

ПЕТРОВ АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ:
ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГКИХ, БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ
И МОНИТОРИНГА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Кобалава Жанна Давидовна
Рачина Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Синопальников Александр Игоревич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Колбин Алексей Сергеевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» ноября 2019 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

ПДС 0300.004

кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре типов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость НП составляет 5-20 случаев на 1000 госпитализаций; наиболее высокие показатели регистрируются среди пожилых больных, лиц с иммунодефицитом и у пациентов хирургических отделений стационаров [Гельфанд Б.Р., 2016; Torres A., 2017]. Клинические и экономические последствия заболевания весьма значительны: НП отличает высокая атрибутивная летальность, составляющая в среднем 10% и возрастающая до 27–50% при НП, связанной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) - НП_{ИВЛ} [Гельфанд Б.Р., 2016; Nguile-Makao M., 2010]. К предикторам неблагоприятного прогноза помимо интубации и ИВЛ относятся сопутствующие хронические заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рецидивирование НП на фоне интенсивной терапии; вероятность неблагоприятного прогноза возрастает у пациентов хирургического профиля и при инфицировании полирезистентными возбудителями (ПРВ) [Melsen W.G., 2011; Nguile-Makao M., 2010]. Развитие НП у госпитализированного пациента приводит к увеличению сроков его пребывания в стационаре и в несколько раз увеличивает затраты на оказание медицинской помощи [Muscedere J.G., 2010; Kollef M.H., 2012].

Несмотря на наличие клинических рекомендаций, своевременная диагностика НП представляет определенные сложности. Это связано с недостаточной чувствительностью и специфичностью имеющихся диагностических шкал, известными ограничениями традиционно выполняющихся инструментальных исследований, включая рентгенографию органов грудной клетки (ОГК) [Синопальников А.И., 2007]. Спиральная компьютерная томография (КТ) является наиболее чувствительным методом оценки лёгочной паренхимы и органов средостения [Тюрин И.Е., 2017]. Однако ее использование в рутинной практике для диагностики НП и НП_{ИВЛ} ограничено относительно высокой стоимостью исследования и не всегда выполнимо технически. В последние годы для выявления патологических процессов в легких широкое применение находит ультразвуковое исследование (УЗИ) [Blavivas M., 2012; Lichtenstein D.A., 2008]. Преимуществами УЗИ легких являются неинвазивность метода, быстрота выполнения, доступность, низкая стоимость, отсутствие необходимости транспортировки больных, возможность проведения при наличии противопоказаний или технических сложностей для КТ/рентгенографии ОГК [Beckh S., 2002; Lichtenstein D.A., 2016; Mongodi S., 2016; Peris A., 2010]. В то же время исследования по использованию УЗИ легких при НП в России остаются немногочисленными, а место в диагностическом алгоритме требует дополнительного изучения.

Проблема поиска и внедрения в клиническую практику простых и объективных лабораторных биомаркеров является одной из актуальных для современной медицины [Biomarkers Definitions Working Group, 2001]. Потенциальными “точками приложения” для них могут быть повышение точности диагностики, оценка эффективности терапии и прогноза, определение вероятности инфицирования определенными группами патогенов. Наиболее исследованными лабораторными биомаркерами при НП, наряду с лейкоцитами периферической крови, являются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) [Unnewehr M., 2017; Fagon J. 2011]. Продолжается изучение новых диагностических и прогностических биомаркеров, таких как пресепсин, проадренomedуллин, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [Shi J.X., 2013; Dupuy A.M., 2013; Putot A., 2016]. Несмотря на значительное число исследований, рекомендации по использованию биомаркеров в рутинной практике при НП остаются противоречивыми [Гельфанд Б.Р., 2016; Torres A., 2017; Kalil A.C., 2016]. Практически отсутствует сравнительная характеристика диагностической ценности уровней различных биомаркеров воспаления у больных НП, недостаточно информации о возможности использования данных показателей для прогнозирования исхода заболевания. Исследования у больных НП, не ассоциированной с ИВЛ, остаются единичными.

При выборе режимов антибактериальной терапии (АБТ) НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные структуры возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) [Чучалин А.Г., 2007]. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих этиологических агентов и фенотипов резистентности в стационарах разного профиля [Brito V., 2009]. Наибольшее клиническое значение с точки зрения выбора локальных режимов АБТ НП отводится мониторингу антибиотикорезистентности представителей порядка Enterobacteriales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *S. aureus*. Важным является периодическое обновление этих данных и адаптация на их основе применяющихся режимов эмпирической и этиотропной АБТ.

Степень разработанности темы

УЗИ легких до недавнего времени не рассматривалось в качестве эффективного инструмента диагностики НП. Внедрение специальных протоколов (Bedside Lung Ultrasound in Emergency или BLUE протокол), а также накопление клинических данных способствовали существенному росту интереса к данному методу исследования. Результаты метаанализов сравнительных клинических исследований (КИ), выполненных преимущественно в странах Европы, демонстрируют высокую чувствительность и специфичность УЗИ легких в диагностике пневмонии у взрослых [Chavez M.A., 2014; Hu Q.J., 2014]. В тоже время российские исследования по использованию УЗИ легких в диагностике как внебольничной пневмонии, так и НП

остаются немногочисленными. Галстян Г.М., и соавт. (2015 г.) продемонстрировали эффективность метода для диагностики поражения легких у беременных с онкогематологическими заболеваниями. Новиков В.А., и соавт. (2016 г.) исследовали больных гемобластомами и острой дыхательной недостаточностью (ОДН), вызванной пневмонией - чувствительность УЗИ легких составила 78, специфичность - 70%. В текущих международных рекомендациях УЗИ легких не рассматривается в качестве альтернативы рентгенографии ОГК для быстрой диагностики НП [Kalil A.C., 2016; Torres A., 2017]. В российских рекомендациях, напротив, обсуждаются перспективы использования данного метода с целью выявления легочной консолидации и альвеолярно-интерстициального синдрома [Гельфанд Б.Р., 2016]. При этом эксперты отмечают, что место УЗИ легких в диагностике НП требует дополнительного изучения, прежде всего в сравнении с «золотым стандартом» имидж-диагностики – спиральной КТ ОГК.

Несмотря на значительное число исследований биомаркеров у пациентов с инфекциями, их место в клинической практике при лечении НП остается предметом обсуждения. Исследования в этой области выполнялись Lin Q., и соавт., 2015; Póvoa P. и соавт., 2005, 2016; Kiaei B., и соавт., 2015; Abu Elyazed M., и соавт., 2017; Su L., и соавт., 2012; Nakamura Y., и соавт., 2015; Takahashi G., и соавт., 2016. В российских клинических рекомендациях отмечается, что роль ПКТ и СРБ в диагностике НП представляется ограниченной, прежде всего, в силу наличия основного заболевания, которое может приводить к повышению их уровня в крови [Гельфанд Б.Р., 2016]. Эксперты Американского торакального общества/Американского общества по инфекционным болезням не рекомендуют использовать ПКТ и СРБ в рутинной клинической практике для принятия решения о начале АБТ при подозрении на НП [Kalil A.C., 2016]. Другие возможности применения биомаркеров при НП (прогноз, оценка эффективности терапии) в действующих клинических рекомендациях не рассматриваются, что, вероятно, является подтверждением ограниченной доказательной базы, обусловленной недостатком исследований в данной области.

Одной из наиболее актуальных задач при лечении пациентов с НП остается своевременное назначение адекватного режима АБТ [Masterton R.G., 2008; Kalil A.C., 2016]. Широкая распространенность ПРВ и экстремально резистентных возбудителей (ЭРВ) в многопрофильных стационарах России, а также ограниченный спектр эффективных АМП сокращают возможности адекватной эмпирической АБТ НП [Козлов Р.С., 2017; Яковлев С.В., 2016]. Российское многоцентровое исследование МАРАФОН, выполнявшееся в рамках национальной программы мониторинга антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей, позволило выявить основные тенденции относительно как преобладающих возбудителей, так и их чувствительности к АМП. В частности, его результаты свидетельствуют о растущей роли грамотрицательных бактерий в этиологии нозокомиальных инфекций и высокой распространенности ПРВ/ЭРВ [Сухорукова М.В., 2017; Эйдельштейн М.В., 2017; Романов А.В., 2017]. Аналогичные данные получены в многоцентровом исследовании ЭРГИНИ [Яковлев С.В., 2016, Суворова М.П., 2015]. Однако выбор режимов АБТ НП должен быть основан на локальных данных о структуре возбудителей НП и их чувствительности к АМП. Локальные исследования этиологии НП и практики выбора режимов эмпирической и этиотропной АБТ в Российской Федерации являются единичными.

Цель исследования:

Повышение эффективности диагностики и качества лечения НП у взрослых с использованием УЗИ легких, лабораторных биомаркеров, локального мониторинга структуры бактериальных возбудителей и их чувствительности к АМП.

Задачи исследования:

1. Исследовать чувствительность УЗИ легких для верификации НП, не связанной с ИВЛ в сравнении с рентгенографией и КТ ОГК.
2. Определить сонографические профили, выявляемые при УЗИ легких у лиц с подтвержденной НП.
3. Изучить перспективы использования биомаркеров воспаления сыворотки крови (СРБ, ПКТ, пресепсин) для верификации диагноза НП, не связанной с ИВЛ и оценки прогноза заболевания.
4. Исследовать уровень сывороточной концентрации NT-proBNP у больных НП, не связанной с ИВЛ.
5. Проанализировать структуру бактериальных возбудителей НП и НП_{ИВЛ} и профиль чувствительности наиболее часто выявляемых бактериальных возбудителей к АМП в многопрофильном стационаре.
6. Оценить рациональность режимов эмпирической и этиотропной терапии НП и НП_{ИВЛ} в многопрофильном стационаре.

Научная новизна

Впервые в РФ изучена чувствительность УЗИ легких, выполняемой по BLUE протоколу у пациентов с НП, не связанной с ИВЛ; показана более высокая информативность данного метода по сравнению с рентгенографией ОГК. Исследованы сонографические паттерны, выявляющиеся у больных НП. Впервые выполнена сравнительная оценка различных сывороточных биомаркеров воспаления - СРБ, ПКТ, пресепсина в диагностике НП, не связанной с ИВЛ; выявлена наиболее высокая информативность СРБ в верификации диагноза и прогнозировании госпитальной летальности при динамическом наблюдении. Показана низкая чувствительность пресепсина в диагностике НП, не связанной с ИВЛ.

Впервые в РФ выявлено значимое повышение уровня NT-proBNP у больных НП, не связанной с ИВЛ независимо от наличия/отсутствия сопутствующей хронической сердечной недостаточности (ХСН) с более высокими показателями среди умерших больных.

