

На правах рукописи

Фесенко Анастасия Александровна

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНЁННОЙ СЕПСИСОМ
В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ**

Специальность – 14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию на базе Муниципального учреждения городская клиническая больница №33 г. Екатеринбурга

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор Руднов Владимир Александрович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук Шень Наталья Петровна

доктор медицинских наук Скорняков Сергей Николаевич

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «17» декабря 2009 г. в «12» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «11» ноября 2009 года.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Не смотря на очевидные достижения современной медицины, внебольничная пневмония (ВП) занимает первое место среди заболеваний инфекционной природы во всех развитых странах и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. По данным многоцентровых европейских исследований смертность от пневмонии в ОРИТ колеблется от 22 до 54%. В 2003 году в Российской Федерации на долю пневмонии приходилось 47,7% среди всех причин смерти при болезнях органов дыхания. В Свердловской области этот показатель в 2004 году составлял 55% (И.В. Лещенко, 2006). В отечественной литературе отсутствуют сведения касательно эпидемиологии тяжёлой пневмонии, существующих показаний для госпитализации в ОРИТ, а также соответствии используемой лечебной тактики современным рекомендательным протоколам интенсивной терапии. К сожалению, также в Российской Федерации нет данных по мониторингу результатов лечения пациентов с внебольничной пневмонией в отделениях реанимации в крупных городах и регионах страны. Главными причинами летальности ВП являются сепсис и септический шок. Имеются основания предположить, что определённый вклад в неудовлетворительные результаты лечения больных с ВП помимо исходной тяжести состояния, связанной с поздним обращением играют роль и несвоевременная госпитализация в ОРИТ и невыполнение современного протокола интенсивной терапии.

Существенной проблемой для реаниматолога при работе с критериями тяжёлой пневмонии состоит в том, что с этих позиций нельзя подойти к реализации на практике современных консенсусных рекомендательных протоколов интенсивной терапии сепсиса, в основе которых лежит стратификация больных по наличию системной

воспалительной реакции, структуре и тяжести органной дисфункции (R. Dellinger et al., 2004).

В диссертационном исследовании А.В. Дрозда (2008) обосновано подразделение больных с позиций тяжести системного воспаления (СВ) по содержанию провоспалительных цитокинов и классификации ACCP\SCCM (1991). Однако, за рамками рассмотрения в данном исследовании остались получившие популярность в последние годы специализированные шкалы оценки тяжести ВП (P.G Charles et al., 2008; M.J. Fine et al., 1997; W.S. Lim, 2003; L.A. Mandell et al., 2007).

Кроме того, следует иметь в виду, что предложенные на сегодняшний день специализированные шкалы как количественной (балльной) оценки тяжести, так и качественные критерии разработаны и валидированы за рубежом и для иной системы здравоохранения. Исследования по оценке дискриминирующей способности существующих специализированных шкал оценки тяжести внебольничной пневмонии, применительно к нашей системе оказания неотложной медицинской помощи отсутствуют. А, анализ реальной практики показаний для госпитализации этой категории больных в ОРИТ России никогда не проводился. Сложившаяся ситуация и существующая специфика работы в отделениях реанимации различного типа помимо суммарного анализа требуют проведения сопоставления показаний для госпитализации больных с ВП, качества терапии, и её результатов в соматических и хирургических отделениях.

Опубликованный в 2004 г. международный консенсусный рекомендательный протокол (РП) интенсивной терапии сепсиса и септического шока - Surviving Sepsis Campaign (R.P. Dellinger et al.) состоит из отдельных положений, целесообразность использования которых обосновывают результаты контролируемых клинических исследований различного уровня доказательности. Между тем, отсутствует ответ на вопрос об эффективности протокола в целом. На сегодняшний день имеются

лишь единичные публикации, в которых предпринята подобная попытка (В. Afessa, 2007; R. Castro, 2008; A.A. El. Solh, 2008; M. A. Puskarich, 2009).

Более того, некоторые из рекомендательных положений Протокола, в частности касающиеся использования ранней целенаправленной терапии и глюкокортикостероидов, в последнее время подвергнуты серьёзной критике (А. Perel, 2008; С. L. Sprung, 2008). И, наконец, обозначенный как руководство к действию Протокол рассчитан на терапию сепсиса и септического шока вне зависимости от его клинической формы. Исследований, посвященных оценке эффективности рекомендуемого алгоритма интенсивной терапии (ИТ), применительно к пневмониогенному сепсису, имеющему свои клиничко-патофизиологические особенности, проведено не было.

