

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БЄЛОСЛУДЦЕВА КСЕНІЯ ОЛЕГІВНА

УДК 616.24-002.1-02-036-079.4-037

**ТЯЖКІ НЕГОСПІТАЛЬНІ ПНЕВМОНІЇ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ:
КЛІНІЧНІ, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ
ТА ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Перцева Тетяна Олексіївна,

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»,

завідуюча кафедрою факультетської терапії та ендокринології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Дзюблик Олександр Ярославович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень

доктор медичних наук, професор

Бойко Микола Григорович,

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», завідувач кафедри фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2015 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Негоспітальна пневмонія (НП) продовжує залишатись вкрай важливою медичною і соціально-економічною проблемою, що пов'язано з її значною поширеністю, досить високими показниками смертності та великими економічними збитками, які несе суспільство від цієї недуги (Фещенко Ю. І. та співавт., 2014; Дзюблик О. Я. та співавт., 2014; Перцева Т. О. та співавт., 2013; Чучалин А. Г. та співавт., 2010; Woodhead M., 2011; Wiersinga W. J. et al., 2012). Так, в Україні за офіційними статистичним даними щорічно на пневмонію хворіє 200–250 тисяч осіб (Фещенко Ю. І. та співавт., 2014), а в США діагностується 4–5 млн. випадків захворювання за рік, з яких з 600 тисяч до 1 млн. пацієнтів потребують госпіталізації та в 45–60 тисячах випадках констатується смерть від НП чи її ускладнень (Mandell L. et al., 2007).

Найбільш серйозну загрозу для лікарів на сьогоднішній день представляють пацієнти з тяжким перебігом НП, летальність серед яких коливається від 21 до 58 %. При цьому хворі на тяжку негоспітальну пневмонію (ТНП) потребують тривалого і коштовного стаціонарного лікування. Наприклад, в США пацієнти з ТНП, які лікуються у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), по відношенню до хворих, які проходять лікування в терапевтичному (пульмонологічному) відділенні, зазвичай проводять у стаціонарі 23 дні (проти 6 днів), а витрати на їх лікування складають 21144 долара (проти 7500 доларів відповідно) (Mandell L. et al., 2007).

Незважаючи на наявність низки міжнародних і національних рекомендацій по лікуванню хворих на НП, а також появу в останній час нових сучасних антибактеріальних препаратів, дихальної і кисневої апаратури, в розвинутих країнах світу відмічено підвищення числа госпіталізацій у ВІТ та летальності з приводу ТНП. Це обумовлено, в першу чергу, зростанням частки похилих людей у загальній популяції (Woodhead M. et al., 2011).

Розширення етіологічного спектра збудників і зниження імунологічного захисту хворих, а також збільшення частоти супутньої патології призводять до утруднення диференціальної діагностики ТНП, стрімкого розвитку смертельних ускладнень (Дзюблик О. Я. та співавт., 2012; Фещенко Ю. І. та співавт., 2013; IDSA/ATS Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in adults, 2007; Чучалин А. Г. та співавт., 2010; Woodhead M. et al., 2011).

Зважаючи на те, що діагностичні помилки при ТНП досі складають близько 20–30 % (Дворецкий Л. И., 2009), актуальним залишається покращення методів постановки діагнозу та ідентифікації збудника. Золотим стандартом верифікації ТНП є клінічні прояви, підтверджені рентгенологічними та лабораторними методами дослідження. Втім, при ТНП за рахунок особливостей патогенезу «класичні» типові симптоми можуть бути відсутніми. Системне запалення при ТНП на певному етапі втрачає свою захисну роль, порушує імунну відповідь та запускає додаткові патологічні механізми, що призводить до системних розладів, поліорганної недостатності та появи різноманітної клінічної симптоматики (Niederman M. S., 2012). Крім того, у хворих похилого віку, з тяжкою супутньою патологією, факторами ризику та імунодефіцитом (у тому числі за наявності вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)) утруднена об'єктивна оцінка тяжкості НП.

Не зважаючи на проведені багаточисельні дослідження, жодного специфічного патогномонічного критерію або маркеру ТНП досі не знайдено. Враховуючи той факт, що в основі розвитку ТНП лежить інфекційне запалення, роботи останнього часу присвячені вивченню ролі різних маркерів, в тому числі прокальцитоніну (ПКТ) та С-реактивного протеїну (СРП) не тільки для покращення діагностики та диференціальної діагностики ТНП, але і для оптимізації та індивідуалізації антибактеріальної терапії (АБТ). Втім вони ще достатньо не вивчені.

Саме тому актуальним є визначення клінічних, диференціально-діагностичних та прогностичних критеріїв ТНП різної етіології з урахуванням її патогенетичних особливостей, а саме виразності загального запалення та стану клітинного імунітету. Крім того, не повністю вивчено значення цих показників для оптимізації етіотропного лікування хворих на ТНП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії та ендокринології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи», № державної реєстрації 0111U001371.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на тяжку негоспітальну пневмонію шляхом оптимізації диференціальної діагностики захворювання з урахуванням діагностичної та прогностичної значущості маркерів системного запалення та клітинного імунітету.

Завдання дослідження:

- 1) встановити діагностичну та прогностичну значущість загальноприйнятих клінічних та лабораторних методів дослідження у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію за даними ретроспективного аналізу медичної документації померлих;
- 2) визначити диференціально-діагностичну значущість маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію з урахуванням виразності порушень клітинного імунітету;
- 3) встановити особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії різної етіології з урахуванням виразності порушень клітинного імунітету;
- 4) визначити значущість клінічних, імунологічних (CD₄, CD₈) та загальнозапальних (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) показників для оцінки прогнозу наслідків у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію;
- 5) оптимізувати лікування хворих на тяжку негоспітальну пневмонію різної етіології шляхом індивідуалізації терміну антибактеріальної терапії з урахуванням динаміки маркерів системного запалення.

Об'єкт дослідження: тяжка негоспітальна пневмонія.

Предмет дослідження: діагностична та прогностична значущість маркерів системного запалення (ПКТ, СРП) та маркерів клітинного імунітету (CD₄, CD₈) у хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу різної етіології.

Методи дослідження: клінічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, рентгенологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі уточнені наукові дані щодо інформативності загальноприйнятих клініко-лабораторних методів дослідження у хворих на ТНП для встановлення діагнозу, визначення тяжкості та прогнозування наслідків цієї патології.

Розроблені додаткові диференціально-діагностичні критерії ТНП бактеріальної етіології з використанням маркера ПКТ.