Практическая значимость

Изучена информативность УЗИ легких в диагностике НП, показано, что данный метод превосходит по чувствительности рентгенографию ОГК и, учитывая дополнительные преимущества (простота, быстрота выполнения, сравнительно низкая стоимость исследования, отсутствие необходимости в транспортировке больных), может быть рекомендован в качестве скринингового метода у данной группы пациентов.

Среди сывороточных биомаркеров воспаления у больных НП, не связанной с ИВЛ, продемонстрирована наиболее высокая чувствительность СРБ, который может быть рекомендован как для повышения точности диагностики, так и для прогнозирования госпитальной летальности.

Выявлена низкая чувствительность пресепсина у больных НП, не связанной с ИВЛ, что делает нецелесообразным его использование в комплексной диагностике заболевания.

Выполненный мониторинг структуры возбудителей и их чувствительности к АМП выявил преобладание типичных нозокомиальных патогенов и ПРВ среди пациентов с НП, что должно учитываться при планировании локальных режимов эмпирической АБТ.

Выявлена высокая доля нерациональной эмпирической и этиотропной АБТ НП и НП_{ИВЛ} в стационаре, что свидетельствует о необходимости пересмотра локальных рекомендаций и внедрения комплексной образовательной программы для врачей, занимающихся лечением данной группы пациентов.

Положения, выносимые на защиту.

1. УЗИ легких, выполняемое по BLUE протоколу у пациентов с подозрением на НП, характеризуется более высокой чувствительностью, чем рентгенография ОГК: профили, соответствующие пневмонии при УЗИ легких выявлены у 77,5% больных НП, что достоверно выше данных, полученных при рентгенографии ОГК (50%).
2. СРБ является наиболее чувствительным сывороточным биомаркером воспаления при НП, не связанной с ИВЛ, - его повышение регистрировалось у 100% пациентов по сравнению с 86,1 и 27% для ПКТ и пресепсина, соответственно; при пороговом значении ≥ 50 мг/л чувствительность СРБ в диагностике НП составила 88,2%; отсутствие значимого снижения или повышение уровня СРБ на 3-6 день лечения при динамическом наблюдении за пациентами с НП, не связанной с ИВЛ, является предиктором неблагоприятного прогноза.
3. У пациентов с НП, не связанной с ИВЛ, отмечается существенное повышение в сыворотке крови NT-proBNP; уровень NT-proBNP выше у лиц с неблагоприятным прогнозом.
4. Наиболее частыми бактериальными возбудителями НП и НП_{ИВЛ} являлись энтеробактерии (преимущественно *K. pneumoniae*), *Acinetobacter* spp. и *S. aureus*, выявлявшиеся в 65,8%, 29% и 23,7% случаев, соответственно; среди Enterobacterales отмечался высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину, цефотаксиму, гентамицину, меропенему; *Acinetobacter* spp. - к цефтазидиму, меропенему, амикацину и ципрофлоксацину; большинство изолятов *S. Aureus* были устойчивыми к оксациллину.
5. У пациентов с НП и НП_{ИВЛ} выявлена высокая частота нерациональной эмпирической и этиотропной АБТ - соответствие национальным клиническим рекомендациям отмечено в 20,7 и 29,0% случаев, соответственно.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева РУДН, а также в практическую работу кардиологических, терапевтических и реанимационных отделений ГКБ им. В.В. Виноградова и ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (г. Москва).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы 13 февраля 2019 г. Материалы диссертации доложены на XXVII, XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (2018 г.).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 5 работ в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 работы в Международных базах данных Scopus/Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 20 отечественных и 164 зарубежных источников. Работа содержит 38 таблиц и 14 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа состояла из двух этапов. Проспективное наблюдательное исследование пациентов с НП проводилось на базе ГБУЗ “Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова” Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2016 по май 2018 гг. В исследование последовательно включались пациенты стационара, соответствующие следующим критериям включения/исключения. Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше, появление симптомов пневмонии не ранее чем через 48 ч с момента госпитализации в стационар, определенный диагноз НП (оценивался в соответствии с российскими клиническими рекомендациями), отсутствие системной АБТ в течение 7 дней до включения в исследование по любому поводу (за исключением документированной неэффективности предшествующего режима терапии данного эпизода НП). Критерии исключения: госпитализации по любому поводу в течение предшествующих 30 дней, беременность или кормление грудью, алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция, муковисцидоз, активный туберкулез, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), рак лёгкого или метастазы опухолей в лёгкие, выраженная иммуносупрессия (лучевая- или химиотерапия по поводу злокачественного новообразования, прием иммунодепрессантов, включая системные глюкокортикостероиды (ГКС) в фармакодинамических дозах по поводу любых заболеваний, выраженная лейкопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$), НП, ассоциированная с ИВЛ.

При включении в исследование у всех пациентов собирали анамнез заболевания, анамнез жизни, демографические характеристики, данные о симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии, выполнялось физическое исследование, рутинные инструментальные и лабораторные исследования, в том числе эхокардиография, ЭКГ в стандартных отведениях и рентгенография ОГК в прямой и боковых проекциях, по показаниям – доплерография вен нижних конечностей. Наряду с рутинными исследованиями в сыворотке крови определялись биомаркеры воспаления (СРБ, ПКТ, пресепсин) и NT-proBNP.

СРБ в сыворотке крови измеряли нефелометрическим методом на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN ProSpec производства Dade-Behring Marburg GmbH, Германия с использованием реагентов компании Dade-Behring (Германия) динамическим исследованием через 3-6 дней. Референсные значения СРБ составили 0-5 мг/л. Уровень ПКТ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Bioscience (Бельгия) на микропланшетном ридере TECAN SUNRISE (Австрия). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты. Референсные значения биомаркера составил $<0,05$ нг/мл. Уровень пресепсина измеряли иммунометрическим экспресс-методом с помощью системы NuscoCard II TestKit (Axis-Shield, Норвегия). Референсные значения биомаркера составили 0-337 пг/мл. Концентрацию NT-proBNP определяли с помощью тест-систем Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG (Австрия); данный тест основан на методе конкурентного иммуноферментного анализа. Референсный интервал NT-proBNP составил 0 - 125 пг/мл.

Для верификации диагноза всем пациентам в течение 24-48 ч с момента включения в исследование выполнялись КТ ОГК по стандартному протоколу, принятому в лечебном учреждении и УЗИ легких. КТ проводилась на спиральном компьютерном томографе Toshiba (Canon) Aquilion CXL (Япония) толщина среза – 5 мм, pitch – 1,5.

УЗИ легких с последующим выявлением профилей, характерных для пневмонии, выполнялось в соответствии с BLUE протоколом [Lichtenstein D.A., 2015]. Обследование проводили согласно алгоритму, представленному на рисунках 1 и 2. Исследование проводилось в В и М-режимах микроконвексным датчиком с частотой 5 МГц в сидячем положении больного. Определяли наличие сонографических профилей, соответствующих пневмонии:

С-профиль – наличие признаков “гепатизации” легочной ткани при исследовании передней зоны в сочетании с наличием в зоне уплотнения динамической азобронхограммы.

А/В-профиль – А-профиль с одной стороны и В-профиль (диффузные передние билатеральные множественные В-линии (В+линии) с признаком “скольжение легкого” с другой стороны.

В*-профиль – В-профиль (диффузные передние билатеральные множественные В-линии с отсутствием признака “скольжение легкого”).

PLAPS-профиль – задне-латеральная консолидация и/или плевральный выпот при исследовании в точке PLAPS (posterior and/or lateral alveolar and/or pleural syndrome).

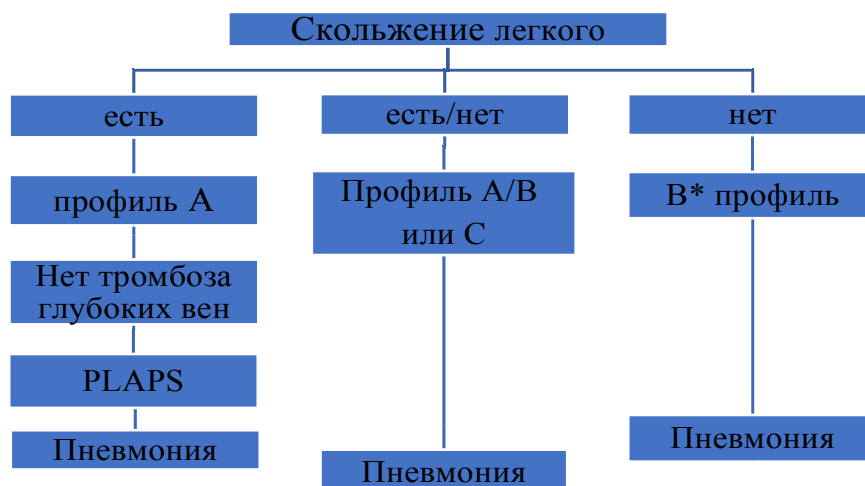
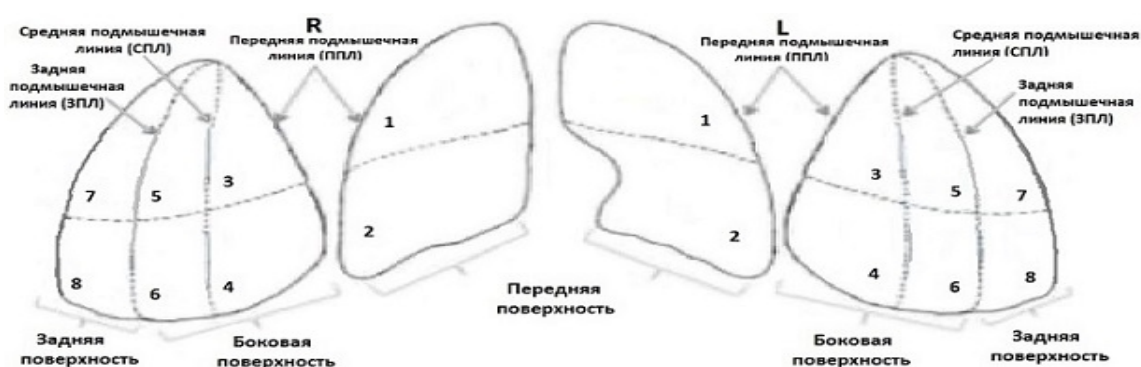


Рисунок 1. Алгоритм выявления пневмонии при УЗИ легких



Рисунок

2. Топография легочных сегментов с зонами УЗИ*

* Для исследования задней поверхности также применялась PLAPS точка. Для этого датчик помещался на пересечении поперечной линии, которая является продолжением нижней BLUE точки (от нижней границы диафрагмы + 2 пальца вверх) и продольной задней подмышечной линии и как можно ближе к позвоночнику. Проводилось попарное сравнение УЗИ легких с рентгенологическими методами исследования – рентгенографии и КТ ОГК. Оценивалось наличие, локализация патологических изменений, соответствующих НП и их распространенность. Выявлялась доля пациентов с полным и частичным совпадением сонографических признаков пневмонии с инфильтративными изменениями, выявленными при КТ. Полное совпадение определялось как соответствие распространенности и локализации изменений, выявленных двумя методами, частичное - совпадение либо по распространенности, либо по локализации сонографических и рентгенологических признаков НП.

