

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

В.П. Колосов, Е.Ю. Кочегарова,
С.В. Нарышкина

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

(клиническое течение, прогнозирование исходов)

Благовещенск

2012

УДК 616.24-002:612-018
ББК 54.123.011-03
К61

Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В.

Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). – Благовещенск, 2012. – 124 с.

В монографии изложены вопросы комплексного исследования состояния больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести, представлена клинико-лабораторная характеристика течения заболевания. Уточнены количественные закономерности распределения уровней биомаркеров воспаления в зависимости от степени тяжести, течения и исхода внебольничной пневмонии. Отражена сравнительная характеристика уровней биомаркеров воспаления с точки зрения диагностической и прогностической значимости. Представлена оценка биомаркеров воспаления и ряда прогностических клинико-лабораторных шкал. Предложен комплекс доступных для использования в практической и клинической работе диагностических критериев тяжести и прогностических моделей течения внебольничной пневмонии, позволяющих осуществлять раннее прогнозирование течения заболевания с учетом современных биомаркеров воспаления.

Для пульмонологов, врачей смежных специальностей, врачей общей практики, студентов и аспирантов медицинских вузов.

Рецензенты:

М.Т. Луценко, академик РАМН, д-р мед. наук, профессор,
В.А. Добрых, д-р мед. наук, профессор.

Утверждено к печати решением ученого совета ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН (8.02.2012, протокол № 2).

ISBN 978-5-9900601-9-7

© ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2012

© ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздравсоцразвития РФ, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	5
Глава 1. Роль биомаркеров воспаления при внебольничной пневмонии	9
1.1. Исследование прокальцитонина при внебольничной пневмонии.....	9
1.2. Изучение С-реактивного белка при воспалительных заболеваниях.....	16
1.3. Исследование цитокинов при воспалительном процессе.....	21
1.4. Сравнительная характеристика маркеров воспаления при внебольничной пневмонии.....	25
Глава 2. Современные аспекты прогнозирования при внебольничной пневмонии	30
2.1. Использование прогностических алгоритмов при внебольничной пневмонии.....	30
2.2. Клинико-диагностические прогностические шкалы.....	41
2.2.1. Шкала Fine	41
2.2.2. Шкала CURB-65	42
2.2.3. Шкала APACHE II.....	42
Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика течения и исходов пневмоний	46
Глава 4. Уровень биомаркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией в оценке тяжести и прогнозе заболевания	71
4.1. Уровень биомаркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией	71
4.2. Прогностические шкалы и биомаркеры воспаления для оценки тяжести и прогноза при внебольничной пневмонии.....	83
Глава 5. Прогнозирование осложненного течения внебольничной пневмонии	92
5.1. Диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией	92
5.2. Прогнозирование осложненного течения внебольничной пневмонии	99
Заключение	106
Список литературы	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВП – внебольничная пневмония
- ДВС – синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДС – диагностическая специфичность
- ДЧ – диагностическая чувствительность
- ДТ – диагностическая точность
- ПЗ+ – прогностическая значимость положительного результата
- ПЗ– – прогностическая значимость отрицательного результата
- ПКТ – прокальцитонин
- СРБ – С-реактивный белок
- AUC – площадь под характеристической кривой
- IL-1 – интерлейкин-1
- IL-2 – интерлейкин-2
- IL-4 – интерлейкин-4
- IL-6 – интерлейкин-6
- IL-8 – интерлейкин-8
- TNF- α – фактор некроза опухолей- α

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире (М.А. Куценко, И.А. Баранова, 2009; А.И. Синопальников, 2011). На современном этапе изменяется клиническое течение и усугубляется тяжесть этих заболеваний, что приводит к росту разнообразных осложнений, инвалидизации и возрастающей летальности (А.Г. Чучалин, 2010; А.В. Говорин, 2011). Внебольничная пневмония по-прежнему остается одной из ведущих патологий в группе болезней органов дыхания. Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией в большинстве стран составляет 10-12‰, варьируя в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и социально-экономических условий обследуемых популяций (А.Ф. Московчук, В.А. Болотникова, 2009; А.Г. Чучалин, 2010). Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения), в 2006 г. в РФ было зарегистрировано 591493 случая заболевания, что составило 4,1‰; у лиц в возрасте старше 18 лет заболеваемость составила 3,44‰. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости пневмонией в России, которая, согласно данным многих авторов, достигает 14-15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек (Н.С. Антонов, 2006; А.И. Синопальников, 2009; А.Г. Чучалин, 2010). В Дальневосточном федеральном округе отмечается увеличение распространенности внебольничной пневмонии с 1998 г. по 2002 г. с 306,9 до 389,6 на 100000 взрослого населения (А.Е. Суринова, И.А. Збарской, 2009).

Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость внебольничной пневмонией у лиц молодого и среднего возраста составляет 1-11,6‰; в старших возрастных группах – до 44‰. В США ежегодно диагностируется более 5 млн. случаев пневмонии, из которых 1,2 млн. связаны с госпитализацией, непосредственно от внебольничной пневмонии умирают 60000 человек (А.И. Синопальников, 2009; А.Г. Чучалин, 2010). В странах Европейского Союза по показателю смертности пневмония занимает 4-е ме-

сто, уступая ишемической болезни сердца, цереброваскулярным заболеваниям и раку легкого. По данным Минздравсоцразвития, в 2006 г. в России смертность от внебольничной пневмонии среди лиц старше 18 лет составила 27,3 на 100 тыс. населения (А.И. Синопальников, 2009; А.Г. Чучалин, 2010). Наиболее высокая смертность регистрируется у мужчин трудоспособного возраста (М.А. Куценко, 2009; А.Е. Суринова, И.А. Збарской, 2009). По данным ежегодных отчетов московских стационаров летальность при внебольничной пневмонии в 1996-2000 гг. составила 8,7-9,5% (О.В. Зайратьян, 2002).

