. - 2009. № 13. – P. 80-83.
75. *Hoogewerf M.* Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. / M. Hoogewerf, J. Oosterheert, E.Hak [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. № 12. – P. 1097-1104.
76. *Jokinen C.* Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland / C. Jokinen, L. Heiskanen, H. Juvonen [et al.]. // Am. J Epidemiol. – 1993. № 137. – P.977–988.
77. *Kellum J.* Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. / J. Kellum, L. Kong, M. Fink [et al.]. // Arch. Intern. Med. - 2007. № 167(15). – P.1655 – 1663.
78. *Knecht J.C.* Some biological properties of Pneumococcus type 37 and the chemistry of its capsular polysaccharide. / J.C. Knecht, G. Schiffman, R.Austrian // J Exp. Med. – 1970. № 132. P.475-487.
79. *Leroy O.* Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. / O. Leroy, P. Saux, J.P.Bedos // Chest. – 2005. № 128. – P.172–183.
80. *Leroy O.* Severe community acquired pneumonia in intensive care units: prospective validation of a prognostic score. / O. Leroy, H. Georges, C. Beuscart [et al.] // Intensive Care Med. - 1996. № 22. – P.1307–1314.

81. *Lila Bouadma*. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial / B. Lila C.-E. Luyt, F. Tubach [et al.] // *Lancet* . – 2010. - Vol. 375. – P. 463–741.
82. *Lode H*. Efficacy and safety of sequential IV\PO moxifloxacin for treatment of severe community-acquired pneumonia. / H. Lode, S. Choudhri, D. Haverstock [et al.] // *Critical care*. - 2002. № 6(Suppl). – P. 88.
83. *Landell C*./Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock.//C.Landell, A.Lepape, N.Voirin[et al.] // *Intensiv Care Med* -2010.V.36, №11.-P.1859-1866.
84. *Monneret G*. Monitorig immune dysfunction in the septic patients./ G.Monneret G., F.Venet , A.Pachot [et al.] // *Mol Med* .- 2008. №14. -P.64-78.
85. *Management* of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. A report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Arch Intern. Med.* - 2000. № 160. – P. 1399-1408.
86. *Mahave M.V*. Impact of implementation of the surviving sepsis campaign guidelines on mortality in an ICU / M.V. Mahave, J.M. Monton Dito, P.M. Trivez, [et al.] // 22nd ESICM Annual Congress . Vienna, Austria; 11-14 October, 2009 .- P. 34 .
87. *Mandell LA*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A.Anzueto [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. № 44. – P.27–72.
88. *Marshall J*. Measurs, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable. / J. Marshall, J-L. Vincent, M.Fink [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2003. № 31. – P.1560-1567.
89. *Martinez R*. Addition of a macrolides to a –lactams based empirical antibiotic regimen is associated with lower in hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. / R. Martinez, J.P. Horcajada, M.Almela [et al.] // *Clin. Inf. Dis*. - 2003. № 36. – P. 389-395.

90. *Moussaoui R.* Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomized, double blind study. / R.Moussaoui, C. de Borgie, P.van den Broek [et al.] // *B.M.J.* - 2006 .- Vol. 332 .- P. 1355.
91. *Maus U.* Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted macrophages in severe pneumonia / U. Maus, S. Rosseau, U.Knies [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 1998. № 11. – P.534–541.
92. *Marshall J.C.* Biomarkers of sepsis / J.C. Marshall // *Curr. Infect. Dis.* – 2006 .- Vol. 8 - P. 351 - 357.
93. *Meduri G.U.* Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. / G.U. Meduri, S. Headley, G.Kohler [et al.] // *Chest* - 1995. № 107. – P. 1062–1073.
94. *Meisner M.* PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter. / M.Meisner // Berlin : Brahms Diagnostica. - 1996. № 3. - P. 20-41.
95. *Moussa K.* Phagocyte function and cytokine production in community-acquired pneumonia / K. Moussa, H.J. Michie, I.A. Cree // *Thorax* . – 1994. № 49. – P. 107–111.
96. *Menendez R.* Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. / R.Menendez, M. Cavalkanti, S. Reyes // *Thorax* . – 2008 . № 63. – P. 447-452.
97. *Mortensen E.* The impact of empiric antimicrobial therapy with a β -lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. / E. Mortensen, M. Restrepo, A.Anzueto [et al.] // *Critical Care.* – 2006. Vol 10. № 110:R8 (doi:10.1186/cc3934)
98. *Marshall J.C.* Biomarkers of sepsis. / J.C. Marshall // *Curr Infect Dis Rep.* - 2006. № 8. – P.351-357.
99. *Nguyen H.* Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality / H.

Nguyen, S. Corbett, R. Steele [et al.] // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 1005–1012.

100. *Niederman M.S.* American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. / M.S. Niederman, L.A. Mandell, A. Anzueto [et al.] // Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2001. Vol 163. – P. 1730–1754.