ЭКГ выполнялось на 6-канальном электрокардиографе CARDIOVITAT-1 (Schiller, Австрия) в состоянии покоя, после 20 минутного отдыха пациента. Регистрировались 12 стандартных отведений по общепринятой методике. Эхокардиографическое исследование проводилось при помощи доплерэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ) на ультразвуковом анализаторе Vivid-7 (General Electric, США) с помощью секторного фазированного датчика 2,5-5,0 МГц.

На момент выписки регистрировалась эффективность проводимой терапии и госпитальная летальность.

Одномоментное клиничко-микробиологическое исследование этиологической структуры и тактики АБТ взрослых больных НП и НП_{ивл} выполнено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2016 по май 2018 гг. В исследование включались все пациенты за указанный период, соответствующие критериям включения/исключения. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, определенный диагноз НП (оценивался в соответствии с российскими клиническими рекомендациями). Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, выраженная иммуносупрессия (лучевая- или химиотерапия по поводу злокачественного новообразования, прием иммунодепрессантов (включая системные ГКС в фармакодинамических дозах) по поводу любых заболеваний, выраженная лейкопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Структура бактериальных возбудителей оценивалась путем анализа результатов микроскопии и культурального исследования респираторных образцов: свободно отделяемой мокроты, трахеального аспирата (ТА), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и культурального исследования венозной крови. При оценке инвазивных респираторных образцов определялась микробная нагрузка – клинически значимыми считались микроорганизмы, выделенные из БАЛ в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Взятие и транспортировку клинических образцов проводили в соответствии с Методическими указаниями «Техника сбора и транспортировки биоматериалов» в микробиологические лаборатории», МУ 4.2.2039-05, 2006 г.

Микробиологическое исследование мокроты включало микроскопию окрашенного по Граму мазка для оценки репрезентативности полученного материала. Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев клинического материала на селективные и дифференциально-диагностические среды: кровяной и шоколадный агары, приготовленные на основе «Питательного агара для культивирования микроорганизмов ГРМ-агар №1» (Оболенск, Россия) с добавлением 5% дефибрированной бараньей крови; агар МакКонки (BIOMERIEUX, Франция) для селективного выделения грамотрицательных микроорганизмов; агар для селективного выделения энтерококков (Оболенск, Россия); желточно-солевой агар для селективного выделения *Staphylococcus* spp. (Оболенск, Россия). Чашки с кровяным и шоколадным агаром инкубировали в течение 20-24 ч при 35°C в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5%). Чашки с селективными средами инкубировали в аэробных условиях при температуре 35°C. Анализ первичных посевов клинического материала проводился после 18-24 ч инкубации, затем ежедневно до истечения 5 суток. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами; определение чувствительности микроорганизмов и интерпретация результатов - согласно национальным клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2015 г. При определении чувствительности использовали агар Mueller-Hinton II (BBL, США) и диски с антибиотиками российского производства. Контроль качества при определении чувствительности проводился с использованием соответствующих референтных штаммов: для грамотрицательных неферментирующих бактерий и представителей порядка Enterobacteriales - *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853; для *S. aureus* - *S. aureus* ATCC 29213.

Выбор фармакотерапии, включая АМП, осуществлялся лечащим врачом пациента согласно стандартам, принятым в лечебном учреждении. Адекватность эмпирической АБТ НП оценивалась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НП у взрослых [Гельфанд Б.Р., 2016 г.]. Эмпирическая АБТ ранней (≤ 4 дней) НП у пациентов без факторов риска инфицирования ПРВ/ЭРВ предусматривала возможность использования следующих АМП: ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам) или цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), эртапенем, фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин). При поздней НП (≥ 5 дней) и/или наличии факторов риска инфицирования ПРВ/ЭРВ, в том числе НП_{ивл}, рациональным являлось применение следующих режимов АБТ: карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибиторозащищенный β -лактам с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам) + линезолид, ванкомицин или телаванцин (при наличии факторов риска инфицирования метициллинорезистентными изолятами *S. aureus* - MRSA). Оценка рациональности выбора режимов этиотропной АБТ НП проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями и профилем чувствительности выделенных микроорганизмов к АМП.

Характеристика сформированных групп

В проспективное наблюдательное когортное исследование включен 51 пациент в возрасте от 25 до 91 года, в группе отмечалось небольшое преобладание мужчин и превалирование лиц с поздней НП (табл. 1). У большинства пациентов в анамнезе выявлялись сопутствующие хронические заболевания, чаще всего ХСН - 84,3%, гипертоническая болезнь (ГБ) - 56,9%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 47,1%. Наиболее частым поводом поступления в стационар были декомпенсация хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (декомпенсация кровообращения при ХСН, гипертонический криз, острый коронарный синдром), сахарный диабет (СД), плановые и экстренные неврологические заболевания (хроническая ишемия головного мозга, последствия перенесенного инфаркта головного мозга). Системную АБТ до данного эпизода НП получали 15% пациентов. Госпитальная летальность составила 29,4%. Длительность АБТ эпизода НП варьировалась от 2 до 63 дней, в среднем - $12,65 \pm 10,2$ дня. Всего 16/51 (31%) пациентов изначально были госпитализированы в ОРИТ с последующим переводом в отделение общего профиля.

Среди клинических симптомов преобладали жалобы на одышку, кашель с продукцией мокроты – рисунок 3. Мокрота имела слизисто-гнойный характер в 56,6% случаев, слизистый и гнойный - в 30,4 и 13% случаев, соответственно. Мелкопузырчатые влажные хрипы при аускультации легких выявлялись у 58,8% больных, ослабление везикулярного дыхания – в 15,7%, сухие хрипы в сочетании с ослабленным везикулярным дыханием и фокус бронхиального дыхания – в 5,9 и 3,9% случаев, соответственно.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с НП, 1 этап исследования

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	51
Доля мужчин, n (%)	30 (58,8)
Возраст, годы, среднее \pm SD	70,5 \pm 14,5
Поздняя НП, n (%)	43 (84,3)
Ранняя НП без факторов риска инфицирования ПРВ/ЭРВ, n (%)	2 (3,9)
Ранняя НП с факторами риска инфицирования ПРВ/ЭРВ, n (%)	6 (11,7)
- риск MRSA	4 (7,8)
- риск энтеробактерий, продуцирующих БЛРС*	2 (3,9)
Госпитальная летальность, n (%)	15 (29,4)

* БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

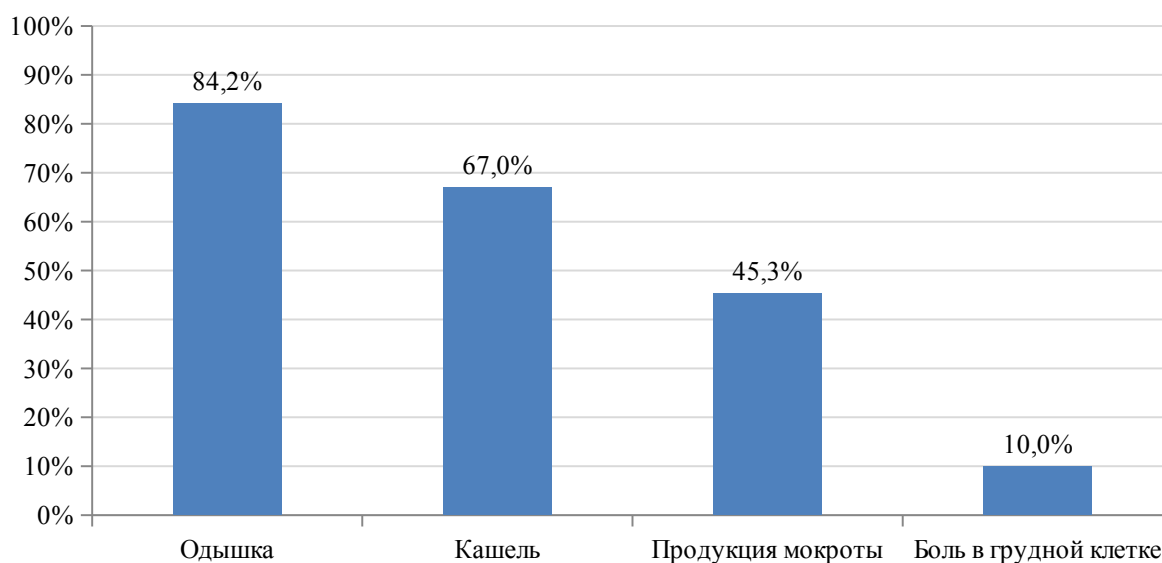


Рисунок 3. Основные симптомы у пациентов с НП, 1 этап (n=51)

Лейкоцитоз выявлен у 56,9% пациентов, значимое повышение уровня нейтрофилов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево – в 68,6 и 7,9% случаев, соответственно. У 72,5% пациентов выявлена анемия (преимущественно легкой степени), более чем у половины (51%) – повышение уровня креатинина. У 25/51 (49%) пациентов ранее диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) с снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², в том числе С3а у 14/25 (56%), С3б – у 7/25 (28%) и С4 – у 4/25 (16%) пациентов. Развитие острого почечного повреждения (ОПП) 1 стадии отмечено в 9/51 (18%), ОПП 2 стадии – в 2/51 (4%) случаев.

В одномоментное клинико-микробиологическое исследование этиологической структуры и тактики АБТ при НП и НП_{ивл} включено 92 пациента в возрасте от 30 до 96 лет, в группе отмечалось примерно равное соотношение мужчин и женщин; более 80% составили пациенты с поздней НП (табл. 2). У большинства больных выявлялись значимая сопутствующая патология, наиболее часто – болезни сердечно-сосудистой системы. Всего 27 (29%) пациентов изначально были госпитализированы в ОРИТ и затем переведены в отделения общего профиля. НП чаще регистрировались у пациентов, госпитализированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ и др.), неврологической патологией (хроническая ишемия головного мозга, последствия перенесенного инфаркта головного мозга) и СД. Системную АБТ до данного эпизода НП получали 17,6% пациентов, ее средняя длительность составила от 1 до 63 дней, в среднем – 12,1 \pm 8,8 дня.

