

На правах рукописи

Носков Игорь Юрьевич

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ, ОСЛОЖНЁННОЙ СЕПСИСОМ,
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор **Руднов Владимир Александрович**

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор **Лещенко Игорь Викторович**

Доктор медицинских наук

Плоткин Леонард Львович

Ведущая организация

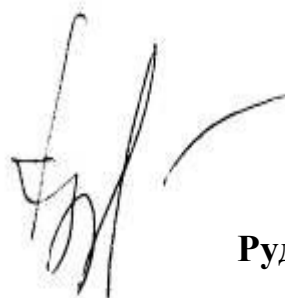
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» (г. Санкт-Петербург).

Защита диссертации состоится «15» марта 2011 г. в «10.00» 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 «22» января 2011 г.

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



Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Уровень заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) в Вооруженных силах РФ, по данным ежегодных отчетов Министерства обороны РФ, в 2000 – 2003 годах превышал 40 случаев на 1000 человек в год (И.А. Гучев, 2004; О.В. Фесенко, 2006). Наибольшая заболеваемость отмечается в частях, в которых происходит обновление коллектива за счет молодого пополнения. Традиционными очагами эпидемических вспышек ВП являются учебные центры. Именно здесь наблюдается крайне высокий уровень заболеваемости, достигающий 200 % за первые шесть месяцев службы (И.А.Гучев, 2003). Подобная ситуация прослеживается и в Вооруженных силах других стран (G. Gray, 1995). 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 (J. Kellum, 2007). В генезе полиорганной недостаточности (ПОН) при инфекциях различной локализации, включая пневмонию, ведущую роль играет прогрессирование системного воспаления (СВ) (R.C.Vone, 1992; В.А.Черешнев, 2002; S.I.Blot, 2007; И.В.Лещенко, 2008). В свою очередь, в его формировании весьма значимое место принадлежит цитокиновой сети.

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. Используемые на сегодняшний день в клинической практике специализированные как шкалы оценки тяжести пневмонии (CRB-65, CURB-65, PORT-PSI), 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.

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 (А.Г.Чучалин, 2006; А.И. Синопальников, 2007; L.A. Mandell, 2007; SA Fam Pract, 2008). 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 прокальцитонина в крови пока не сложилась (M.Christ-Crain, 2006, V. Nobre, 2008, M. Hochreiter, 2009, B. Lila, 2010).

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

Практическая значимость работы

У военнослужащих срочной службы при развитии ВП, осложнённой сепсисом, определены закономерности формирования и течения органно-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 диагностики 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. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

В разработку вошло 134 пациента военнослужащих срочной службы (ВСС) с ВП в возрасте 18-21 год - из ОВКГ №354, а из ГКБ № 33 - 237 пациентов с ВП различного возраста, но старше 16 лет. 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. 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. В качестве АБТ использовали цефалоспорин III поколения (цефтриаксон) 2 г/сутки вв в комбинации с макролидом (азитромицин) 0,5 г/сутки энтерально в контрольной группе и моксифлоксацин 400 мг/сутки вв с последующим переходом на применение таблетированной формы в основной группе. 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.

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. В качестве функционального индекса сепсис-индуцированной иммуносупрессии использовали измерение экспрессии HLA-DR молекул на моноцитах 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). Для определения вида возбудителя в мокроте и крови 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 ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 СШ и ПОН при ВП являются частые переохлаждения и косвенно – длительность службы более полугода (табл. 1).

Таблица 1

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	
Переохлаждение	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.

Сравнительный анализ 3-х выделенных популяций пациентов (ВСС, лица молодого возраста, больные среднего и пожилого возраста) 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. 2).

Таблица 2

Сравнение частоты развития органной дисфункции у ВСС

Категория больных	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)

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).

Особенности цитокинового ответа. В результате сопоставления данных по цитокиновому паттерну выявлено, что 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.

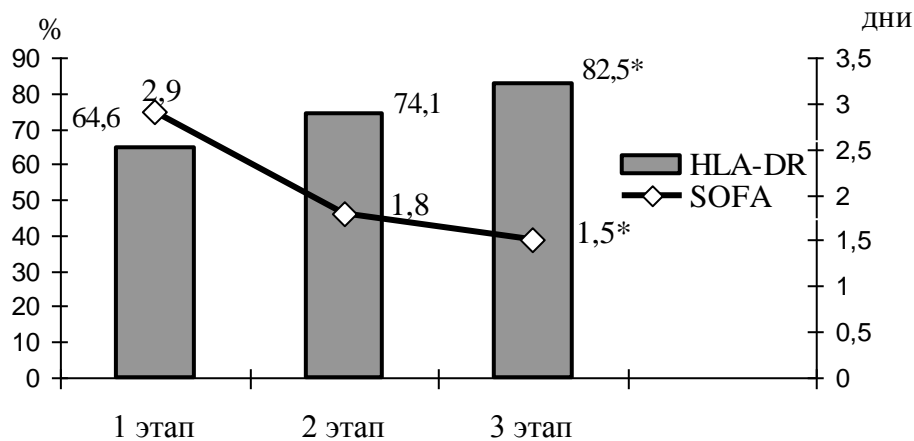
Таблица 3

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

Повышение содержания ИЛ-10 у военнослужащих не устраняло существование более значительного дисбаланса в системе воспаление\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. Вероятно, для возникновения функциональных органических расстройств первоочередное значение имеет возникновение цитокинового дисбаланса, а тяжесть повреждения будет определяться уровнем подъема ИЛ-6 и ФНО- α . 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 (табл. 3).