Цель исследования: Разработка оптимальных подходов ведения больных с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом и септическим шоком на реанимационном этапе оказания помощи.

Задачи исследования:

1. Установить существующие особенности и проблемы в оказании помощи больным с внебольничной пневмонией на этапе интенсивной терапии
2. Выполнить сравнительную оценку информационной ценности специализированных шкал оценки тяжести пневмонии
3. С позиций специализированных шкал оценки тяжести пневмонии разработать показания аргументирующие госпитализацию в отделения реанимации
4. Оценить целесообразность применения протокола *Surviving Sepsis Campaign/ РАСХИ* для пациентов с пневмонией, осложнённой сепсисом и септическим шоком.

Научная новизна

Впервые посредством проведения ROC- анализа в условиях национальной системы оказания неотложной помощи выполнено

определение информационной ценности специализированных шкал оценки тяжести внебольничной пневмонии PORT, SMART-CO, CURB-65, CRB-65. Произведено научное обоснование критериев регламентирующих госпитализацию в отделения реанимации и интенсивной терапии с позиций специализированных количественных систем тяжести пневмонии. Впервые выполнена научная оценка приемлемости Протокола *Surviving Sepsis Campaign/ РАСХИ* для пациентов с пневмониогенным сепсисом и обоснованы приоритетные направления интенсивной терапии.

Практическая значимость работы

Определены специализированные шкалы оценки тяжести внебольничной пневмонии, обладающие наибольшей информационной ценностью в предсказании популяционного прогноза - PORT, SMART-CO, CURB-65, CRB-65. Разработаны показания для госпитализации в ОРИТ пациентов с внебольничной пневмонией: IV-V классы по шкале PORT, 4 и больше баллов по шкале SOFA, 2-и больше по шкалам CURB-65 и CRB-65, 4 и выше по шкале SMART-CO. Обоснованы приоритетные направления интенсивной терапии внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом и септическим шоком. Разработан интегральный показатель, характеризующий качество проводимой интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии.

Показаны пути улучшения результатов лечения пациентов в отделении реанимации (своевременная госпитализация, адекватная стартовая антибиотикотерапия, выполнение протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса). Снижена летальность среди пациентов с внебольничной пневмонией в ОРИТ г. Екатеринбурга с 25% (2000 год) до 17,7% (2006 - 2008год).

Положения, выносимые на защиту

1. Критерии для госпитализации, объём помощи и результаты лечения пациентов с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом и

септическим шоком зависят от профиля отделений реанимации и интенсивной терапии.

2. Специализированные шкалы оценки тяжести внебольничной пневмонии PORT, SMART-CO, CURB-65, CRB-65 обладают сравнимой информационной значимостью в предсказании прогноза при развитии сепсиса и септического шока.
3. Протокол *Surviving Sepsis Campaign- PASCII* приемлем для ведения больных с тяжелой внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом и шоком. Соблюдение его базовых положений на 38,1% снижает риск развития неблагоприятного исхода. При реализации своевременной респираторной поддержки наиболее приоритетным компонентом лечения являются начало адекватной антибиотикотерапии в течение первого часа после постановки диагноза
4. Включение в комплекс интенсивной терапии септического шока активированного Протеина С «Зигрис» не повышает выживаемость, но сокращает время использования вазопрессорной поддержки.
5. Повышение комплаентности врачей к рекомендательным протоколам сопровождается снижением суммарной летальности в РАО и ОРИТ больных с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом и шоком.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты работы доложены на Национальных Конгрессах пульмонологов (Казань, 2007; Екатеринбург, 2008), конгрессах МАХМАХ (Москва 2007, 2008, 2009), международном конгрессе по интенсивной терапии (Брюссель, 2007), конференции молодых ученых РАСХИ (Екатеринбург, 2007, 2008). 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 МО «Новая больница» и реанимационных отделениях г. Екатеринбурга, а

также в процессе преподавания на кафедре анестезиологии и реаниматологии УГМА.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Работа иллюстрирована 5 рисунками и 22 таблицами. Указатель литературы содержит 11 отечественных и 119 зарубежных источников.