При постановке диагноза НП преобладали жалобы на одышку, продуктивный кашель с мокротой, преимущественно слизисто-гнойного и гнойного характера, в отдельных случаях встречались боль в грудной клетке, связанная с дыханием и кровохарканье – рисунок 4. При аускультации легких у большинства больных выявлялись влажные мелкопузырчатые хрипы (58%) и/или ослабление везикулярного дыхания (16%).

Лейкоцитоз выявлен у 64,1% пациентов, значимое повышение уровня нейтрофилов и увеличение удельного веса “юных” форм – у 71,7 и 6,6% пациентов, соответственно. Анемии выявлена в 81,5%, повышение уровня креатинина – в 46,7% случаев. ХБП с снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 49 (53%) пациентов, в том числе С3а стадии у 25 (27,2%), С3б – у 16 (17,4%), С4 – у 8 (8,7%) пациентов. Развитие ОПП 1 стадии наблюдалось у 18 (20%), 2 стадии – у 6 (7%), 3 стадии – у 2 (2%) пациентов.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с НП, 2 этап исследования

Показатель	Значение
Количество пациентов	92
Доля женщин, n (%)	48 (52,2)
Средний возраст, годы	63,2±21,1
Поздняя НП, n (%)	74 (80,4)
Ранняя НП без факторов риска инфицирования ПРВ/ЭРВ, n (%)	4 (4,3)
Ранняя НП с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями, n (%)	9 (9,8%)
- риск MRSA	7 (7,6%)
- риск выявления БЛРС* продуцирующих энтеробактерий	2 (2,2%)
НП, связанная с проведением ИВЛ	5 (5,4%)
Хронические сопутствующие заболевания/синдромы:	
ГБ, n (%)	50 (54,3)
ИБС, n (%)	41 (44,5)
ХСН, n (%)	35 (38)
Сахарный диабет, n (%)	25 (27,1)
Госпитальная летальность, n (%)	22 (24)

* БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

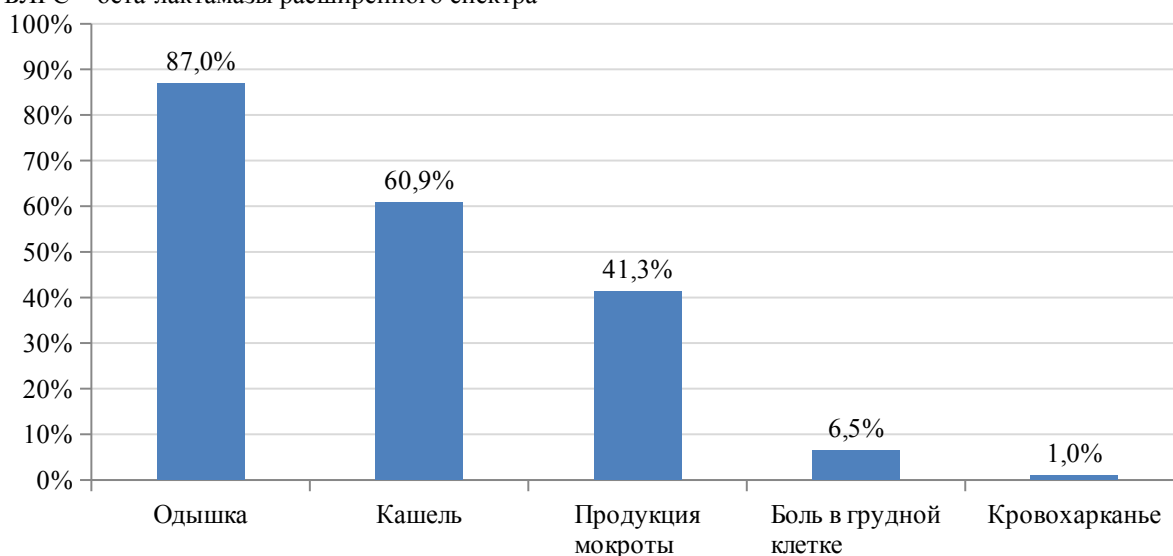


Рисунок 4. Основные симптомы у пациентов с НП, 2 этап (n=92)

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью Microsoft R Open 3.5.1. – расширенного дистрибутива свободной программной среды для статистического анализа данных¹ (Microsoft corporation, Redmond, Washington, USA). В ходе анализа выполнялась описательная статистика с анализом всех клинических, лабораторных, рентгенологических изменений и их динамики, исходов лечения.

Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения (M) ± стандартного квадратического отклонения (SD), признаки, отличающиеся от нормального распределения, – в виде медианы (Me), 25%-ного и 75%-ного квартилей (Q1, Q3). Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел (N).

Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость динамики количественных показателей на фоне терапии оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовался критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Количество десятичных знаков в описательных статистиках определялось для каждого параметра индивидуально относительно точности исходных данных. Описательные статистики в таблицах представлены на основе следующих правил:

– среднее значение, медиана и квартили: +1 символ к точности исходных данных;

- стандартное отклонение: +2 символа к точности исходных данных;
- минимальное и максимальное значения: с точностью исходных данных;

Доли (в процентах) представлены с округлением до 1 десятичного знака.

Расчёт 95% доверительного интервала (ДИ) для долей проведён методом Уилсона (the Wilsons core interval). Для определения статистической значимости биомаркеров в диагностике НП выполняли анализ на основе логистической регрессии. Оценка эффективности каждого биомаркера проводилась независимо от остальных. Классифицирующая способность статистически значимых биомаркеров оценивалась методом анализа ROC-кривых (Receiver Operation Characteristic curves). Для количественной интерпретации результата ROC-анализа использовался показатель AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой (с расчётом 95% ДИ). Все статистические исследования проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Исследование УЗИ легких у пациентов с НП, не связанной с ИВЛ в сравнении с рентгенографией и КТ ОГК

Сравнительная оценка КТ и рентгенографии ОГК выполнена у 42 пациентов, 31 из них дополнительно к указанным методам выполнялось УЗИ легких. Двусторонняя инфильтрация при выполнении КТ выявлена у 81% пациента, односторонние изменения наблюдались в 8/42 (19%) случаях. Степень распространенности и локализации инфильтративных изменений по данным КТ ОГК представлена на рисунке 5.

Инфильтративные изменения при рентгенографии ОГК выявлены у 21 (50%) пациента с НП, подтвержденной с помощью КТ. Сравнительные данные двух методов с учетом локализации поражения представлены в таблице 3. Наблюдалась низкая частота выявления инфильтративных изменений при рентгенографии ОГК независимо от локализации и характера патологических изменений (очаговые, полисегментарные).

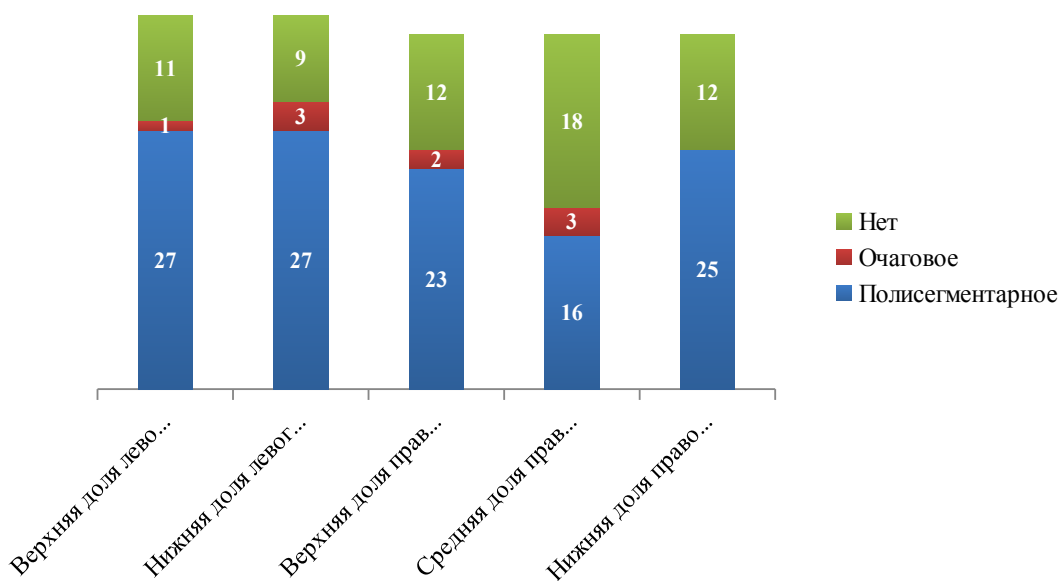


Рисунок 5. Распространенность и локализация воспалительной инфильтрации, выявленной при КТ ОГК (количество пациентов)

При сопоставлении результатов КТ и рентгенографии полное совпадение локализации и распространенности инфильтративных изменений в легких отмечалось у 6 (14,3%) пациентов, частичное - у 14 (35,7%) пациентов, совпадения отсутствовали у половины больных – рисунок 6. При выполнении УЗИ легких наличие сонографических профилей, соответствующих НП, выявлено у 24 (77,5%) пациентов с подтвержденной методом КТ инфильтрацией, при этом чаще наблюдались односторонние изменения – в 18/24 (75%) случаев. При сопоставлении результатов КТ и УЗИ легких полное совпадение локализации и распространенности инфильтративных изменений отмечалось у 10 (32,3%) пациентов, частичное - у 14 (45,2%) пациентов, совпадения не выявлены в 7 (22,5%) случаях. Среди УЗ профилей, соответствующих пневмонии, наиболее часто выявлялся С-профиль, реже PLAPS-профиль – рисунок 7.

Таблица 3.