Уточнені наукові дані щодо клінічного перебігу ТНП різної етіології з урахуванням стану клітинного імунітету.

Доповнено наукові дані щодо виразності системного запалення та патогенезу тяжкої пневмоцистної пневмонії при оцінці рівня ПКТ.

Вдосконалені алгоритми оцінки тяжкості хворих на НП шляхом урахування рівнів ПКТ і CD₄.

Вперше встановлена прогностична роль маркерів системного запалення та клітинного імунітету для оцінки наслідків ТНП. На основі цього удосконалено систему комплексної оцінки тяжкості та ризику ускладнень хворих на ТНП на різних етапах АБТ.

Оптимізовано АБТ хворих на ТНП шляхом розробки об'єктивних критеріїв оцінки ефективності та достатності етіотропного лікування шляхом динамічного визначення рівня ПКТ, тим самим обґрунтовано можливість скорочення терміну АБТ.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено прикладні рекомендації щодо визначення ПКТ на різних етапах спостереження хворого на ТНП, що сприяє вдосконаленню диференціальної діагностики, прискорює постановку діагнозу, об'єктивізує оцінку ефективності та достатності АБТ. Розроблено спосіб прогнозування виживання хворих на ТНП з одночасним урахуванням ПКТ та CD₄.

Матеріали дисертації лягли в основу підготовленого у співавторстві практичного посібника «Маски тяжких пневмоній: алгоритми діагностики та лікування», затвердженого грифом Центрального методичного комітету Міністерства освіти та науки України (м. Дніпропетровськ, 2014 р.).

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України: у роботу терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками, відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради»; відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального закладу «Дніпропетровська шістнадцята міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», відділення анестезіології та реанімації Комунального закладу «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпропетровської обласної ради», а також у навчальний процес на кафедрі факультетської терапії та ендокринології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні напрямки її розкриття були сформульовані разом з науковим керівником, член-кореспондентом НАМН

України, доктором медичних наук, професором Т. О. Перцевою. Автором особисто проведений літературний огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел, ретроспективний аналіз на першому етапі роботи, а на другому – відбір та курація хворих, виконані функціональні дослідження, оцінка даних за шкалами, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, опубліковані результати, написані всі розділи дисертаційної роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації, їх впровадження у роботу лікувальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались на 23-му та 24-му щорічних конгресах Європейського респіраторного товариства “23rd, 24rd Annual Congress of the European Respiratory Society” (Барселона, 2013 р., Мюнхен, 2014 р.), XV та XVI Міжнародних конгресах МАКМАХ з антимікробної терапії «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (Москва, 2013 р., Москва, 2014 р.), V з’їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013 р.), XIV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Донецьк, 2012 р.), VI Національному конгресі «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2013 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2012 р.), науково-практичній конференції до 100-річчя з дня народження І. І. Крижанівської «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Дніпропетровськ, 2013 р.), XII науковій конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (Дніпропетровськ, 2012 р.).

Автором отриманий срібний грант для участі у роботі XXIII Конгресу Європейського Респіраторного Товариства (Барселона, 2013 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, серед яких 7 статей (6 – у наукових фахових виданнях та 1 – у зарубіжному виданні), 18 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, 1 практичний посібник.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 171 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 31 таблицями та 33 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, п’яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків та переліку літератури, що містить 208 використаних джерел, з яких 98 – кирилицею та 110 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об’єкт та методи дослідження. Дослідження було виконано в 2 етапи. На першому етапі проводився ретроспективний аналіз 178 історій хвороб померлих від НП у лікувальних закладах Дніпропетровської області для визначення діагностичної та прогностичної значущості загальноновживаних клінічних та лабораторних методів дослідження при ТНП.

На другому етапі обстежено 74 хворих (вік – $(54,8 \pm 2,2)$ року, чоловіків – 64,9 %), які надійшли до ВІТ з діагнозом ТНП. Робота проводилась у 2 напрямках: діагностичному (визначення клінічних та загальнозапальних особливостей ТНП різної етіології з урахуванням виразності порушень клітинного імунітету) та

лікувальному (динамічне спостереження на етапах адекватної АБТ, оптимізація терміну етіотропного лікування).

Діагноз ТНП визначали згідно з критеріями і рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Основними критеріями включення хворих у дослідження були: анамнестичні та клінічні ознаки ТНП; рентгенологічна наявність інфільтрації; чоловіки та жінки віком 18–85 років. Критеріями виключення хворих із дослідження були: відмова прийняти участь у дослідженні; відсутність достовірних даних на користь ТНП; наявність гострої патології та декомпенсація тяжкої супутньої патології, які б могли вплинути на достовірність отриманих результатів дослідження; встановлена онкологічна патологія.

Після уточнення діагнозу із подальшого спостереження було виключено 12 хворих, яким після додаткового обстеження було встановлено гострий інфаркт міокарда (33,3 %), ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) (25,0 %), тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) (16,7 %), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (16,7 %), новоутворення легень (8,3 %).

Усім хворим при надходженні проводили обстеження з метою виключення ВІЛ-інфекції. Принцип розподілу хворих ТНП на групи та підгрупи базувався на результатах ВІЛ-тесту та враховував відношення ідентифікованого збудника до групи грампозитивних (Гр(+)) чи грамнегативних (Гр(-)) мікроорганізмів.

У дисертаційне дослідження було включено 62 хворих на ТНП (вік – $52,6 \pm 2,4$) року, чоловіків – 66 %), які сформували дві групи:

- групу 1, в яку увійшов 51 хворий на ТНП без ВІЛ (вік – $56,3 \pm 2,6$) року, чоловіків – 72,5 %);
- групу 2, в яку увійшли 11 хворих на пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції (вік – $35,8 \pm 2,5$) року, чоловіків – 36,4 %).

Крім того, пацієнти групи 1 були розподілені на дві підгрупи: підгрупа А – 17 хворих на ТНП з виділеними Гр(+) бактеріями (вік – $57,5 \pm 4,3$) року, чоловіків – 76,5 %); підгрупа В – 10 хворих на ТНП з виділеними Гр(-) бактеріями (вік – $50,2 \pm 5,2$) року, чоловіків – 70 %).

Отримані результати обстежених хворих порівнювали з показниками 10 практично здорових осіб (вік – $51,1 \pm 5,6$) року, чоловіків – 60 %), які склали контрольну групу.