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

В основу работы положен про- и ретроспективный анализ 388 историй болезни пациентов, с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом и септическим шоком госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 9 крупных ЛПУ города Екатеринбурга в 2003 - 2008 году. Диагноз сепсиса и септического шока устанавливался согласно критериям АССP\SCCM(1992). У каждого из пациентов при поступлении в ОРИТ определялся индекс тяжести по следующим шкалам:

Специализированные прогностические системы при ВП:

- CURB -65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood) (W.S. Lim, 2003)
- CRB- 65 (Confusion, Respiratory rate, Blood) (W.S. Lim, 2003)
- PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) (M.J. Fine et al., 1997)
- SMART - COP (P.G Charles et al., 2008). Общую тяжесть состояния определяли по шкале APACHE-II, а тяжесть органной дисфункции - по шкале SOFA. О распространённости ВП и результатах лечения судили по данным ежегодных отчётов заведующих РАО и ОРИТ, представляемых в ГУЗ Екатеринбурга. С января 2005 года по декабрь 2008 года для оценки эффективности внедрения базовых составляющих РП нами было проанализировано 300 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в реанимационных отделениях 9 крупных ЛПУ г. Екатеринбурга. С целью

определения эффективности положений РП Ранней Целенаправленной Терапии септического шока внутри всей популяции пациентов были сформированы несколько групп больных, течение пневмонии у которых осложнилось развитием сепсиса и септического шока. Для оценки эффективности адъювантной терапии активированным протеином С (зигрис) в разработку включены 13 пациентов с пневмониогенным сепсисом из проведённого в 2004 году национального многоцентрового пострегистрационного исследования, в котором Екатеринбургский Центр являлся координатором и разработчиком протокола (В.А. Руднов, 2004). Сравнение групп осуществлялось с использованием методологии «случай-контроль». В основе подбора пациентов в основную и контрольные группы из базы данных лежали индексы тяжести общего состояния APACHE-II и CURB-65, характер органной дисфункции, и её тяжесть по шкале SOFA.

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows VISTA, и программы Medcalc. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест), и критерию Хи - квадрат (X^2). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для всех данных выполнялась полная описательная статистика в следующем виде: процент больных и органных дисфункций в изучаемой популяции, среднее арифметическое значений, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение. Для оценки вероятности исхода мы рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Достоверным считался относительный риск, рассчитанный при $p \leq 0,05$.

Сравнительную оценку информационной значимости шкал при прогнозировании исхода определяли с помощью метода ROC – анализа и построения характеристических кривых, используя программу «Medcalc».

Реальная практика интенсивной терапии больных с внебольничной пневмонией в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Анализ ежегодных отчетов заведующих РАО и ОРИТ, представляемых в ГУЗ Екатеринбурга демонстрирует увеличение числа больных с ВП, госпитализируемых в ОРИТ в 2003-2008 гг.. Установлено, что пропорция больных с ВП зависит от типа отделения. Так в ОРИТ, оказывающих помощь соматическому контингенту больных она составляла в 2006 году 7,1%(4,2 – 7,5%), а в РАО – реанимационно-анестезиологических отделениях только – 1,8% (0,6 -4,0 %). При этом во всех анализируемых ЛПУ имелись в своём составе пульмонологические отделения или отделения общей терапии, а потоки больных с ВП были сравнимы.

В таблице 1 отражены особенности пациентов ВП и результаты интенсивной терапии в отделениях реанимации различного профиля за 2005-2006гг.

Таблица 1

Характеристики больных с внебольничной пневмонией в реанимационных отделениях различного типа.

Показатель	ОРИТ	РАО	p
CURB -65, балл	1,3±1,1 (0 – 5)	2,1±1,3 (0 – 5)	< 0,05
SOFA, балл	2,6±2,9 (0 – 10)	4,3±2,7 (0 – 13)	< 0,05
Септический шок, %	30,9%	45,7%	< 0,05
ИВЛ, %	18,4%	33,3%	< 0,05
Повторная госпитализация, %	3,6%	17,3%	< 0,05
Длительность пребывания в ОРИТ	3,3±2,5	5,6±6,4	< 0,05
Длительность пребывания в ЛПУ	14,5 ± 6,1	18,7± 7,1	< 0,05
Общая летальность	16,7%	29,4%	< 0,05
Летальность при септическом шоке	51,7%	27,1%	< 0,05

Рассмотрение данных в табл.1 показывает наличие статистически значимой разницы в тяжести состояния госпитализируемых больных по шкалам CURB – 65 и SOFA в РАО и ОПИТ. В этой связи можно констатировать отсутствие единых подходов в отношении показаний к госпитализации пациентов с ВП в отделение реанимации.

Наряду с количественными значениями шкал, о большей тяжести пациентов с ВП в находившихся поливалентных отделениях, свидетельствует и значительно большее количество среди них лиц с пневмонией, осложнённой септическим шоком и тяжёлой ОДН, требующей искусственной респираторной поддержки, а также большая длительность пребывания пациентов в отделении.