Изменения, выявленные при КТ и рентгенографии ОГК у пациентов с НП

Тип обследования	Лёгкое	Наличие изменений	n (%)	95% ДИ
КТ ОГК	Левое	Да	39 (92,9)	81,0 - 97,5
		Нет	3 (7,1)	2,5 - 19,0
		Всего	42 (100,0)	
	Правое	Да	37 (88,1)	75,0 - 94,8
		Нет	5 (11,9)	5,2 - 25,0
		Всего	42 (100,0)	
Рентгенография ОГК	Левое	Да	10 (23,8)	13,5 - 38,5
		Нет	32 (76,2)	61,5 - 86,5
		Всего	42 (100,0)	
	Правое	Да	18 (42,9)	29,1 - 57,8
		Нет	24 (57,1)	42,2 - 70,9
		Всего	42 (100,0)	

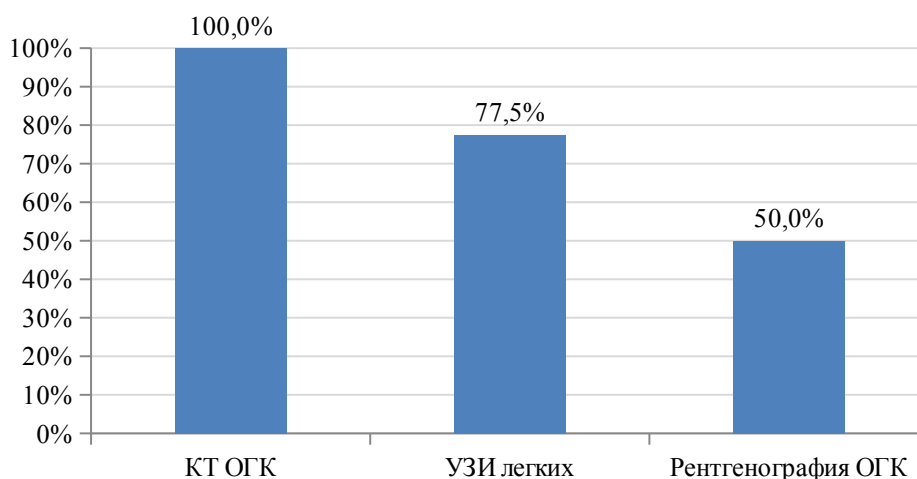


Рисунок 6. Чувствительность УЗИ легких в диагностике НП vs КТ и рентгенография ОГК

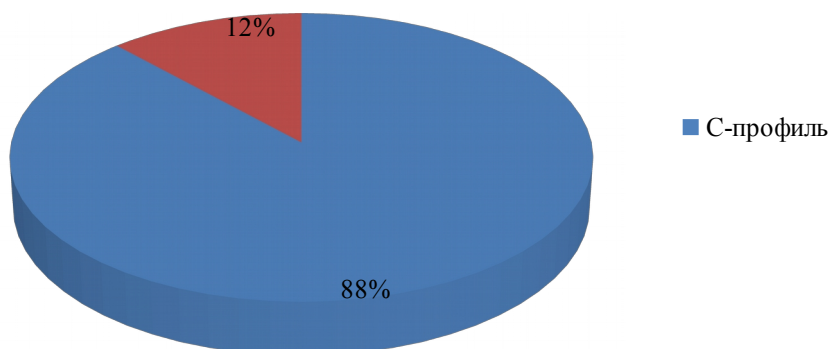


Рисунок 7. Сонографические профили у пациентов с НП (n=24)

2. Исследование биомаркеров (СРБ, ПКТ, пресепсин и NT-proBNP) при НП, не связанной с ИВЛ

У 51 (100%) пациента на момент включения в исследование выявлено значимое повышение уровня СРБ, медиана показателя составила 134 (77;198,5) мг/л – таблица 4. При этом уровень СРБ ≥ 100 мг/л регистрировался у 45 (88,2%) пациентов. При динамическом исследовании на 3-6 день лечения у 45 больных, доступных для анализа, повышение СРБ отмечено у 10 (22,2%), снижение - у 35 (77,8%) – таблица 5. Медиана СРБ на втором визите составила 72 (33;167) мг/л, концентрация СРБ ≥ 100 мг/л отмечалась у 28 (62,2%) пациентов. Медиана снижения СРБ у пациентов при контрольном исследовании составила 36 (75,00; 6,00) мг/л – таблица 6.

Повышение уровня ПКТ выявлено у 31 (86,1%) пациента, медиана составила 0,59 (0,1750; 3,1975) нг/мл. Уровень пресепсина оказался повышенным у 10 из 37 (27%) обследованных пациентов; медиана была равна 248,00 (150,00; 410,00) пг/мл и находилась в пределах референсных значений данного показателя – таблица 4.

Таблица 4.

Уровень биомаркеров воспаления у пациентов с НП на визите 1

Маркер	N	M (SD)	Me (Q1; Q3)	MIN	MAX
СРБ, мг/л	51	139,7 (77,7)	-	16,5	325,0
ПКТ, нг/л	36	-	0,590 (0,175; 3,198)	0,025	29,000
Пресепсин, пг/л	37	-	248,0 (150,0; 410,0)	46,0	2152,0

*Значение прокальцитонина " $<0,05$ " для расчёта статистик преобразовано в значение $0,05/2 = 0,025$.

Таблица 5.

Распределение пациентов с НП по уровню повышения СРБ на визитах 1 и 2

Параметр	Визит	Результат	n (%)
Соответствие референсному интервалу	День 1	Повышен	51 (100,0)
		Всего	51 (100,0)
	День 3-6	Норма	1 (2,2)
		Повышен	44 (97,8)
		Всего	45 (100,0)
	<50 и \geq 50 мг/л	День 1	<50
\geq 50			45 (88,2)
Всего			51 (100,0)
День 3-6		<50	17 (37,8)
		\geq 50	28 (62,2)
		Всего	45 (100,0)
<100 и \geq 100 мг/л	День 1	<100	19 (37,3)
		\geq 100	32 (62,7)
		Всего	51 (100,0)
	День 3-6	<100	27 (60,0)
		\geq 100	18 (40,0)
		Всего	45 (100,0)
Динамика	---	Повышение	10 (22,2)
		Снижение	35 (77,8)
		Всего	45 (100,0)

Таблица 6.

Динамика уровня СРБ на визитах 1 и 2

Визит	N	M (SD)	Me (Q1; Q3)	MIN	MAX
День 1	51	139,7 (77,7)	-	16,5	325,0
День 3-6	45	-	72,0 (32,0; 167,0)	3,2	311,0
Динамика (%)	45	-	-40,7 (-58,7; -4,4)	-92,7	89,6
Динамика (мг/л)	45	-	-36,0 (-75,0; -6,0)	-204,0	147,0

При распределении пациентов по уровню СРБ и исходам лечения данный показатель был достоверно выше у умерших пациентов, при этом в группе летального исхода в динамике не отмечалось его значимого снижения – таблица 7. Более высокие исходные показатели среди умерших также были характерны для ПКТ, $p < 0,05$. Существенных различий уровня пресепсина у умерших/выживших пациентов не получено.

При оценке значимости исходных уровней биомаркеров воспаления в одномерных и многомерной модели логистической регрессии значимого их влияния на исход НП не получено – таблицы 8-9. Модель логистической регрессии показала значимую связь относительной динамики СРБ с исходом лечения, при этом площадь под ROC кривой составила 0,80 (95% ДИ 0,64-0,95) - таблица 10, рис. 8.

Чувствительность и специфичность динамики СРБ в прогнозировании исхода НП представлена в таблице 11.

Таблица 7.

Распределение пациентов по уровню СРБ, ПКТ и пресепсина и исходам НП

СРБ						
	Исход	N	M (SD)	Me (Q1; Q3)	MIN	MAX
День 1	Выписка	36	-	117,5 (73,6; 164,0)	16,5	325,0
	Смерть	15	165,5 (75,02)	-	52	299
День 3-6	Выписка	36	-	57,5 (27,8; 130,8)	3,2	273,0
	Смерть	9	-	180,0 (99,0; 194,0)	45,0	311,0
Динамика*	Выписка	36	-	-38,6 (-76,8; -19,8)	-204,0	109,0
	Смерть	9	-	-1,0 (-9,0; 29,0)	-119,0	147,0
Динамика** (%)	Выписка	36	-	-45,25 (-70,28; -25,82)	-92,70	70,80
	Смерть	9	-	-0,50 (-13,50; 28,60)	-50,30	89,60
Пресепсин						
	Исход	N	M (SD)	Me (Q1; Q3)	MIN	MAX
День 1	Выписка	30	-	233,0 (140,2; 327,8)	46,0	2123,0
	Смерть	7	-	318,0 (273,5; 719,0)	82,2	2152,0
ПКТ						
	Исход	N	M (SD)	Me (Q1; Q3)	MIN	MAX
День 1	Выписка	23	-	0,2200 (0,0800; 0,6750)	0,0250	18,0200
	Смерть	13	-	2,51 (1,14; 4,81)	0,18	29,00

* Абсолютное изменение СРБ рассчитано как (Значение в день 3-6 – Значение в день 1)

** Относительное изменение СРБ рассчитано как [(Значение в день 3-6 – Значение в день 1) / Значение в день 1] * 100%

Таблица 8.

Результаты одномерных моделей логистической регрессии влияния биомаркеров воспаления на исход НП

Предиктор	N	ОШ	95% ДИ	Значение p
СРБ	51	0,9939	0,9850 - 1,0017	0,1296
ПКТ	36	0,9282	0,8064 - 1,0380	0,2198
Пресепсин	37	0,9993	0,9978 - 1,0007	0,2821

Таблица 9.

Результаты многомерной модели логистической регрессии влияния биомаркеров воспаления на исход НП

Предиктор	N	ОШ	95% ДИ	Значение p
СРБ	28	0,9981	0,9830 - 1,0145	0,8070
ПКТ	28	0,9911	0,8185 - 1,2574	0,9300
Пресепсин	28	0,9994	0,9976 - 1,0011	0,5070

Таблица 10.

Результат одномерной модели логистической регрессии влияния динамики концентрации СРБ на исход НП

Предиктор	Значение p	Площадь под ROC кривой	ОШ	95% ДИ	n
СРБс**	0,0093	0,8000 (0,64-0,95)	0,9776	0,9588 - 0,9932	45

*95% ДИ рассчитан методом DeLong. **СРБс рассчитано как [(Значение в день 3-6 – Значение в день 1) / Значение в день 1] * 100%

Уровень NT-proBNP исследовался у 33 (100%) пациентов, из них превышение референсных значений выявлено у 31 (93,9%) пациента, в том числе у 19/20 (95%) пациентов с выявленной ранее ХСН и у 12/13 (92,3%) - без анамнеза, симптомов и признаков, свидетельствующих о наличии ХСН. Медиана NT-proBNP в общей группе составила 2406 (1096;4288) пг/мл, существенных отличий между группами с и без ХСН выявлено не было, в группе пациентов с летальным исходом данный показатель был достоверно выше – таблица 12.