Методи обстеження хворих включали оцінку загальноприйнятих клінічних даних, результатів лабораторних (загальне та біохімічне дослідження крові, загальний аналіз харкотиння), інструментальних (рентгенограма органів грудної порожнини (ОГП), визначення SpO_2) та спеціальних методів дослідження. Визначення ВІЛ-статусу проводили шляхом експрес-тестування крові за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Комплексна оцінка тяжкості стану хворих включала підрахунок балів за шкалами: SMRT-CO (Charles P. G. P., 2008) – для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах, згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балам, низький ризик – 1 балу, середній ризик – 2 балам, високий ризик – 3 балам, дуже високий – 4 та більше балам; SOFA (Janssens U., 2001) – для оцінки ризику септичних ускладнень, згідно з

якою максимальний ризик розвитку поліорганної недостатності відповідав 24 балам, мінімальний – 0 балам.

Клітинний імунітет оцінювали шляхом кількісного визначення субпопуляцій лімфоцитів методом проточної лазерної цитофлуориметрії з використанням набору моноклональних антитіл з подвійною міткою «Conjugated Antibodies» («Immunotech», Франція).

Оцінку виразності системного запалення проводили шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою набору тест-систем «Elecsys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) та сироваткового рівня СРП імунотурбодиметричним методом за допомогою набору рідких реагентів «ErbaLachema-CRP» («ErbaLachema», Чеська Республіка).

Ідентифікацію збудників проводили методом мікробіологічного дослідження матеріалу та шляхом ідентифікації ДНК *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)).

Статистична обробка результатів включала визначення середньої арифметичної (M), похибку середньої величини (m). Оцінка достовірності відмінностей середніх величин виконували за критеріями Мана-Уїтні (для незалежних величин), Вілкоксона (для залежних). Взаємозв'язок оцінювався за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Для багатовимірною розвідувального аналізу використовували метод мультифакторного аналізу та метод кластеризації.

Після первинного обстеження та верифікації діагнозу хворим призначали стартову комбіновану парентеральну АБТ згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – «захищений» амінопеніцилін або цефалоспорин III покоління у поєднанні з макролідом. У якості альтернативної терапії використовували комбінацію фторхінолону III або IV покоління з β-лактамом. За показаннями використовували також муколітичну та симптоматичну терапію.

Хворим групи 1 крім первинної оцінки клініко-лабораторних даних (візит 1) проводилось динамічне спостереження на 3–4 добу АБТ (візит 2), на 7–10 добу АБТ (візит 3), а у хворих з більш тривалим лікуванням і на 14–21 добу АБТ (візит 4).

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами першого етапу дослідження виявили, що проблема високої летальності при НП існує в Дніпропетровській області (показник склав 1,21 % – у 2011 р. та 0,95 % – у 2012 р.). Серед померлих переважали чоловіки (69,7 %) та особи працездатного віку (65,7 %). Частота розходження заключного клінічного діагнозу з патологоанатомічним (гіподіагностика НП) склала 31,5 %. При цьому у 38,2 % померлих стан при надходженні було оцінено невірно: замість ВІТ вони були госпіталізовані у відділення загального профілю. Також встановлено, що у померлих переважали астеновегетативні розлади (100 %), задишка (52,0 %), тоді як кашель, фебрилітет, класичні аускультативні феномени, лейкоцитоз спостерігались тільки у 40 %, 30 %, 32,1 % та 40 % відповідно. Отримані дані вказують про недостатню діагностичну та

прогностичну значущість загальноновживаних клініко-лабораторних методів дослідження, що обумовлює необхідність подальшого пошуку доступних способів швидкої верифікації ТНП та об'єктивної оцінки тяжкості хворих.

За результатами другого етапу дослідження після первинного обстеження та уточнення діагнозу 74 хворих, що надійшли на стаціонарне лікування у ВІТ клінічних лікарень м. Дніпропетровська, виявили, що частота гіпердіагностичних помилок склала 16,2 %, а частота опортуністичної пневмонії сягала 17,7 %.

Серед 62 хворих на ТНП, котрі увійшли у дослідження, ідентифікувати збудника вдалось у 61,3 %. При цьому основними етіологічними чинниками ТНП у хворих групи 1 були пневмокок (23,5 %) та Гр(-) мікроорганізми (16,1 %). У 17 хворих підгрупи А було ідентифіковано Гр(+) бактерії: *S. pneumoniae* (n=11), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (n=6); у 10 хворих підгрупи В було ідентифіковано Гр(-) бактерії: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (n=4) та *K. pneumoniae* (n=6).

В групі 1 переважали чоловіки (72,5 %) та особи старше 45 років (74,5 %), для яких були характерні такі симптоми: підвищення температури тіла (100 %, середній показник – $(38,2 \pm 0,1) ^\circ \text{C}$), притуплення легеневого звуку при перкусії (86,3 %), аускультативні феномени крепітації (45,8 %) та вологих хрипів (41,7 %), мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі (100 %), зміни запального характеру за результатом загального аналізу крові (94,1 %) – виражений лейкоцитоз ($(11,8 \pm 0,77) \times 10^9/\text{л}$), паличкоядерний зсув нейтрофілів ($(24,4 \pm 1,9) \%$), прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) ($(40,9 \pm 2,1) \text{ мм/год}$), що вказувало на перевагу загально-інтоксикаційного синдрому.

При індивідуальному аналізі виявлено, що у хворих підгрупи В (порівняно з підгрупою А) у клініці достовірно переважала висока температура тіла ($(39,5 \pm 0,3) ^\circ \text{C}$ проти $(38,0 \pm 0,3) ^\circ \text{C}$), частота дихання (ЧД) ($(33,1 \pm 2,0)$ за 1 хвилину проти $(28,5 \pm 1,5)$ за 1 хвилину), кількість балів за шкалами SMRT-CO ($(7,2 \pm 0,3)$ балу проти $(5,4 \pm 0,6)$ балу) і SOFA ($(8,3 \pm 1,9)$ балу проти $(6,7 \pm 0,3)$ балу) ($p < 0,05$ для всіх параметрів), що свідчить про більш виразне запалення у цих хворих.

При надходженні (візит 1) хворих групи 1 виявлено значне підвищення рівня ПКТ, який у 850 разів перевищував показник у осіб контрольної групи (табл. 1). При цьому встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПКТ з рівнем СРП ($r=0,39$ при $p=0,0048$), ШОЕ ($r=0,36$ при $p=0,0082$) та кількістю балів за шкалою SOFA ($r=0,68$ при $p=0,00000004$). Ми не виявили взаємозв'язку між рівнем ПКТ з полом, віком, кількістю балів за шкалою SMRT-CO, рівнем лейкоцитів.