Очевидно, что специалисты РАО придерживаются более строгих показаний для принятия решения о переводе пациента с ВП, чем врачи, работающие в соматическом отделении интенсивной терапии. С нашей точки зрения подобное объясняется как отсутствием однозначных, общепринятых критериев в национальных рекомендательных документах (за исключением шока и тяжёлой ОДН), так и, возможно, большей «привязанностью» РАО к хирургическим отделениям.

Полученные нами в результате анализа средние характеристики тяжести больных с ВП находившихся в отделениях реанимации, вне зависимости от его профиля, не совпадают с рядом современных международных рекомендаций по выбору места лечения. С нашей точки зрения, данная особенность связана с несколькими обстоятельствами. В первую очередь, в связи с отсутствием возможности проведения в терапевтических отделениях для проведения постоянной кислородотерапии и мониторинга оксигенации. Последовательное проведение сопоставления качества и результатов интенсивной терапии ВП в отделениях различного профиля обнаружило более высокую частоту повторных госпитализаций больных в РАО, что может быть связано с недооценкой состояния или с поспешным переводом не полностью компенсированных пациентов, а также

отсутствием должной преемственности в лечении, уже в терапевтических отделениях стационара.

Сопоставление значений шкал тяжести и летальности в отделениях реанимации различного типа указывает на то, что более высокая летальность в РАО является отражением значимо более высокой тяжести состояния пациентов. Однако, летальность при ВП, осложнённой септическим шоком, была существенно ниже в отделениях данного типа по сравнению с ОРИТ.

Вероятным объяснением, может служить больший практический опыт всего персонала РАО по ведению больных с шоком различной природы - на больных с шоковым синдромом в ОРИТ приходится 3,1 – 3,5 % от всех госпитализированных, тогда как в РАО – 9,2 – 11,5% и 80 - 85% от общего количества пациентов с септическим шоком. Определённое влияние на результаты лечения септического шока оказывала и базовая подготовка врачей. Оказалось что среди врачей ОРИТ базовая подготовка по анестезиологии – реаниматологии в виде клинической ординатуры была у лишь у 1 из 27(3,7 %), клинической интернатуры у 3-х (11,1%), а подавляющее большинство – 23 человека (85,2%) прошли специализацию через 4-6 месячные курсы после интернатуры по терапии. Структура базовой подготовки врачей оказывающих помощь пациентам с ВП в реанимационно-анестезиологических отделениях заметно отличалась: ординатуру закончили 18 человек (42,9%), интернатуру 14 (33,3%) и только 10 (23,8%) краткосрочные курсы ФУВ по переподготовке. В то время как количество врачей имеющих высшую квалификационную категорию было сравнимым – 37% в ОРИТ и 42,9% в РАО.

**Оценка информационной значимости различных шкал тяжести
на популяции пациентов с внебольничной пневмонией,
госпитализированных в отделения реанимации**

Результаты ROC-анализа демонстрируют приемлемую информационную ценность для всех специализированных шкал тяжести ВП.

В тоже время сравнение различий между самими шкалами не имело статистической значимости (табл.2).

Таблица 2

Сравнительная оценка площади под ROC- кривой специализированных шкал

Шкала	Площадь под ROC- кривой	95% ДИ	P по отношению к 0,5
PORT	0,88 ± 0,06	0,76 – 0,96	< 0,01
CURB-65	0,86 ± 0,01	0,64 – 0,87	< 0,01
CRB-65	0,84 ± 0,07	0,72 – 0,94	< 0,01
SMRT- CO	0,77 ± 0,08	0,64 – 0,87	< 0,01

Получив, доказательства способности специализированных шкал оценки тяжести ВП мы попытались найти оптимальную «точку разделения» - количественную величину значения шкалы, которая служит границей, разделяющей выживших и умерших больных. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3

Оптимальные «точки разделения» специализированных шкал

Шкала	Чувствительность	Специфичность	PPV,%	PNV,%
PORT >106 баллов	92,3(63,9 – 98,7)	81,0(65,9 -91,4)	60,0	97,1
CURB-65 >1 баллов	92,3(63,9 – 98,7)	66,7(50,5– 80,4)	46,2	96,6
CRB-65 >1 баллов	84,6(54,5 - 97,6)	76,2(60,5-87,9)	52,4	94,1
SMRT-CO >2 баллов	92,3(63,9 – 98,7)	61,9(45,6-76,4)	42,9	96,3

На основании проведенного ROC-анализа и полученных при этом «точек разделения» нами определены показания для госпитализации в ОРИТ для пациентов с внебольничной пневмонией: IV-V классы по шкале PORT, 4

и больше баллов по шкале SOFA, 2-и больше по шкалам CURB-65 и CRB-65, 4 и больше по шкале SMRT-CO.