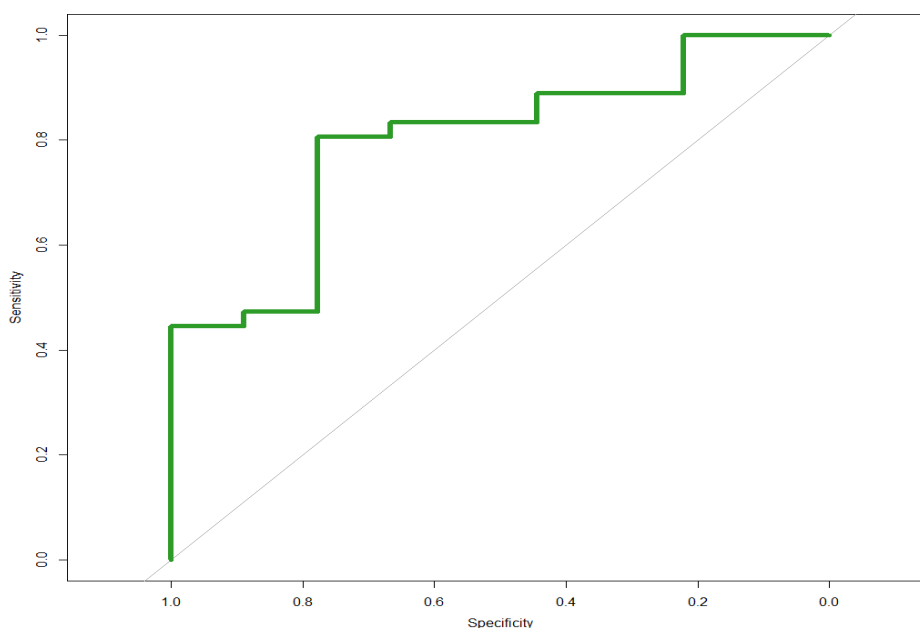


Рисунок 8. ROC-кривая оценки влияния динамики концентрации СРБ на исход НП

Таблица 11.

Чувствительность и специфичность СРБс в отношении исхода НП

Чувствительность	Специфичность	Граничное значение	PPV* (95% ДИ), %	NPV** (95%ДИ), %
100,0%	0,0%	Inf	---	---
86,1%	44,4%	7,350	86,1 (70,5 - 95,3)	44,4 (13,7 - 78,8)
83,3%	44,4%	3,050	85,7 (69,7 - 95,2)	40,0 (12,2 - 73,8)
83,3%	55,6%	-2,450	88,2 (72,5 - 96,7)	45,5 (16,7 - 76,6)
83,3%	66,7%	-8,300	90,9 (75,7 - 98,1)	50,0 (21,1 - 78,9)
80,6%	66,7%	-12,850	90,6 (75,0 - 98,0)	46,2 (19,2 - 74,9)
80,6%	77,8%	-15,550	93,5 (78,6 - 99,2)	50,0 (23,0 - 77,0)
77,8%	77,8%	-20,850	93,3 (77,9 - 99,2)	46,7 (21,3 - 73,4)
75,0%	77,8%	-25,250	93,1 (77,2 - 99,2)	43,8 (19,8 - 70,1)
72,2%	77,8%	-28,200	92,9 (76,5 - 99,1)	41,2 (18,4 - 67,1)

*PPV – positive predictive value. 95% ДИ рассчитан по формуле Simel et al. (1991). **NPV – negative predictive value. 95% ДИ рассчитан по формуле Simel et al. (1991).

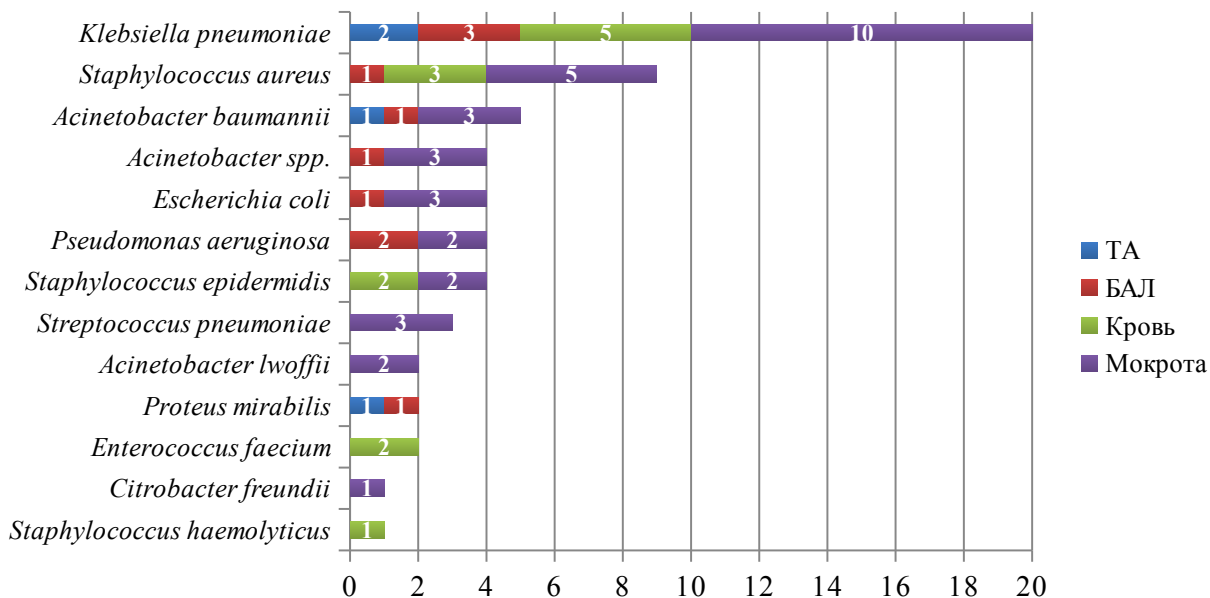
Таблица 12.

Распределение пациентов по уровню NT-proBNP (пг/мл) с учетом наличия ХСН и исходам лечения

Маркер	N	M (SD)	Me (Q1; Q3)	MIN	MAX
Общая группа	33	-	2406,0 (1096,0; 4288,0)	54,0	26511,0
НП без ХСН	13	2142,5 (1883,1)	-	54,0	6653,0
НП + ХСН	20	-	2557,5 (1142,0; 4932,9)	122,0	26511,0
Выжившие	26	-	2081,5 (735,9; 3361,2)	54,0	15551,0
Умершие	7	-	4288,0 (2626,5; 8406,7)	1194,0	26511,0

3. Структура бактериальных возбудителей НП и НП_{ИВЛ} и профиль чувствительности к АМП

Клинически значимые возбудители выявлены у 38 (41,3%) пациентов с НП. Моноинфекция выявлена у 20 (52,6%) пациентов, 2 и более возбудителя обнаруживались в 18 (47,4%) случаев. Наиболее часто из клинических образцов исследовались венозная кровь и мокрота, реже БАЛ и ТА. Микроорганизмы чаще выявлялись при исследовании мокроты, реже других респираторных образцов. Бактериemia выявлена среди 11/33 (33,3%) пациентов, у которых исследовался данный клинический материал. В крови выявлялся преимущественно один клинически значимый патоген, чаще всего *K. pneumoniae* и стафилококки. Всего выделено 60 изолятов микроорганизмов, в структуре возбудителей доминирующим этиологическим агентом являлись Enterobacterales – 25 (41,6%), преимущественно *K. pneumoniae* – 19 (31,7%), далее следовали *S. aureus* – 9 (15%), *Acinetobacter baumannii* – 5 (8,3%), *P. aeruginosa* – 4 (6,7%), *Acinetobacter* spp. – 4 (6,7%) – рисунок 9.



исунок 9. Структура возбудителей НИ, выявленных из разных образцов (n=61)

Среди Enterobacterales доля нечувствительных к цефотаксиму и ципрофлоксацину изолятов составила 83,3 и 77,3%, соответственно – рисунок 10. Распределение изолятов *K. pneumoniae* по чувствительности к АМП представлено на рисунке 11.

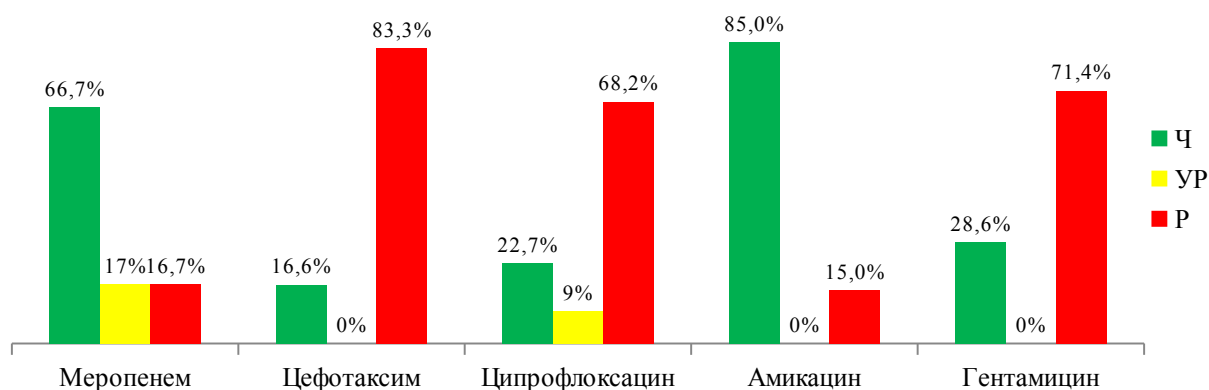


Рисунок 10. Чувствительность Enterobacterales* к АМП

*Проанализированы следующие виды: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; Ч- чувствительный, УР- умеренно резистентный, Р - резистентный

Среди изолятов *Acinetobacter spp.* 6/8 протестированных являлось нечувствительными к амикацину, 9/11 – к меропенему, 7/8 – к цефтазидиму, 8/10 – к ципрофлоксацину; 7/8 протестированных изолятов *S. aureus* являлось метициллинорезистентными.

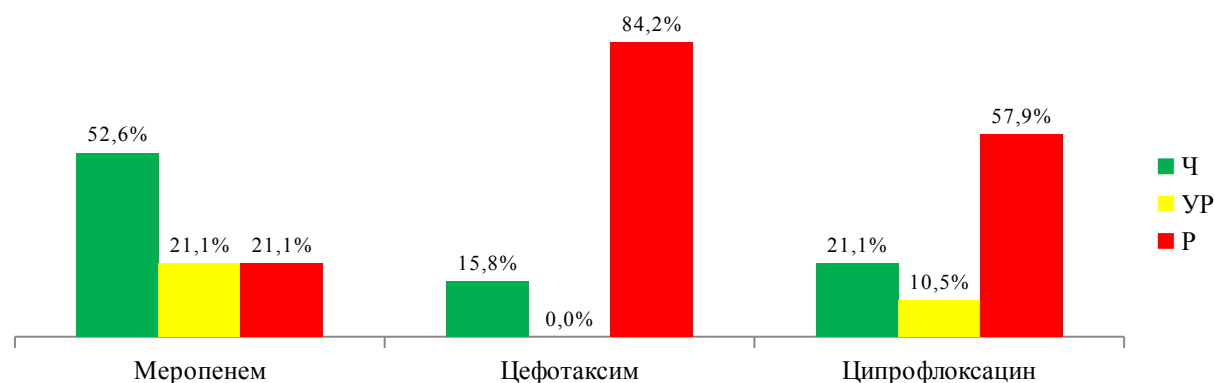


Рисунок 11. Распределение изолятов *K. pneumoniae* по чувствительности к АМП

Ч- чувствительный, УР- умеренно резистентный, Р - резистентный

4. Оценка практики эмпирической и этиотропной АБТ НП и НП_{ивл}

Проанализирована стартовая эмпирическая АБТ у 92, этиотропная - у 38 пациентов с установленной этиологией НП. В качестве стартовой АБТ монотерапия была назначена у 63 (68,5%) пациентов, остальные больные получали комбинации 2 и более АМП.