Що стосується рівня СРП у хворих групи 1, він перевищував показник контрольної групи у 66 разів (див. табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика хворих на ТНП за показниками системного запалення та клітинного імунітету

| Групи та підгрупи обстежених | Рівень ПКТ, нг/мл | | Рівень СРП, мг/л | | Рівень CD ₄ , мкг ⁻¹ | |
|---------------------------------|-------------------|-------------|------------------|-------------|--|--------------|
| | візит 1 | візит 3 | візит 1 | візит 3 | візит 1 | візит 3 |
| Група 1 (n=51): | 18,7±3,6*#^ | 0,08±0,02# | 268,3±16,7*#^ | 35,5±4,4# | 429,0±44,2*#^ | 773,1±59,2# |
| - підгрупа А (n=17); | 12,8±3,6*#^ | 0,10±0,04# | 292,0±34,0#^ | 30,7±8,9# | 536,6±81,9*#^ | 814,0±136,4 |
| - підгрупа В (n=10); | 52,5±12,6# | 0,20±0,05# | 318,9±35,9#^ | 46,7±11,9# | 143,0±36,9#^ | 780,0±138,3# |
| - хворі, які вижили (n=45); | 17,9±3,9#^ | 0,04±0,01* | 262,8±18,2#^ | 39,9±4,7*# | 447,2±47,2#^ | 802,3±62,1* |
| - хворі, які померли (n=6); | 23,7±8,4# | 36,5±11,60# | 309,3±38,9#^ | 579,1±74,3# | 313,7±126,2#^ | 185,8±79,3# |
| Група 2 (n=11) | 2,81±2,4# | - | 82,2±47,6# | - | 15,6±1,7# | - |
| Контрольна група (n=10) | 0,02±0,01 | | 4,0±0,1 | | 1037,0±84,7 | |

П р и м і т к и:

- * – $p_{1-2, A-B, B-п} < 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні;
- # – $p_{1, 2, A, B-к} < 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні;
- ^ – $p_{в1-в3} < 0,05$ за критерієм Вілкоксона;
- 1, 2, А, В, к – відповідні групи та підгрупи хворих;
- в, п – хворі, які вижили (померли);
- в 1, 2, 3 – відповідні візити.

Найвищі показники ПКТ та СРП спостерігали у хворих підгрупи В (див. табл. 1), що свідчило про надзвичайно високий рівень загального запалення і максимальний ризик розвитку септичних ускладнень ТНП, викликаної *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*.

Рівень ПКТ, на відміну від СРП, у хворих з гострим коронарним синдромом, ІЛФ, ТЕЛА, ХОЗЛ та новоутворенням легень, які були виключені з подальшого спостереження, не відрізнявся від показників контрольної групи, що підтверджує його диференціально-діагностичну значущість при ТНП.

У 58,8 % хворих групи 1 виявлено зменшення рівня CD_4 порівняно з результатами обстеження контрольної групи (див. табл. 1). При цьому було встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем CD_4 та рівнем ПКТ ($r=-0,62$ при $p=0,000008$) і позитивний – між рівнем CD_4 та кількістю балів за шкалою SOFA. Рівень CD_4 залежав також від CD_8 ($r=0,71$ при $p=0,00000006$) та CD_4/CD_8 ($r=-0,3$ при $p=0,02$), що свідчило про одночасне ураження всіх ланок клітинного імунітету. Отримані дані вказують на патогенетичні особливості ТНП, що виявляються у складному механізмі взаємодії загальнозапальних факторів з імунними порушеннями.

Крім того встановлено, що рівень CD_4 у хворих підгрупи В був на 73,4 % нижче за відповідний показник у хворих підгрупи А (див. табл. 1), що може свідчити про особливий патогенетичний механізм у хворих на ТНП, викликану *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*.

Серед 11 хворих групи 2 переважали жінки (63,6 %) та молоді особи (вік – $(35,8 \pm 2,5)$ року). У 81,8 % випадках було виявлено *P. jirovecii*, тоді як у інших хворих було ідентифіковано пневмокок. При надходженні всі хворі групи 2 потребували респіраторної підтримки, кількість балів за шкалою SMRT-CO дорівнювала $(7,3 \pm 0,3)$ балу. При цьому загальна кількість балів за шкалою SOFA склала $(6,0 \pm 0,7)$ балу, тобто ризик септичних ускладнень був невисоким.

Клінічними особливостями хворих групи 2 були: відсутність порушень свідомості та гемодинамічних змін (не дивлячись на загальну тяжкість), фебрилітету (9,1 %), переважання задишки (100 %) з різким збільшенням ЧД (100 %, середній показник – $(37,5 \pm 0,11)$ за 1 хвилину) та стійким зменшенням SpO_2 (100 %, середній показник – $(79,2 \pm 3,0)$ %). Серед аускультативних феноменів у хворих групи 2 переважали незвучні хрипи (80,0 %).

Рівень ПКТ у хворих групи 2 у 134 рази перевищував відповідний показник у осіб контрольної групи (див. табл. 1). Втім, виявлено, що у хворих з пневмоцистною пневмонією максимальний рівень ПКТ відповідав 0,555 нг/мл, тоді як у двох хворих з пневмококовою інфекцією він склав 1,75 нг/мл та 26,92 нг/мл. Рівень СРП у хворих групи 2 був на 98,5 % більше ніж у осіб контрольної групи (див. табл. 1). Втім, у 77,8 % хворих на пневмоцистну пневмонію рівень СРП не перевищував 15 мг/л, тоді як у хворих групи 2 з пневмококовою пневмонією він становив 468 мг/л та 320 мг/л.

Отримані дані свідчать про перевагу синдрому дихальної недостатності над загально-інтоксикаційним і пов'язані, скоріш за все, з патогенетичними особливостями пневмоцистного ураження легень.

Рівень CD_4 у хворих групи 2 був на 65 % меншим за показник у осіб контрольної групи (див. табл. 1), при цьому не було отримано достовірного кореляційного зв'язку між тяжкістю пневмонії, рівнем ПКТ та кількістю CD_4 . Спостерігалось значне зниження рівня CD_8 та зменшення CD_4/CD_8 менше 1.

Показник летальності у хворих групи 2 склав 81,8 %.