Оценка дискриминирующей способности исхода с помощью неспециализированных для ВП шкал – APACHE-II и SOFA показала, что шкала APACHE-II вообще не обладала необходимой предиктивной способностью в определении исхода ВП, поскольку различие в площади под её характеристической кривой не имело статистической значимости по отношению к диагонали – $0,71 \pm 0,17$ ($p=0,2$). В то время как площадь под кривой у шкалы SOFA была наибольшей в сравнении и со специализированными шкалами, хотя и без необходимой значимости различий с ними – $0,90 \pm 0,05$ ($0,79 - 0,96$). «Точка деления», полученная на основании ROC-анализа шкалы SOFA составила 4 и более баллов с показателями чувствительности 92,3(95% ДИ 63,9-98,7) и специфичности 81,0(95% ДИ 65,9-91,4).

**Оценка эффективности современного рекомендательного
протокола интенсивной терапии *Surviving Sepsis Campaign* – PACXII для
пациентов с внебольничной пневмонией, осложненной сепсисом и
септическим шоком**

Анализ эффективности использования базовых положений Протокола SSC/PACXII был выполнен согласно методологии «случай-контроль». В основную группу вошли пациенты с ВП и септическим шоком, интенсивная терапия которого соответствовала рекомендациям протокола SSC/PACXII и включала раннюю антибактериальную терапию (АБТ), начатую в течение часа с момента поступления в ОРИТ, соблюдение протокола ранней целенаправленной терапии (РЦТ), адекватную респираторную поддержку, а также назначение активированного протеина С (балл по шкале APACHE-II ≥ 25 и длительность органной дисфункции менее суток). Контрольную группу составили больные со сходной тяжестью состояния и характером органной

дисфункции, не получившие ИТ согласно РП. Результаты лечения показаны в таблице 4.

Таблица 4

Соблюдение базовых положений Рекомендательного Протокола

Показатель	Соблюдение РП (n=21)	Несоблюдение РП (n=21)	P
Возраст	60,6±14,1	53,8±16,8	>0,05
APACHE-II балл	21±5,9	18,3±7,0	>0,05
SOFA	7,1±2,7	6,5±3,2	>0,05
Балл CURB-65	3,8±1,2	3,8±1,4	>0,05
Шок	21(100%)	21(100%)	
ОДН	21(100%)	21(100%)	
Энцефалопатия	17(81%)	14(66,7%)	
ОПН	9(42,9)	6(28,6%)	
ОПечН	4(19%)	6(28,6%)	
Летальность, %	28,6(6)	66,7(14)	0,03

В результате проведённого сопоставления очевидно, что проведение интенсивной терапии в соответствии с Рекомендательным протоколом *SSC/PACXII-2004* позволяет получить снижение абсолютного риска смерти на 38,1%(p< 0,05).

Проанализировав эффективность Протокола в целом, мы попытались выделить приоритетные направления интенсивной терапии тяжелой ВП посредством определения роли его отдельных составляющих на выживаемость.

В этом отношении, исходя из поставленной цели нами выполнено сопоставление результатов клинической эффективности в зависимости от сроков начала адекватной АБТ: 1 группа - в течение 1-го часа после поступления; 2-я группа – после 24 часов. В первой группе выбор препаратов АБТ соответствовал клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ВП (цефотаксим\цефтриаксон + макролид или респираторной фторхинолон (моксифлоксацин\левофлоксацин) + цефотаксим\цефтриаксон).

Анализ проводился отдельно в двух подгруппах: по наличию шокового синдрома или его отсутствию. Характеристика групп по тяжести состояния и результаты терапии представлены в таблице 5.