Известно, что баланс про - и антивоспалительного воздействия, иммунный фенотип сепсиса отражает количество моноцитов экспрессирующих HLA-DR молекулы (С.Landell, 2010). Оценка данного показателя в динамике интенсивной терапии у 29 пациентов-ВСС позволила установить следующее (рис. 1).



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

Рис. 1. 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 и коррелирующий с риском госпитальных инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода (C.Landell, 2010; G.Monneret, 2008). Наоборот, 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 $1,5 \pm 0,9$; $p=0,001$).

Оценка информационной ценности шкал тяжести состояния и органной дисфункции в определении прогноза заболевания. Для определения места лечения пациентов с внебольничной пневмонией в общей популяции гражданского населения с позиций объема оказываемой помощи предложено ряд шкал количественной оценки тяжести состояния, среди которых наибольшую популярность получили CRB-65, CURB-65,

PORT-PSI. Мы выполнили сопоставление летальности при конкретном количественном значении шкалы у ВСС и гражданских лиц, ориентируясь на данные, приведённые в литературе, табл. 4.

Таблица 4

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

Баллы	0	1	2	3	4	5
n	39	42	4	0	0	0
Летальность прогнозируемая %	1,2	8,2	9,2	31	40,0	57
Летальность у всс %	0	0	50	0	0	0

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. 5). 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 ОРИТ. 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. 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 органных нарушений, таких печёночная дисфункция, когулопатия потребления. 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. 5).

Таблица 5

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

Класс риска PORT-PSI	1	2	3	4	5
n	21	38	26	0	0
Летальность ВСС %	0	0	7,7	0	0
Прогнозируемая летальность	0	0	2	5	16

Выбор способа респираторной поддержки. При поступлении в РАО оценка газообменной функции лёгких выполнялась на фоне дыхания кислородом.

Таблица 6

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

Способ РП	PaO ₂ \FiO ₂	Частота дыхания	SOFA,балл	APACHEII,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 6, 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. В дальнейшем 10 пациентам потребовалась инвазивная ИВЛ. 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.

Сравнительная оценка комбинации цефтриаксон/азитромицин и монотерапии моксифлоксацином. При оценке эффективности АБТ была рассмотрена динамика ключевых провоспалительных цитокинов, одного из белков острой фазы и реактивность моноцитов по концентрации HLA-DR (табл. 7).

Таблица 7

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
ИЛ-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**
ИЛ-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.

В результате анализа можно констатировать заметный регресс СВР при обоих вариантах АБТ. Это подтверждалось существенным снижением содержания ИЛ-10 и CRP. 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 (P. Glynn, 1999). 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».

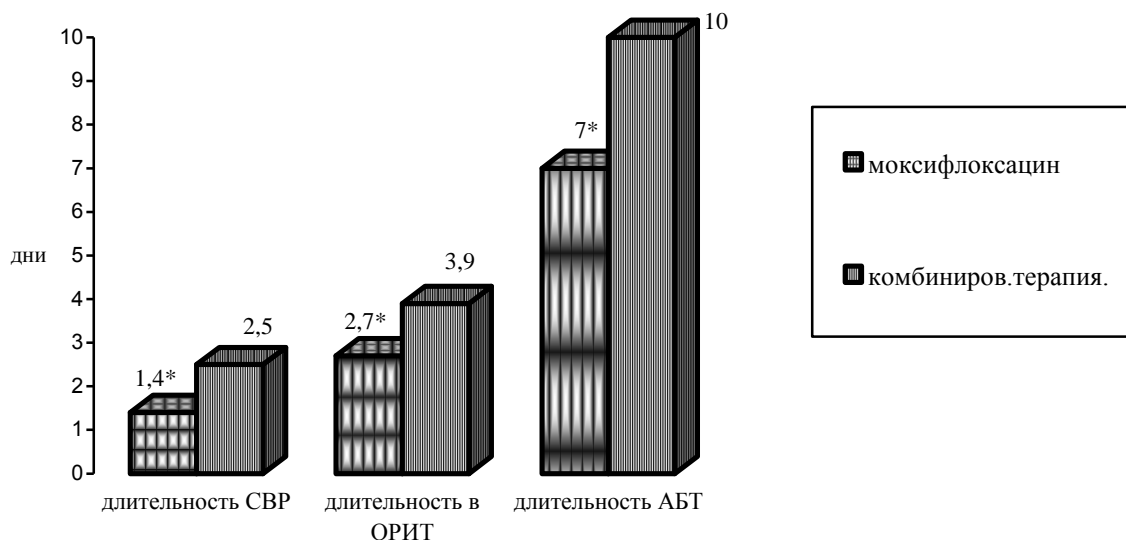


Рис. 2. Клиническая эффективность монотерапии моксифлоксацином и комбинации цефтриаксон/азитромицин (* $p < 0,05$)

На фоне терапии моксифлоксацином 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. 2).