На 2–3 добу АБТ (візит 2) стан 78,4 % хворих групи 1 значно покращився, що проявлялось у зменшенні виразності клініко-лабораторних симптомів, та супроводжувалось зниженням рівня ПКТ на 30 % та більше від вихідного стану у 97,5 % хворих. У інших 21,6 % пацієнтів групи 1 спостерігалась відсутність позитивних клінічних змін на фоні динамічного зростання рівня ПКТ у 81,8 % хворих або його стійким збільшенням у 22,2 % хворих. Цим пацієнтам була проведена корекція АБТ.

На 7–10 добу АБТ (візит 3) стан 11,7 % хворих групи 1 так і не покращився, у них продовжувала наростати гостра дихальна та серцева-судинна недостатність, розповсюдження запалення, що супроводжувалось продовженням зростання рівня ПКТ. Все це призвело до летального наслідку.

За результатами лікування хворих групи 1 більша кількість летальних випадків виявлена серед осіб підгрупи В (30 %) порівняно з підгрупою А (17,6 %). За частотою розвитку легневих ускладнень (абсцес легень, емпієма плеври, пневмоторакс, гострий респіраторний дистрес-синдром) переважали хворі підгрупи В, серед яких цей показник сягнув 60 %.

Встановлено, що хворі, котрі вижили, і хворі, котрі померли від ТНП, не відрізнялись між собою за первинними рівнями ПКТ та CD_4 (див. табл. 1). Втім, між ними спостерігалась значна різниця за цими ж показниками на повторних візитах.

Саме тому актуальним було виявлення основних предикторів виживання хворих на ТНП з урахуванням основних факторів та їх дельт (Δ) – різниці отриманих результатів на візиті 3 (візиті 2 – для померлих раніше) по відношенню до візиту 1.

За допомогою мультифакторного аналізу виявлено, що найбільш впливовими факторами на систему серед лабораторних показників є ΔCD_4 (факторне навантаження – 0,77) та $\Delta ПКТ$ (факторне навантаження – 0,7). За результатами кластерного аналізу хворі групи 1 у залежності від даних $\Delta ПКТ$ та ΔCD_4 були розподілені на 5 класів (табл. 2).

Таблиця 2

Кластеризація хворих групи 1 за показниками $\Delta ПКТ$ та ΔCD_4

| № класу | n | $\Delta ПКТ$, % | ΔCD_4 , % | Результат лікування |
|---------|----|--------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | -99,9; -98,2 | +1455,6; +1748,1 | успішний, без легневих ускладнень |
| 2 | 7 | від -95,6 до -99,6 | від +335,7 до +878,3 | |
| 3 | 37 | від -95,3 до -99,8 | від +4,7 до +514,7 | успішний, з ускладненнями |
| 4 | 4 | від -1,2 до +515,4 | від -0,9 до -87,5 | померли від ТНП |
| 5 | 1 | +11460 | -52 | |

Діаграма кореляції між ПКТ та CD_4 (рис. 1) демонструє, що хворих групи 1 за ступенем ризику розвитку летальних ускладнень можна поділити на 3 групи. У хворих на ТНП, у яких спостерігається динамічне зниження ПКТ на фоні зростання CD_4 , можна з великою ймовірністю прогнозувати одужання. Хворі, результати яких відповідають незначному відновленню CD_4 незалежно від ПКТ, мають високий шанс на одужання, хоча ризик ускладнень у них є високим. При динамічному зниженні CD_4 на фоні зростання ПКТ хворі на ТНП мають максимальний ризик летального наслідку.

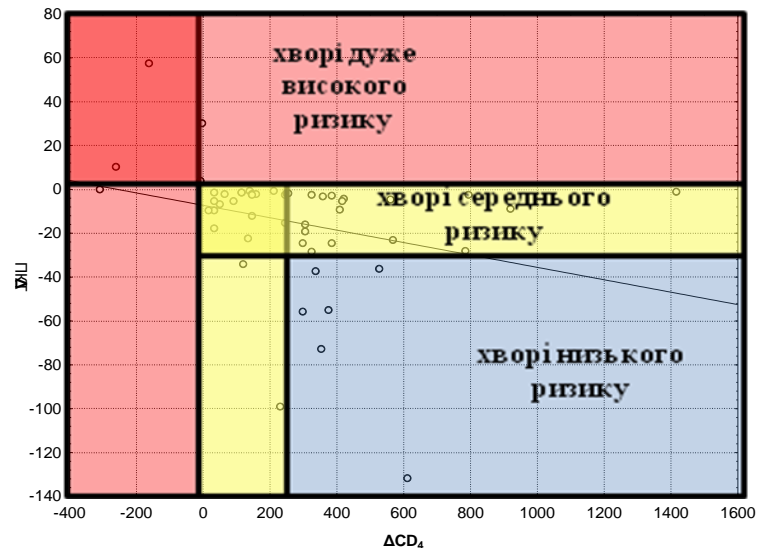


Рис. 1. Розсіювання рівня ΔCD_4 у залежності від рівня $\Delta ПКТ$

Перевірка ефективності прогнозування наслідків ТНП згідно з запропонованим способом показала, що чутливість методу склала 83,3 %, специфічність – 95,6 %, прогностична цінність позитивного результату – 71,4 %, негативного результату – 97,7 %, точність (безпомилковість) – 94,1 %.

У 45 (88,2 %) хворих групи 1 на візиті 3 стан значно покращився, хоча у них і виявлялись ті чи інші поодинокі симптоми захворювання: послаблення легеневого звуку, невиразні одно- чи двобічні хрипи, дещо підвищена температура тіла (максимально до $37,2^\circ C$), клінічно незначущі зміни запального характеру за результатами загального аналізу крові, що супроводжувалось нормалізацією сироваткового рівня ПКТ (див. табл. 1), що вже достовірно не відрізнявся від результатів контрольної групи.

Індивідуальний аналіз показав, що у 97,8 % хворих рівень ПКТ зменшився на 80 % і більше від вихідного. Згідно з літературними даними, користуючись існуючими європейськими рекомендаціями щодо припинення АБТ при зниженні рівня ПКТ на 80–90 % від максимально зафіксованого його значення у конкретного пацієнта або при його значенні нижче за 0,1 нг/мл (Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections by European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011), усі хворі могли б бути переведеними до загальнотерапевтичного відділення для подальшого відновлювального лікування з відміною АБТ. Проте, частина лікарів традиційно уникала припинення хворими

етіотропного лікування, враховуючи тяжкість захворювання та наявність залишкових ознак пневмонії.