Таблица 5

Тяжесть состояния и результаты лечения в зависимости от начала адекватной антибиотикотерапии

Показатель		1-я группа n=43	2-я группа n=39	X ² ; P
Без шока	Количество	26(60,5%)	22(56,4%)	
	SOFA, балл	2,14 ± 0,58	2,45 ± 1,31	>0,05
	CURB-65, балл	1,70 ± 0,83	2,14 ± 0,58	>0,05
	Летальность	3,8%(1)	4,5%(1)	>0,05
Шок	Количество	17(39,5%)	17(43,6%)	
	SOFA, балл	6,24±1,66	5,65 ± 2,69	>0,05
	CURB-65, балл	2,65±1,12	2,71 ± 0,89	>0,05
	Летальность	17,6%(3)	58,8%(10)	X ² = 4,5 P=0,034
Общая летальность		9,3%(4)	28,2%(11)	X ² = 3,7 P=0,05

Стартовая адекватная АБТ, начатая в течение 1-го часа после поступления в ОРИТ пациентов с ВП, осложнённой сепсисом с органной дисфункцией и шоком повышала выживаемость в данной группе больных в

целом. Вместе с тем разделение больных по критерию шока позволило констатировать, что начало эмпирической АБТ в течении первого часа оказалось значимым только для лиц с острой недостаточностью кровообращения, без влияния на исход у больных без шокового синдрома. Кроме того, ранняя адекватная АБТ способствовала снижению числа повторных госпитализаций в ОРИТ на 38,9 % ($p < 0,05$).

Относительный риск (ОР) при адекватном выборе препарата АБТ составил 0,3 (95% ДИ 0,2-0,46; $p < 0,0001$), а при своевременном начале АБТ - 0,46 (95% ДИ 0,25-0,87; $p = 0,0161$).

Эффективность соблюдения алгоритма РЦТ проанализировали в двух группах пациентов с ВП, осложненной развитием септического шока (СШ). Характеристика больных и результаты интенсивной терапии представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Анализ эффективности алгоритма ранней, целенаправленной терапии шока

Показатель	Соблюдение алгоритма (n=14)	Несоблюдение алгоритма (n=14)	P
Возраст	62,4±15,3	59,5±15,9	>0,05
APACHE –II, балл	18,6±5,0(11-26)	18,3±3,9(11-24)	>0,05
SOFA, балл	6,1±2,2(3-10)	6,8±2,5(3-11)	>0,05
Шок	100%(14)	100%(14)	
ОДН	100%(14)	100%(14)	
ОПечД	21,4(3)	35,7(5)	
ОПочД	21,4(3)	50(7)	
Энцефалопатия	92,9(13)	92,9(13)	
Летальность	42,9(6)	78,6(11)	0,12

Зарегистрированная отчётливая позитивная тенденция к повышению выживаемости в совокупности с результатами комплексного подхода

интенсивной терапии (Табл.4) позволяет сделать заключение о рассмотрении возможности реализации протокола РЦТ. Хотя для более полновесного его обоснования необходимо проведение дальнейших исследований с включением большего количества больных.

Данные для заключения о целесообразности адъювантной терапии активированным протеином С приведены в таблице 7.

Таблица 7.

Характеристика больных и результаты терапии зигрисом

Показатель	Количество пациентов, %	
	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=13)
Возраст	44,3 ± 15,1	44,3 ± 15,3
Мужчины	10(76,9%)	11(84,6%)
APACHE-II, балл	22,2±5,4(13-29)	20,8±5,9(11-30)
SOFA, балл	8±2,3(4-13)	7,9±3,12(4-13)
CURB-65, балл	3,25±0,87(2-5)	3,8±1,24(2-5)
ОДН	13(100%)	13(100%)
ОПН	9(69,2%)	8(61,5%)
Метаболическая дисфункция	6(46,2%)	8(61,5%)
Шок	13(100%)	13(100%)
Энцефалопатия	4(30,8%)	7(53,9%)
Коагулопатия потребления	2(15,4%)	3(23,1%)
Летальность	23,1(3)	30,8(4)

У всех больных, вошедших в исследование, течение пневмонии осложнялось развитием сепсиса и органно-системной недостаточности. Среднее число органных дисфункций составляло 3,6±1,1 - в основной группе, и 4,0 ±1,1 в группе контроля (p>0,05).

Отметим, что четыре и более органые дисфункции наблюдались у 8 (61,5%) пациентов в основной и у 9 (69,2%) в контрольной группе.

Сравнительные результаты лечения зигрисом представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Результаты адьювантной терапии зигрисом

	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=13)	P
Средняя длительность шока (сут)	1,7 ± 1,1	2,9 ± 1,8	0,05
Выживаемость при шоке,(%) (APACHE <25 CURB-65<4, SOFA<10)	62,5	66,7	>0,05
Выживаемость при шоке,(%) (APACHE ≥25 CURB-65≥4, SOFA≥10)	100	75	>0,05

Обработка данных РК показала, что выживаемость больных с тяжёлым пневмониогенным сепсисом и СШ на фоне терапии зигрисом составила 76,9% (10 человек из 13), и, достоверно не отличалась от выживаемости у пациентов контрольной группы - 69,2% (9/13).