Наиболее часто в качестве стартовой АБТ НП использовались фторхинолоны (47,8%) и цефалоспорины (38%) пациентов, далее следовали гликопептиды и пенициллины по 9,8% пациентов – рисунок 12.

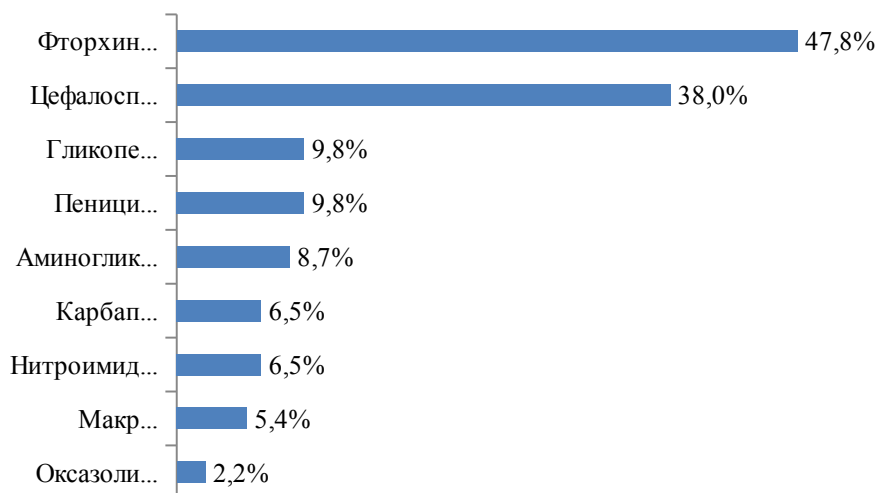


Рисунок 12. Частота назначения различных групп АМП для эмпирической терапии НП (n=92)

Среди конкретных АМП наиболее часто использовались левофлоксацин (46,7% пациентов), далее следовал цефотаксим (20,7%), ванкомицин и цефоперазон/сульбактам - по 9,8% пациентов, соответственно – рисунок 13.

В рамках комбинированной АБТ использовалось 16 комбинаций АМП, наиболее частыми являлись цефотаксим+левофлоксацин, ампициллин/сульбактам+левофлоксацин, ванкомицин+метронидазол, амоксициллин+кларитромицин, цефоперазон/сульбактам+амикацин (5/29, 4/29, 4/29, 2/29, 2/29, 2/29 назначаемых комбинаций, соответственно).

Из 43 пациентов, получавших левофлоксацин, монотерапия использовалась у 31 (72,1%), комбинированная - у 12 пациентов (27,9%). Цефотаксим как компонент комбинированной АБТ назначался в 8 (42,1%) случаях, ванкомицин у 6/9 пациентов использовался в комбинациях с другими АМП.

Соответствие стартового режима эмпирической АБТ НП национальным клиническим рекомендациям выявлено у 19 (20,7%) пациентов.

Смена АМП после получения результатов микробиологического исследования проведена у 16 (42,1%) пациентов, остальные 22 (57,9%) продолжили получать стартовый режим АБТ. АМП в режиме монотерапии получали 29 (76,3%) пациентов, комбинированная АБТ назначалась в 9 (23,7%) случаях.

Наиболее часто применявшимися группами АМП оставались фторхинолоны и цефалоспорины – каждая группа была назначена у 12 (31,6%) пациентов, далее следовали карбапенемы и гликопептиды – рисунок 14. Среди АМП в структуре назначений преобладали левофлоксацин, назначавшийся у 12 (31,6%) пациентов, меропенем - у 9 (23,7%), цефотаксим – у 6 (15,8%) пациентов, ванкомицин с метронидазолом - по 5 (13,2%) назначений, соответственно – рисунок 15.

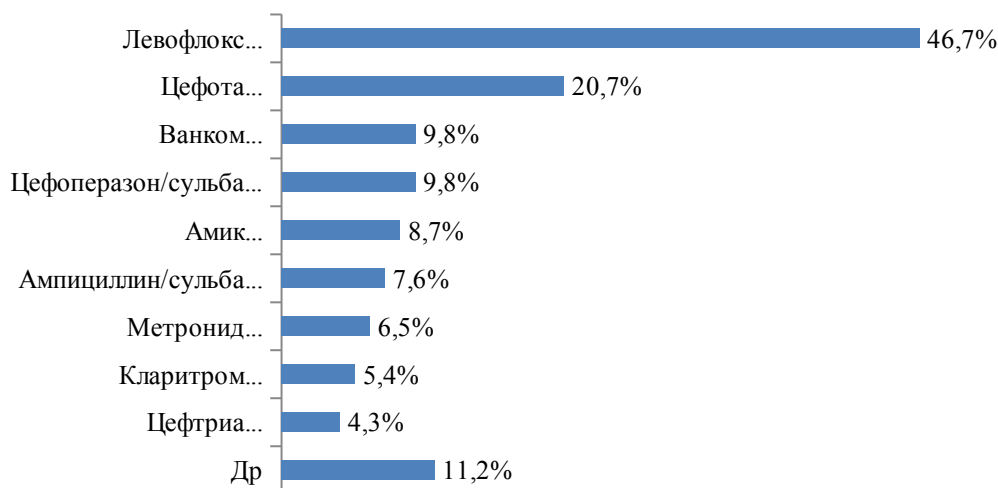


Рисунок 13. Частота назначения различных АМП для эмпирической терапии НП (n=92)

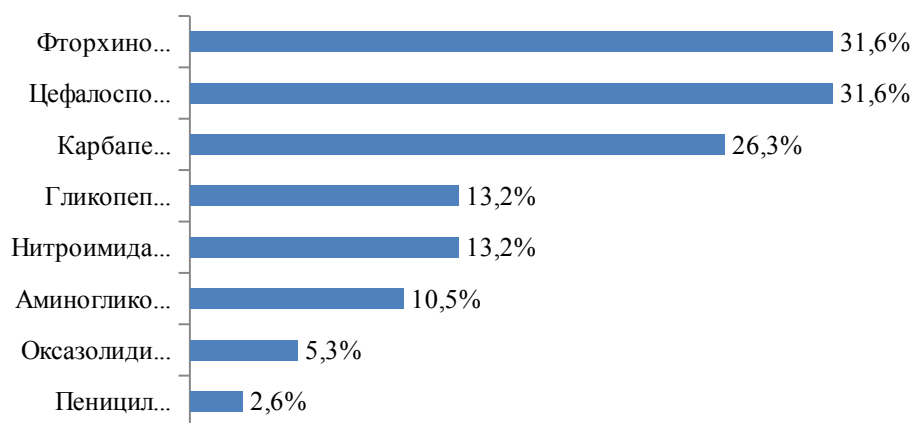


Рисунок 14. Частота назначения различных групп АМП для этиотропной терапии НП (n=51)

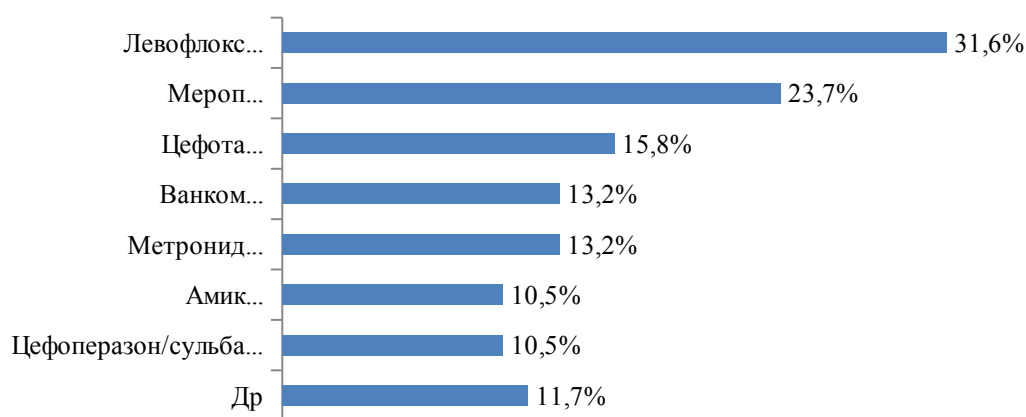


Рисунок 15. Частота назначения различных АМП для этиотропной терапии НП (n=51)

Для комбинированной АБТ в 5 случаях использовалось сочетание двух АМП (ампициллин/сульбактам+левофлоксацин, ванкомицин+меропенем, ванкомицин+метронидазол, левофлоксацин+цефотаксим, линезолид+имипенем/циластатин), в 4 – трех АМП (ванкомицин, цефепим, метронидазол; меропенем, амикацин, ванкомицин; метронидазол, ванкомицин, меропенем; цефоперазон/сульбактам, цефепим, амикацин).