Саме тому, згідно з завданнями лікувального напряму роботи, під час візиту 3 із 45 хворих групи 1 з успішним результатом лікування в залежності від тривалості АБТ було сформовано 2 лікувальні підгрупи: підгрупа 1 – 22 (43,1 %) особи, яким АБТ була припинена на 7–10 добу лікування, та підгрупа 2 – 23 (45,1 %) особи, яким АБТ традиційно була продовжена. Ретроспективно ми виявили, що сформовані підгрупи були однорідними за віком, статтю, первинною виразністю клінічних ознак, тяжкістю за шкалою SMRT-CO та рівнем ПКТ. У всіх хворих відмічали одужання, втім, тривалість АБТ у хворих підгрупи 1 склала $(8,8 \pm 0,3)$ дня, а підгрупи 2 – $(14,6 \pm 0,8)$ дня ($p < 0,05$), що свідчило про значущість ПКТ у якості маркера достатності АБТ.

Для визначення фармакоекономічної доцільності включення ПКТ у діагностичний алгоритм був проведений підрахунок вартості одного дня АБТ при ТНП (без врахування затрат на койко-ліжко, муколітичну, кисневу, симптоматичну терапію та медичні матеріали). Враховуючи, що середня добова потреба тільки на АБТ хворих на ТНП складала $(1948,2 \pm 206,1)$ гривні при знаходженні у ВІТ та $(274,5 \pm 26,6)$ гривні при подальшому лікуванні у відділенні загального профілю, принцип ПКТ-орієнтовної терапії задля швидшого переведення хворого з ВІТ, а також скорочення терміну госпіталізації та АБТ має безумовну економічну перевагу.

Таким чином, у дисертаційній роботі обґрунтована можливість використання ПКТ та CD_4 у лікуванні хворих на ТНП. Їх визначення дозволяє об'єктивно оцінити тяжкість бактеріального ураження легень не тільки при надходженні хворого, а також на різних етапах АБТ, що сприяє скороченню терміну знаходження у ВІТ, швидшій заміні парентеральних форм антибіотиків на пероральні, зменшенню строків АБТ та знаходження у стаціонарі, що зменшує ризик побічних ефектів від АБТ та несе за собою вагомі економічні переваги для держави та хворого.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуальної задачі пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу шляхом оптимізації диференціальної діагностики цього захворювання з урахуванням діагностичної та прогностичної значущості маркерів системного запалення та клітинного імунітету.

1. Загальноновживані клініко-лабораторні методи дослідження не дозволяють встановити діагноз негоспітальної пневмонії у 31,5 % випадків, а також не дають можливості адекватно оцінити тяжкість негоспітальної пневмонії у 38,2 % випадків за даними ретроспективного аналізу медичної документації померлих.
2. Рівні прокальцитоніну 0,5 нг/мл і вище та С-реактивного протеїну 250 мг/л і вище служать додатковими диференціально-діагностичними критеріями тяжкої негоспітальної пневмонії бактеріальної етіології.

3. Тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії бактеріальної етіології супроводжується зниженням рівня CD₄ до 500 мкл⁻¹ і нижче у 58,8 % випадків, що корелює з рівнем прокальцитоніну ($r=-0,62$, $p<0,001$).
4. Тяжка негоспітальна пневмонія, що викликана *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*, характеризується більш тяжким перебігом з максимальним розвитком системного запалення (що супроводжується підвищенням рівня прокальцитоніну до 50 нг/мл і вище та зменшенням кількості CD₄ до 200 мкл⁻¹ і менше), збільшеною летальністю (30 %), частим формуванням легеневих ускладнень (60 %).
5. Тяжкість негоспітальної пневмонії пневмоцистної етіології не обумовлена виразністю системного запалення і не супроводжується підвищенням рівня прокальцитоніну більше 0,5 нг/мл.
6. Найвпливовішими позитивними прогностичними критеріями щодо оцінки наслідків тяжкої негоспітальної пневмонії є одночасне зростання CD₄ та зниження рівня прокальцитоніну на фоні адекватної антибактеріальної терапії (чутливість методу – 83,3 %, специфічність – 95,6 %, точність (безпомилковість) – 94,1 %).
7. На 2–3 добу ефективної антибактеріальної терапії хворих на тяжку негоспітальну пневмонію рівень прокальцитоніну знижується на 30 % і більше порівняно з вихідним у 98 % випадків. За наявності клінічної неефективності емпіричної антибактеріальної терапії він не змінюється (у 20 % випадків) або продовжує зростати (у 80 % випадків). На 7–10 добу ефективної антибактеріальної терапії у 98 % хворих рівень прокальцитоніну зменшується на 80 % і більше від вихідного, що вказує на недоцільність продовження терміну антибактеріальної терапії, сприяє зменшенню строку антибактеріальної терапії у 1,7 рази, скорочує витрати на лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі верифікації та оцінки тяжкості негоспітальної пневмонії у складних диференціально-діагностичних випадках для підтвердження бактеріального ураження легень у діагностичний алгоритм рекомендовано включати визначення сироваткового рівня маркера системного запалення прокальцитоніну перед початком антибактеріальної терапії. При рівні прокальцитоніну 0,5 нг/мл і вище можна з високою вірогідністю верифікувати тяжку негоспітальну пневмонію.
2. На етапі оцінки ефективності призначеної емпіричної антибактеріальної терапії та визначення прогнозу щодо наслідків тяжкої негоспітальної пневмонії рекомендується проводити індивідуальний моніторинг маркера системного запалення прокальцитоніну, а також маркера клітинного імунітету CD₄. За умов зниження рівня прокальцитоніну на 30 % і більше від вихідного рекомендовано продовжити призначену антибактеріальну терапію. При цьому за умов підвищення маркера клітинного імунітету CD₄ можна оцінити шанс на одужання як дуже високий. За умов підвищення рівня прокальцитоніну порівняно з вихідним рекомендовано провести корекцію АБТ та продовжити диференціально-діагностичний пошук.