Контроль продолжительности АБТ по динамике содержания в крови прокальцитонина. 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 клинико-лабораторным данным. Пациентам обеих групп проводилась монотерапия моксифлоксацином в виде внутривенной инфузии 400 мг\сутки. 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.

Две трети из них поступили на этап интенсивного лечения в состоянии септического шока, что требовало обеспечения адекватной респираторной и гемодинамической поддержки. 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, опираясь, прежде всего, на клиническое течение болезни. Динамика содержания РСТ и ряда клинико-лабораторных показателей после пяти дней АБТ моксифлоксацином отображены в табл. 8.

Таблица 8

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
РаО 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 наблюдалась 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 имелось более чем 10-ти кратное снижение уровня РСТ, наряду с купированием

явлений шока, гипертермии, 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.

Фармакоэкономический анализ затрат на антибактериальную терапию. Стоимость курса антибактериальной терапии (АБТ) моксифлоксацином и комбинации цефтриаксон/азитромицин представлена на рисунке 3, общие затраты – в табл. 9.

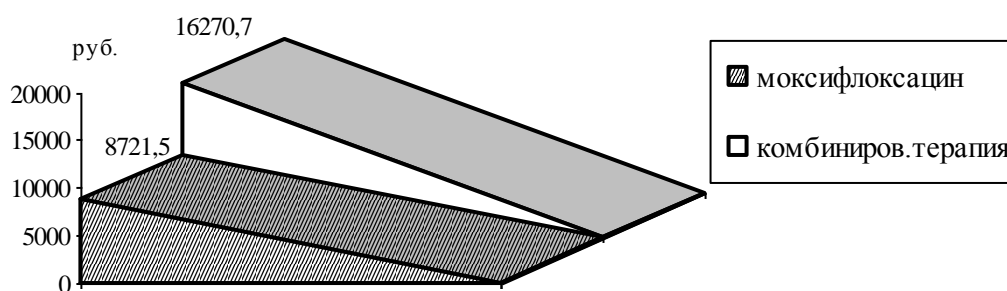


Рис. 3. Стоимость курса лечения

Таблица 9

Общие затраты на АБТ

Затраты\вид АБТ	Пребывание в ОРИТ	Общие затраты (руб.)	Бактериологическая эффективность *	Коэффициент «затраты-эффективность»
Монотерапия	4500 (3 сут.)	13221,5	94 %	14065,4
Комбинир. терапия	6000 (4 сут.)	22270,7	88 %	24745,2

*– (А.И. Синопальников, 2007).

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

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 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.

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, органических 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Носков И.Ю. Сравнение эффективности моксифлоксацина и комбинации цефтриаксон/азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом у военнослужащих срочной службы / И.Ю. Носков В.А.Руднов, А.С.Зубарев, Ю.Г.Лагерева // Уральский медицинский журнал. – 2007. - № 6. - С.41.**
- 2. 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. 63.(Авторский вклад - 50%).**
- 3. Руднов В.А. Роль биомаркеров в диагностике, определении прогноза и выборе лечебной тактики у пациентов с сепсисом (обзор литературы и собственные данные) / В.А. Руднов, А.С. Зубарев,**

И.Ю. Носков // Уральский медицинский журнал. – 2009. - №9. - С.53. (Авторский вклад - 60%).

4. Носков И.Ю. Вредные факторы и развитие органной дисфункции при развитии тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / И.Ю. Носков; В.А. Руднов; В.И Демещенко // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные алгоритмы диагностики и стандарты лечения в клинической медицине», Москва. - 2008 г. –С.56.
5. Носков И.Ю. Динамика содержания прокальцитонина в крови может быть основанием для прекращения антибиотикотерапии при пневмониогенном сепсисе. / И.Ю.Носков; В.А.Руднов; С.М.Розанова Е.Ю.Перевалова // Интенсивная терапия. - 2009. -№2(16). –С.73.
6. Носков И.Ю. Динамика содержания прокальцитонина в крови может быть основанием для прекращения антибиотикотерапии при пневмониогенном сепсисе / И.Ю.Носков, В.А.Руднов // Тезисы XII международного конгресса по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, 18–20 мая 2010 г. – Москва. –С.67.
7. Носков И.Ю. Особенности течения системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы. / И.Ю.Носков; В.А.Руднов; А.В.Дрозд; Е.Ю.Гусев// Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. - №6. –С.16.

Носков Игорь Юрьевич

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ, ОСЛОЖНЁННОЙ СЕПСИСОМ,
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 22.12.2010 г.

Подписано в печать 22.12.2010г. Формат 60x84 1/16 Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Заказ № 2. Отпечатано в типографии ГОУ ВПО УГМА Росздрава,
г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.