При анализе этиотропной АБТ НП (учитывались результаты культурального исследования респираторных образцов и крови и чувствительность выделенных изолятов к АМП) рациональный выбор препаратов наблюдался у 11/38 (28,9%) пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Сонографические профили, соответствующие пневмонии, при УЗИ легких выявлены у 77,5% больных, что достоверно выше данных, полученных при рентгенографии ОГК (50%). Среди УЗ паттернов при НП наиболее часто регистрировался С-профиль (88%).
2. СРБ являлся наиболее чувствительным сывороточным биомаркером воспаления при НП, не связанной с ИВЛ: его повышение регистрировалось у 100% пациентов по сравнению с 86,1 и 27% для ПКТ и пресепсина, соответственно. При пороговом значении ≥ 50 мг/л чувствительность СРБ в диагностике НП составила 88,2%.
3. Отсутствие значимого снижения или повышение уровня СРБ на 3-6 день лечения по сравнению с исходным при НП, не связанной с ИВЛ являлось предиктором неблагоприятного прогноза.
4. У всех пациентов с НП, независимо от наличия/отсутствия в анамнезе ХСН выявлялось значимое повышение уровня NT-проBNP (медиана 2406 пг/мл); более высокие показатели наблюдались в группе лиц с летальным исходом (медиана 4288 пг/мл vs 2081,5 пг/мл в группе выживших).
5. Наиболее частыми бактериальными возбудителями НП и НП_{ИВЛ} у взрослых в многопрофильном стационаре являлись энтеробактерии (преимущественно *K. pneumoniae*), *Acinetobacter* spp. и *S. aureus*, выявлявшиеся в 65,8, 29 и 23,7% случаев, соответственно.
6. Среди Enterobacterales отмечался высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину, цефотаксиму, гентамицину и меропенему (77,3, 83,3, 71,4 и 33,3%, соответственно); большинство изолятов *Acinetobacter* spp. являлись устойчивыми к цефтазидиму, меропенему, амикацину и ципрофлоксацину

(87,5, 81,8, 75 и 80%, соответственно); нечувствительность *S. aureus* к оксациллину выявлена у 7/8 штаммов.

7. Большинство пациентов с НП и НП_{ИВЛ} получали нерациональный режим АБТ – соответствие эмпирической АБТ клиническим рекомендациям отмечено в 20,7%, этиотропной – в 29,0% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. УЗИ легких, выполняемое по BLUE протоколу, значимо превосходит рентгенографию ОГК в диагностике НП, не связанной с ИВЛ, что, учитывая дополнительные характеристики метода (простота, быстрота выполнения, сравнительно низкая стоимость исследования, отсутствие необходимости в транспортировке больных) позволяет рекомендовать его в качестве скринингового у данной группы пациентов.
2. Пресепсин характеризуется низкой чувствительностью при НП, не связанной с ИВЛ, его использование в комплексной диагностике заболевания является нецелесообразным.
3. Определение уровня СРБ с пороговым значением ≥ 50 мг/л является чувствительным методом диагностики НП, не связанной с ИВЛ, а динамическое исследование его концентрации может использоваться для оценки краткосрочного прогноза.
4. Режимы эмпирической АБТ НП и НП_{ИВЛ} у взрослых в ГКБ имени В.В. Виноградова должны включать препараты, активные против Enterobacterales, *Acinetobacter* spp. и *S. aureus*; учитывая высокую частоту выявления ПРВ/ЭРВ необходима ранняя этиологическая диагностика НП и определение чувствительности к АМП.
5. Высокая доля нерациональной эмпирической АБТ свидетельствует о необходимости разработки и внедрения комплексной образовательной программы для врачей, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с НП и НП_{ИВЛ} с последующей оценкой ее эффективности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Кобалава, Ж.Д. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии / Ж.Д. Кобалава, С.А. Рачина, А.Ф. Сафарова, Л.Г. Ежова, А.А. Петров, О.И. Лукина, О.Т. Зоря, Н.Б. Сафарова, И.П. Тесаков // Практическая пульмонология. – 2018. - №3. – С. 44-51.
- 2) Рачина, С.А. Особенности этиологии и микробиологическая диагностика при нозокомиальной пневмонии у взрослых / С.А. Рачина, М.В. Сухорукова, А.А. Петров // Практическая пульмонология. – 2017. - №4. – С. 45-51.
- 3) Рачина, С.А. Практические аспекты использования биомаркеров в диагностике нозокомиальной пневмонии: анализ литературы и собственные исследования / С.А. Рачина, А.А. Петров, С.К. Груздев, Э.Р. Казахмедов // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. - №2. – С. 8-13.
- 4) Бобылев, А.А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, А.А. Петров // Клиническая медицина. – 2018. – Т.96. - №3. – С. 197-207.
- 5) Рачина, С.А. Этиология и антибиотикорезистентность при нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре / С.А. Рачина, А.А. Петров, Э.В.Т. Кинтана, Х.П.А. Москера, Т.Б. Дмитрова, Ю.А. Янович, Л.Г. Ежова // Сборник трудов XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2018. – С. 114.
- 6) Моисеев, В.С. Сравнение УЗИ легких с рентгенологическими методами исследования при диагностике нозокомиальной пневмонии / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.А. Рачина, А.Ф. Сафарова, А.А. Петров, О.И. Лукина // Сборник трудов XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2018. – С. 117.
- 7) Кобалава, Ж.Д. Распространенность синдрома ХСН у лиц с нозокомиальной пневмонией в многопрофильном стационаре и диагностическое значение NT proBNP/ Ж.Д. Кобалава, С.А. Рачина, А.А. Петров, О.Т. Болотина // Сборник трудов 7-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2018. – С. 95.
- 8) Kobalava, Z.D. Etiology of nosocomial pneumonia pneumonia (NP) in multidisciplinary hospital / Z.D. Kobalava, S.A. Rachina, L.G. Ezhova, T.B. Dmitrova, A.A. Petrov, Y.A. Yanovich, W.T. Quintana, P.A. Mosquera//European Respiratory Journal. – 2018. – vol. 52 - PA1963.
- 9) Rachina, S.A. Evaluation of feasibility of lung ultrasound in diagnosing hospital-acquired pneumonia in adults / S.A. Rachina, A.A. Petrov, S.K. Gruzdev//Proceedings of IX International Scientific Conference #SCIENCE4HEALTH, RUDN University.– 2018. – e. 118.
- 10) Рачина, С.А. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики / С.А. Рачина, А.А. Петров, М.В. Вацик, Ю.А. Янович, М.В. Сухорукова, Ю.А. Савочкина // Фарматека. – 2019.- №5. – С. 39-46.

Петров Андрей Анатольевич (Российская Федерация)
Нозокомиальная пневмония в многопрофильном стационаре: значение ультразвукового исследования легких, биомаркеров воспаления и мониторинга этиологической структуры в оптимизации диагностики и лечения.

Исследование состояло из двух этапов. В проспективное наблюдательное когортное исследование включен 51 больной НП, не связанной с ИВЛ. Сонографические профили, соответствующие пневмонии, при УЗИ легких выявлялись у 77,5% больных, что достоверно выше данных, полученных при рентгенографии ОГК. Среди УЗ паттернов при НП наиболее часто регистрировался С-профиль и PLAPS-профиль. Наиболее чувствительным среди исследованных биомаркеров воспаления (СРБ, пресепсин, прокальцитонин) являлся СРБ: его повышение регистрировалось у 100% пациентов, при пороговом значении ≥ 50 мг/л чувствительность СРБ в диагностике НП, не связанной с ИВЛ, составила 88,2%. Отсутствие значимого снижения или повышение уровня СРБ на 3-6 день лечения являлось предиктором неблагоприятного прогноза. В одномоментном клинико-микробиологическом исследовании, включавшем 92 пациента, проанализирована этиологическая структура и тактики АБТ НП и НП_{ИВЛ}. Наиболее частыми бактериальными возбудителями являлись энтеробактерии, *Acinetobacter* spp. и *S. aureus*, выявлявшиеся в 65,8, 29 и 23,7% случаев, соответственно. Среди Enterobacterales регистрировался высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину, цефотаксиму, гентамицину и меропенему; большинство изолятов *Acinetobacter* spp. являлись устойчивыми к цефтазидиму, меропенему, амикацину и ципрофлоксацину, *S. aureus* - к оксациллину. Отмечалась высокая частота несоответствия эмпирической и этиотропной АБТ НП и НП_{ИВЛ} российским клиническим рекомендациям.

Petrov Andrey Anatolevich (Russian Federation)
Lung ultrasound, inflammatory biomarkers, and type of the pathogen in nosocomial pneumonia: improving diagnostic process and treatment in a multidisciplinary clinic.

The study consisted of two phases. A prospective observational cohort study included 51 patients with NP, not associated with ventilation. Lung US findings corresponding to pneumonia were detected in 77,5% of patients, which is significantly higher than the data obtained with chest X-ray. The most frequently recorded US patterns of NP were C profile and PLAPS profile. CRP was the most sensitive serum inflammatory biomarker among the studied (CRP, procalcitonin and presepsin). Its elevation was detected in 100% of patients; with a threshold of ≥ 50 mg/L the sensitivity of CRP in patients with NP, not associated with ventilation was 88.2%. The increase or the absence of a significant decrease in CRP level at 3-6 days of treatment was a predictor of an unfavorable outcome. A cross-sectional study included 92 patients with NP (including ventilator-associated cases). Etiological structure and antibiotic therapy were analyzed. The most common bacterial pathogens were Enterobacterales, *Acinetobacter* spp. and *S. aureus*, detected in 65.8, 29 and 23.7% of cases, respectively. Among Enterobacterales, a high level of resistance to ciprofloxacin, cefotaxime, gentamicin and meropenem was recorded. Most *Acinetobacter* spp. isolates were resistant to ceftazidime, meropenem, amikacin and ciprofloxacin. *S. aureus* was resistant to oxacillin in the majority of cases. A high rate of inconsistency of empirical and targeted antibacterial therapy of NP to Russian clinical guidelines was found.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ - антибактериальная терапия
АД – артериальное давление
АМП – антимикробные препараты
АЛТ- аланинаминотрансфераза
АСТ- аспарагинаминотрансфераза
БАК – биохимический анализ крови
БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж
БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра действия
ВП - внебольничная пневмония
ГБ - гипертоническая болезнь
ГКС - глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИБС - ишемическая болезнь сердца
КТ ОГК - компьютерная томография органов грудной клетки
КИ - клинические исследования
НП - нозокомиальная пневмония.
НП_{ИВЛ} -нозокомиальная пневмония ассоциированная с ИВЛ
ОГК - органы грудной клетки
ОДН - острая дыхательная недостаточность
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП - острое почечное повреждение
ОРИТ - отделения реанимации и интенсивной терапии
ПРВ - полирезистентные возбудители
ПКТ - прокальцитонин
СД - сахарный диабет
СРБ - С-реактивный белок
ТА - трахеальный аспират
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ легких - ультразвуковое исследование легких
ФК - функциональный класс
ФП - фибрилляция предсердий
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких
ХБП - хроническая болезнь почек
ЧДД - частота дыхательных движений
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭХО-КГ - эхокардиография
ЭРВ - экстремально резистентные возбудители
М - среднее значение
MAX - максимальное значение признака
Me - медиана
MIN - минимальное значение признака
NT-proBNP - NT-концевого фрагмента предшественника BNP
N - абсолютное количество
Q1 - первый квартиль (25-ый процентиль)
Q3 - третий квартиль (75-ый процентиль)
SD - стандартное отклонение