3. На етапі оцінки достатності призначеної антибактеріальної терапії задля мінімізації строків етіотропного лікування рекомендується проводити індивідуальний моніторинг маркера системного запалення прокальцитоніну. При цьому на 7–10 добу адекватної антибактеріальної терапії за умов зменшення рівня прокальцитоніну на 80 % і більше від вихідного рекомендується відмінити антибактеріальну терапію навіть при збереженні декількох клінічних або лабораторних ознак захворювання. Це сприяє зменшенню строку АБТ та витрат на знаходження хворого у стаціонарі та етіотропне лікування. Якщо рівень прокальцитоніну не нормалізувався антибактеріальну терапію рекомендується продовжити.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перцева, Т. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у диференціальній діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній [Текст] / Т. О. Перцева, К. О. Белослудцева, Т. В. Кіреєва // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №3 (77). – С. 21–24. *Дисертант: відбір хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
2. Перцева, Т. О. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії» [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – №2 – С. 26–30. *Дисертант: відбір історій хвороб, аналіз даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus™.
3. Перцева, Т. О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу [Текст] / Т. О. Перцева, К. О. Белослудцева // Медичні перспективи – 2013. – Т. XVIII, №2 – С. 25–30. *Дисертант: відбір та клініко-функціональний моніторинг хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
4. Перцева, Т. О. Обґрунтування тривалості антибактеріальної терапії хворих на тяжкі негоспітальні пневмонії [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева, Н. Н. Петрик // Український пульмонологічний журнал – 2013. – № 3 (81) – С. 68–72. *Дисертант: відбір та клініко-функціональний моніторинг хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus™.
5. Pertseva, T. A. Immune and inflammatory predictors of survival in patients with severe community-acquired pneumonia [Text] / T. A. Pertseva, T. V. Kireeva, K. O. Bielosludtseva, S. A. Volkova // The Pharma Innovations – Journal. – 2014. – Vol. 3. – P. 21–26. *Дисертант: відбір та клініко-функціональний моніторинг хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

6. Белослудцева, К. О. Особливості тяжких негоспітальних пневмоній у ВІЛ-інфікованих хворих [Текст] / К. О. Белослудцева // Медичні перспективи – 2014. – Т. 2 – С. 53–59. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus™.
7. Перцева, Т. О. Особливості етіології та ідентифікації збудника у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева // Проблеми екології та медицини. – 2014. – Т. 18, № 1–2. – С. 26–33. *Дисертант: відбір хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus™.
8. Перцева, Т. О. Маски тяжких пневмоній: алгоритми діагностики та лікування : практичний посібник [Текст], затв. ЦМК МОН України / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева. – Дніпропетровськ, 2014. – 64 с.
9. Bielosludtseva, K. CD4 as a predictor of systemic inflammatory response and death at severe community-acquired pneumonia [Text] / K. Bielosludtseva, T. Pertseva, T. Kireeva // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 4399.
10. Bielosludtseva, K. Procalcitonin as etiological marker of severe community-acquired pneumonia [Text] / K. Bielosludtseva, T. Pertseva, T. Kyreeva // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 4366.
11. Bielosludtseva, K. Individual monitoring of procalcitonin and C-reactive protein levels as a criterion for cancel of antibiotic therapy in patients with severe community-acquired pneumonia [Text] / K. Bielosludtseva, T. Pertseva, T. Kireeva // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2691.
12. Bielosludtseva, K. Respiratory pathogens, immunodeficiency or systemic response – what comes first in the etiology of severe community-acquired pneumonia (sCAP) [Text] / K. Bielosludtseva, T. Kireeva // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2699.
13. Bielosludtseva, K. Diagnostic and prognostic value of CD4, CD8, CD4/CD8 definition in blood at pneumonia of various etiology [Text] / K. Bielosludtseva, O. Bielosludtsev, T. Kireeva, O. Nazarenko // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2753.
14. Bielosludtseva, K. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as markers of the differential diagnosis of severe community acquired pneumonia (sCAP) [Text] / K. Bielosludtseva, O. Bielosludtsev, O. Nazarenko // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2714.
15. Bielosludtseva, K. "Masks" of severe pneumonia (retrospective analysis of letal severe community-acquired pneumonia (sCAP)) [Text] / K. Bielosludtseva, O. Bielosludtsev, O. Nazarenko // European respiratory society : Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2716.
16. Bielosludtseva, K. Procalcitonin as a survival marker in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP) [Text] / K. Bielosludtseva, T. Pertseva,

- T. Kireeva // European congress of clinical microbiology and infection diseases : Materials of annual congress, 10–13 May, 2014. – Barcelona, 2014. – P. 1348.
17. Kireeva, T. Clinical and laboratory predictors of survival in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP) [Text] / T. Kireeva, T. Pertseva, K. Bielosludtseva, S. Volkova // European respiratory society : Materials of annual congress, 06–10 September, 2014. – Munich, 2014. – P. 2521.
 18. Kireeva, T. Survival predictors of severe community-acquired pneumonia (CAP): Multivariate analysis of immunological and inflammatory parameters [Text] / T. Kireeva, T. Pertseva, K. Bielosludtseva // European respiratory society : Materials of annual congress, 06–10 September, 2014. – Munich, 2014. – P. 2559.
 19. Белослудцева, К. О. Индивидуальный мониторинг уровня маркеров системного воспаления (прокальцитонина и С-реактивного протеина) как критерий отмены антибактериальной терапии у больных тяжелой негоспитальной пневмонией [Текст] / К. О. Белослудцева, Т. А. Перцева, Т. В. Киреева // Материалы XV международного конгресса по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, 22–24 мая 2013 г. – Москва, 2013. – С. 15.
 20. Белослудцева, К. О. Индивидуализация антибактериальной терапии тяжелой негоспитальной пневмонии с учетом количественного уровня CD4 [Текст] / К. О. Белослудцева, Т. А. Перцева, Т. В. Киреева // Материалы XV международного конгресса по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, 22–24 мая 2013 г. – Москва, 2013. – С. 15.
 21. Белослудцева, К. О. Роль иммунологических и общевоспалительных маркеров в оценке прогноза для выживания больных с тяжелой внебольничной пневмонией с позиций многомерного анализа [Текст] / К. О. Белослудцева, Т. А. Перцева, Т. В. Киреева // Материалы XVI международного конгресса по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, 21–23 мая 2014 г. – Москва, 2014. – С. 84.
 22. Белослудцева, К. О. Прогностична значущість клітинного імунодефіциту при тяжкій негоспітальній пневмонії [Текст] / К. О. Белослудцева // Людина та ліки – Україна : Матеріали VI Національного конгресу, 21–22 березня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 6.
 23. Белослудцева, К. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у диференціальній діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній [Текст] / К. О. Белослудцева // Новини і перспективи медичної науки : Матеріали XII наукової конференції студентів та молодих учених, 10–11 квітня 2012 р. – Дніпропетровськ, 2012. – С. 134.
 24. Белослудцева, К. О. Прокальцитонін як маркер ефективності антибактеріальної терапії при тяжкій негоспітальній пневмонії [Текст] / К. О. Белослудцева, О. П. Назаренко, О. А. Литовченко // Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 4–5 жовтня 2012 р. – Івано-Франківськ, 2012. – С. 13.
 25. Белослудцева, К. О. Особливості мікробіологічного ураження дихальних шляхів у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію у залежності від рівня прокальцитоніну [Текст] / К. О. Белослудцева, Т. В. Киреева // Світова Федерація

Лікарських товариств : Матеріали XIV конгресу, 4–6 жовтня 2012 р. – Донецьк, 2012. – С. 144.