Протоколы SSC- 2004\2008 рекомендуют использовать АПС при тяжелом сепсисе, осложненным развитием септического шока и синдромом полиорганной недостаточности при исходной тяжести пациента по шкале APACHE-II 25 и более баллов, поскольку, именно у этих пациентов в общепопуляционной группы было доказано снижение летальности.

В нашем исследовании была установлена 100% выживаемость в группе пациентов, получавших зигрис и имеющих балл по шкале APACHE-II 25 и выше, в то же время среди пациентов, пролеченных по протоколу Ранней Целенаправленной Терапии без включения АПС - 75% (p>0,05).

В субпопуляции больных с исходной тяжестью состояния по шкале APACHE-II менее 25 баллов, разницы по снижению летальности также получено не было - выживаемость в группе пациентов, получавших зигрис, составила 62,5%, а среди больных, не получавших препарат – 66,7% ($p>0,05$).

В то же время включение зигриса в протокол Ранней Целенаправленной Терапии септического шока позволило стабилизировать гемодинамику и отказаться от вазопрессорной поддержки за более короткое время - $1,7 \pm 1,1$ - в основной и $2,9 \pm 1,8$ суток в контрольной группе ($p=0,05$).

Комплаентность протоколу SSC/PACXI и результаты интенсивной терапии в отделениях реанимации.

Начиная с 2005 года, в ряде реанимационных отделений города стал осуществляться процесс внедрения базовых элементов протокола. С целью определения приверженности врачей к его соблюдению и повышения объективизации качества интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии в отделениях реанимации нами была разработана оригинальная шкала индикаторов качества, включающая наиболее значимые с точки зрения исхода заболевания критерии. В основу выбора критериев качества и их «весомости» - придания количественных значений положена степень обоснованности использования того или иного индикатора с позиций принципов доказательной медицины. Наиболее весомый вклад в достижении благоприятного исхода при ВП в интегральный индекс вносят своевременность госпитализации в отделение, определяющее начало более полноценного функционального и лабораторного контроля и раннее начало антибактериальной терапии. Максимальный балл по шкале индикаторов качества интенсивной терапии внебольничной пневмонии достигает 18 баллов.

О влиянии изменений в тактике ведения больных на результаты лечения судили посредством сопоставления динамики интегрального

индекса качества и суммарной летальности в реанимационных отделениях. В среднем же во всех отделениях, оказывающих помощь пациентам с ВП в 2004 году интегральный индекс качества составил $11,2 \pm 0,7$ балла, а в 2006 году – $13,3 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) при общей тенденции к более высокому качеству оказания помощи в РАО. В целом анализ 3-х из ключевых индикаторов качества интенсивной терапии с данными 2003 года позволяет заключить наличия заметной позитивной динамики в выполнении современных рекомендаций: % своевременной госпитализации в ОРИТ, составлявший в 2003 г. 78,1%, в 2006 г. увеличился до 88,9% ($p < 0,05$), оценка оксигенации (РаО₂ и пульсовая оксиметрия) соответственно 42,6% и 81,8% ($p < 0,05$), а приверженность протоколу ранней адекватной АБТ- 47,6% и 87,4% ($p < 0,05$). Повышение комплаентности врачей к рекомендательным протоколам сопровождалось снижением суммарной летальности в РАО и ОРИТ больных с ВП, осложнённой сепсисом с 25% в 2001 году до 15,4% в 2006 году ($X^2=6,4$; $P=0,011$) Отмеченная динамика сохраняла свою стабильность последние три года - летальность от ВП в ОРИТ в течение 2006-2008 годов составила 17,7% ($X^2=7,29$; $P=0,007$) от общего числа больных с данной нозологией в отделениях реанимации г. Екатеринбурга.

ВЫВОДЫ

1. В отделениях реанимации отсутствуют единые согласованные критерии для госпитализации больных с внебольничной пневмонией. Главным недостатком оказания помощи в РАО является ранний перевод больных в профильные отделения и более высокая частота повторных госпитализаций, однако, результаты интенсивной терапии септического шока здесь существенно лучше, чем в ОИТ.

2. На основании проведенного ROC-анализа выявлена сравнимая информационная значимость специализированных шкал оценки тяжести внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом (PORT, CURB-65/CRB-65, SMART-CO) в определении популяционного прогноза. Предпочтение

должно быть отдано шкалам CURB-65/CRB-65, имеющим наименьшее число параметров и более доступных для клинической практики.