101. *Nobre V.* Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. / V. Nobre, S. Harbarth, G-D. Graf [et al.] // Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2008. № 177. – P. 498-505.

102. *Purvin B.* The Newer Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia / B.Purvin Shah // JAOA. - 2004. Vol 104 , № 12 - P. 521.

103. *Ranieri VM.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. / V.M. Ranieri, P.M. Suter , C. Tortorella [et al.] // JAMA. – 1999. № 282. – P.54-61.

104. *Riesenfeld-Orn.* Production of interleukin-1 but not tumor necrosis factor by human monocytes stimulated with pneumococcal cell surface components. / I. Riesenfeld-Orn, S. Wolpe, J.F..Garcia-Bustos [et al.] // Infect. Immun. – 1989. № 57. – P.1890-1893.

105. *Rolfe, M.W.* Pulmonary fibroblast expression of interleukin-8: a model for alveolar macrophage-derived cytokine networking. / M.W. Rolfe, S.L. Kunkel, T.J. Standiford // Am. J. Respir. – 1991. Cell Molecular Biology №5. - P. 493-501.

106. SA Fam Pract 2008 1 5 Vol 50 No3 Community-acquired pneumonia - a clinical approach to assessment and management. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. – 2007. №3. – P. 1-44.

107. *Sanchez JL.* An outbreak of pneumococcal pneumonia among military personnel at high risk: control by low-dose azithromycin postexposure chemoprophylaxis. / J.L. Sanchez, S.C. Craig, S.Kolavic [et al.] // Mil. Med. – 2003. № 168 (1). –P.1–6.

108. *Saravolatz L.* Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. / L. Saravolatz, O. Manzor, C. Check [et al.] // *J Antimicrob. Chemother.* – 2001. № 47. – P. 875-877.
109. *Saukkonen K.* The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. / K. Saukkonen, S. Sande, C. Cioffe [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1990. № 171. – P. 439-448.
110. *Sachin Y.* Inflammatory Markers at Hospital Discharge Predict Subsequent Mortality after Pneumonia and Sepsis / Y. Sachin, G. D'Angelo, J. A. Kellum [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* - 2008. Vol 177. - P. 1242-1247.
- Schaaf B.* Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia / B. Schaaf, J. Kruse, J. Rupp [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. - Vol. 30. - P. 517 - 524.
111. *Schultz M.* Role of interleukin-1 in the pulmonary immune response during *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. / M. J. Schultz, A. W. Rijneveld, S. Florquin [et al.] // *Am. J Physiol. Lung. Cell Mol Physiol* – 2002. Vol. 282, Issue 2, - P. 285-290.
112. *Schütte H.* Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. / H. Schütte, J. Lohmeyer, S. Rosseau [et al.] // *Eur. Respir. J* - 1996. № 9. – P. 1858–1867.
113. *Tauber M.* Toxicity in neuronal cells caused by cerebrospinal fluid from pneumococcal and gram-negative meningitis. / M. Tauber, M. Sachdeva, S. L. Kennedy [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 1992. № 166. – P. 1045-1050.
114. *Trzeciak S.* Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal directed therapy for septic shock in the emergency department / S. Trzeciak, R. P. Dellinger, N. L. Abate [et al.] // *Chest.* – 2006. - Vol. 129. - P. 225 - 232.
115. *Tomasz A.* The nature of cell wall-derived inflammatory components of pneumococci. / A. Tomasz, K. Saukkonen // *Pediatr. Infect. Dis. J* - 1989. № 8. – P. 902-903.

116. *Tremblay L.* Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. / L.Tremblay, F.Valenza, S.P.Ribeiro // *J Clin Invest* - 1999. №15. – P.944-952.
117. *Tuomanen E.* Induction of pulmonary inflammation by components of the pneumococcal cell surface. / E.Tuomanen, R. Rich, O.Zak // *Am Rev Respir Dis* – 1997 №135. – P.869-874.
118. *Tuomanen E.* The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. / E. Tuomanen, H. Liu, B. Hengstler [et al.] // *J Infect. Dis.* – 1985. №151. – P. 859-868.
119. *Villard J.* GRO alpha and interleukin-8 in Pneumocystis carinii or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. / J. Villard, F. Dayer-Pastore J. Hamacher // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1995. № 152. - P.1549-1554.
120. *Vlahakis NE.* Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. / N.E. Vlahakis, M.A. Schroeder, A.H.Limper [et al.] // *Am. J Physiol. (Lung Cell Mol Physiol).* - 1999. № 277. – P.167-173.
121. *Woodhead MA.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // *Eur. Respir. J.* .– 2005 . –Vol. 26 .– P. 1138 - 1180.
122. *Zimmerman I.I.* Inflammatory responses in sepsis. / I.I.Zimmerman, T.V. Ringer // *Crit Care Clin.* - 1992. № 8. – P.163-189.