26. Перцева, Т. О. Діагностична значущість деяких біомаркерів (CD4 та прокальцитоніну) у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію різної етіології [Текст] / Т. О. Перцева, К. О. Белослудцева, Т. В. Кіреєва, І. В. Настобурко // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції до 100-річчя з дня народження професора І. І. Крижанівської, 15–16 травня 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 47–48.

АНОТАЦІЯ

Белослудцева К. О. Тяжкі негоспітальні пневмонії різної етіології: клінічні, диференціально-діагностичні та прогностичні критерії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2014.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на тяжку негоспітальну пневмонію (ТНП) шляхом оптимізації диференціальної діагностики з урахуванням діагностичної та прогностичної значущості маркерів системного запалення (прокальцитоніну (ПКТ), С-реактивного протеїну) та клітинного імунітету (CD₄, CD₈).

Розроблені додаткові диференціально-діагностичні критерії ТНП бактеріальної етіології з використанням ПКТ. Вдосконалені алгоритми оцінки тяжкості хворих шляхом врахування ПКТ і CD₄. Встановлена прогностична роль маркерів для оцінки наслідків ТНП. Оптимізовано антибактеріальну терапію (АБТ) шляхом розробки об'єктивних критеріїв оцінки ефективності та достатності, тим самим обґрунтовано можливість скорочення терміну АБТ.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, тяжка пневмонія, маркери запалення, прокальцитонін, антибактеріальна терапія, клітинний імунітет.

АННОТАЦИЯ

Белослудцева К. О. Тяжелые внегоспитальные пневмонии различной этиологии: клинические, дифференциально-диагностические и прогностические критерии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2014.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) путем оптимизации дифференциальной диагностики с учетом диагностической и прогностической значимости маркеров системного воспаления (прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного протеина (СРП)) и клеточного иммунитета (CD₄, CD₈).

В диссертационной работе уточнены научные данные об информативности общепринятых клинико-лабораторных методов исследования у больных ТВП для постановки диагноза, определения тяжести и прогнозирования последствий этой патологии. Общепринятые клинико-лабораторные методы исследования не позволяют установить диагноз внебольничной пневмонии в 31,5 % случаев, а также не дают возможности адекватно оценить тяжесть внебольничной пневмонии в 38,2 % случаев по данным ретроспективного анализа медицинской документации умерших.

Разработаны дополнительные дифференциально-диагностические критерии ТНП бактериальной этиологии с использованием маркера ПКТ. Уровни ПКТ 0,5 нг/мл и выше, а также СРП 250 мг/л и выше служат дополнительными дифференциально-диагностическими критериями ТВП бактериальной этиологии.

Уточнены научные данные о клиническом течении ТВП различной этиологии с учетом состояния клеточного иммунитета. Тяжелое течение внебольничной пневмонии бактериальной этиологии сопровождается снижением уровня CD_4 до 500 мкл^{-1} и ниже в 58,8 % случаев, коррелирует с уровнем ПКТ ($r = -0,62$, $p < 0,001$).

Усовершенствованы алгоритмы оценки тяжести больных путем учета уровней ПКТ и CD_4 . Внебольничная пневмония, вызванная *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, характеризуется более тяжелым течением с максимальным развитием системного воспаления (что сопровождается повышением уровня ПКТ до 50 нг/мл и выше, а также уменьшением количества CD_4 до 200 мкл^{-1} и меньше), увеличенной летальностью (30 %), частым формированием легочных осложнений (60 %).

Дополнены научные данные о выраженности системного воспаления и патогенеза тяжелой пневмоцистной пневмонии при оценке уровня ПКТ. Тяжесть внебольничной пневмонии пневмоцистной этиологии не обусловлена выраженностью системного воспаления и не сопровождается повышением уровня ПКТ более 0,5 нг/мл.

Впервые установлена прогностическая роль маркеров системного воспаления и клеточного иммунитета для оценки последствий ТВП. Наиболее влиятельными положительными прогностическими критериями при оценке последствий ТВП является одновременный рост CD_4 и снижение уровня ПКТ на фоне адекватной антибактериальной терапии (АБТ) (чувствительность метода – 83,3 %, специфичность – 95,6 %, точность (безошибочность) – 94,1 %). На основе этого усовершенствована система комплексной оценки тяжести и риска осложнений больных ТВП на различных этапах АБТ.

Оптимизирована АБТ больных ТВП путем разработки объективных критериев оценки эффективности и достаточности этиотропного лечения путем динамического определения уровня ПКТ, тем самым обоснована возможность сокращения срока лечения. На 2–3 сутки эффективной АБТ больных ТВП уровень ПКТ снижается на 30 % и более по сравнению с исходным в 98 % случаев. При наличии клинической неэффективности эмпирической АБТ он не меняется (в 20 % случаев) или продолжает возрастать (в 80 % случаев).

На 7–10 сутки эффективной АБТ у 98 % больных уровень ПКТ уменьшается на 80 % и более от исходного, что указывает на нецелесообразность продления

срока этиотропного лечения, способствует уменьшению длительности АБТ в 1,7 раза, сокращает расходы на лечение.

ABSTRACT

Bielosludtseva K. O. Severe community-acquired pneumonias of various etiology: clinical, differential diagnostic and prognostic criteria. – Manuscript.

Dissertation for obtaining degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.27 – pulmonology – State Institution "National Institute of tuberculosis and pulmonology named after F. G. Yanovsky, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2014.

The dissertation is devoted to improving treatment of patients with severe community acquired pneumonia (CAP) by optimizing of differential diagnosis based on diagnostic and prognostic significance of markers of systemic inflammation (procalcitonin (PCT), C-reactive protein) and cellular immunity (CD₄, CD₈).

There were developed further differential-diagnostic criteria of bacterial etiology CAP using marker PCT. Algorithms of assessing CAP severity in patients by taking into account PCT and CD₄ were developed. Prognostic role of markers for assessing effects of severe CAP was established. Antibiotic treatment (ABT) of patients with severe CAP was optimized by developing objective criteria evaluating effectiveness and adequacy of etiotropic treatment, thereby shortening the ABT was justified.

Keywords: community-acquired pneumonia, severe pneumonia, inflammation markers, procalcitonin, antibiotic therapy, cellular immunity.