3. Использование базовых составляющих Протокола *SSC/ PACXII* для ведения больных с пневмониогенным сепсисом позволяет добиться снижения абсолютного риска смерти на 38,1%. Среди компонентов интенсивной терапии наряду со своевременной респираторной поддержкой наиболее значимым является адекватный выбор схемы АБТ - ОР=0,3(0,2 – 0,46) и её начало в течение первого часа после постановки диагноза – ОР=0,46 (0,25 – 0,87).

4. Включение в комплекс интенсивной терапии активированного протеина С в первые сутки развития синдрома ПОН не влияет на показатели летальности в общей группе пациентов с тяжелым пневмониогенным сепсисом, но даёт возможность сократить время сосудистой поддержки при септическом шоке.

5. Повышение приверженности врачей к соблюдению рекомендательных положений протокола *SSC/ PACXII* позволяет снизить суммарную летальность больных с внебольничной пневмонией, осложнённой сепсисом и шоком.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью принятия решения о необходимости госпитализации в отделение реанимации пациентов с внебольничной пневмонией следует использовать шкалы CURB-65 и CRB-65. Лечение в ОРИТ подлежат пациенты, имеющие индекс тяжести 2 и более балла.

2. В интенсивной терапии тяжелого пневмониогенного сепсиса и септического шока необходимо придерживаться базовых положений протокола *Surviving Sepsis Campaign- PACXII*. Обязательным является назначение в течение одного часа с момента поступления в ОРИТ стартовой антибактериальной терапии в комбинированном режиме: цефотаксим\цефтриаксон + макролид или моксифлоксацин\левофлоксацин +

цефотаксим\цефтриаксон. Следует рассмотреть возможность реализации алгоритма Ранней Целенаправленной Терапии септического шока и при необходимости протективной искусственной респираторной поддержки.

3. Рассмотрение вопроса о целесообразности включения в схему терапии септического шока активированного протеина С оправданно исключительно при тяжести состояния пациента по CURB-65 ≥ 4 баллов или ≥ 10 баллов по шкале SOFA в первые сутки развития СПОН при условии полного выполнения рекомендаций по оптимальной антибактериальной терапии, гемодинамической и респираторной поддержки.

4. При проведении анализа работы отделений реанимации необходимо использовать шкалу индикаторов качества интенсивной терапии внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Руднов В.А. Сравнительная оценка информационной значимости шкал тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ / В.А. Руднов, А.А. Фесенко, А.В. Дрозд// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия .- 2007 .- №4 . -С. 330-336.

2. Фесенко А.А. Роль соблюдения протокола антибактериальной терапии у пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ : тез. докл. IX Международного конгресса MAXMAX/BSAC . / А.А.Фесенко, В.А. Руднов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2007 .-Т. 9, №2 ; Приложение 1 ;.- С. 41.

3. Руднов В.А. Анализ результатов интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии в отделениях реанимации г. Екатеринбурга / В.А. Руднов, А.А. Фесенко, И.В.Лещенко// Уральский медицинский журнал.- 2007.-№8.-С4.50 - 54

4. Фесенко А.А. Анализ эффективности результатов интенсивной терапии внебольничной пневмонии, осложненной шоком в отделениях реанимации различного профиля : тез. докл. X Международного конгресса MAXMAX/ ESCMID. / А.А.Фесенко, В.А. Руднов// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия .- 2008 .- Т. 10 ,№2 ;Приложение 1; С. 41.
5. Фесенко А.А. Анализ эффективности базовых составляющих протокола SSC\РАСХИ у пациентов с внебольничной пневмонией, осложненной сепсисом и септическим шоком : тез. докл. XI Международного конгресса MAXMAX/ ESCMID. / А.А.Фесенко, В.А. Руднов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия .- 2009 .-Т. 11 ,№2 ; Приложение 1; С. 37.
6. Fesenko A. Validation of predictive rules for ICU -patients with community-acquired pneumonia / A. Fesenko, V.Rudnov // Crit Care .- 2008 .- Vol.12(S2) .- P44.
- 7. Руднов В.А. Интенсивная терапия внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом: роль современных рекомендательных протоколов/ В.А. Руднов, А.А. Фесенко, А.В.Дрозд, И.Ю. Носков// Уральский медицинский журнал .- 2008 .- №7.-С. 53-59 .**