В последние годы обращает на себя внимание тот факт, что повсеместно растет число больных с тяжелым и осложненным течением внебольничной пневмонии. Одна из главных причин тяжелого течения пневмонии – недооценка тяжести состояния при поступлении в стационар, обусловленная скудной клинико-лабораторной и рентгенологической картиной в начальный период развития заболевания (В.Е. Новиков, 2010; Е.Б. Панеева, 2010). По данным ряда авторов, в 14-40% случаев воспалительные заболевания легких на ранних этапах течения остаются нераспознанными (Е.Е. Гогин, 1990; А.Г. Чучалин, 2006; Е.Б. Клестер и соавт., 2003), лишь у 14% больных ВП правильный диагноз устанавливается в первые трое суток заболевания, назначается адекватная терапия, соответствующая прогнозируемому течению заболевания (Т.И. Рупасова и соавт., 2003; А.Л. Черняев, 2005).

В настоящее время для решения данных проблем активно используются методы математического моделирования и прогнозирования (С.Б. Усербаев и соавт., 1994; Е.Г. Петрякова и соавт., 2003; М.Н. Лебедева и соавт., 2005). Однако в ряде работ прослеживается недооценка данных клинико-лабораторных исследований, предлагаются сложные методики прогноза, а нередко игнорируется и комплексный подход к обследованию больных (С.А. Степаньков, 1993; Я.Н. Шойхет и соавт., 1993; С.Г. Руднев и соавт., 2003).

В связи с этим актуальность проблемы комплексной количественной оценки тяжести состояния больного с внебольничной пнев-

монией и прогнозирования течения заболевания на ранних сроках госпитализации возрастает. Существует множество шкал оценки тяжести и прогноза течения пневмонии, однако в реальной клинической практике имеется опасность необъективной оценки тяжести состояния пациента в связи с недооценкой роли биомаркеров воспаления в процессе течения заболевания при использовании стандартных критериев таких шкал как: Fine, APACHE II и CURB-65. В этой связи большое внимание уделяется исследованию биологических маркеров инфекционного процесса – относительно новому направлению в диагностике пневмонии, а также оценке риска наступления неблагоприятного клинического исхода и эффективности проводимого лечения (B. Muller, M. Christ-Crain, 2005). С учетом того, что внебольничная пневмония сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, предполагается, что этот подход позволит преодолеть естественные ограничения систем оценки риска, основанные на антропометрических, анамнестических, клинических и лабораторных данных, а изучение возможности использования данных биомаркеров воспаления для прогнозирования течения заболевания станет перспективным научным направлением.

В настоящее время к современным биомаркерам воспаления относят прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ), ряд провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2, TNF- α) (S. Jochberger et al., 2006; M. Masiá et al., 2007; D. Stolz et al., 2007; S. Neuhold et al., 2008; D. Stolz et al., 2008). На современном этапе многие авторы выделяют прокальцитонин как один из наиболее значимых маркеров, отражающих тяжесть бактериальной инфекции. Особое внимание уделяется также комплексному использованию прокальцитонина, цитокинов и других биомаркеров с целью ранней диагностики и прогноза течения внебольничной пневмонии.

Прокальцитонин и провоспалительные цитокины играют не последнюю роль в патогенетических механизмах развития внебольничной пневмонии, тем самым определяя выраженность воспалительного процесса, тяжесть и течение заболевания. Актуальность исследо-

вания данного вопроса определяется недостаточной изученностью прокальцитонина в сравнении с другими биомаркерами при внебольничной пневмонии, чрезвычайной важностью научных изысканий, направленных на установление ведущих показателей, с целью определения прогноза течения и исхода внебольничной пневмонии. До настоящего времени место этих биомаркеров воспаления в диагностическом и прогностическом аспектах при внебольничной пневмонии окончательно не определено.

Данная монография обобщает результаты исследований, проведенных авторами в течение последних лет по рассматриваемому вопросу, а также данные литературы о ряде биомаркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией, их диагностическом и прогностическом значении, использовании ряда клинко-диагностических прогнозных шкал, сравнительной характеристики диагностической и прогностической значимости биомаркеров воспаления, прогнозировании течения пневмонии на основании комплексной оценки биомаркеров воспаления в сыворотке крови больных с внебольничной пневмонией.

ГЛАВА 1. РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

1.1. Исследование прокальцитонина при внебольничной пневмонии

В настоящее время большое внимание ученые и клиницисты уделяют изучению прокальцитонина как биомаркера бактериальной инфекции. Впервые прокальцитонин был описан в 1984 г. как белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа. В 1993 г. М. Assicot были опубликованы данные о повышении уровня ПКТ в крови у больных сепсисом, в то же время появляются данные французских исследователей о схожей реакции прокальцитонина у раненых с ожогами, осложнившимися сепсисом (М. Assicot, 2003).

Исследования, проведенные на здоровых добровольцах, показали, что самыми сильными стимуляторами выработки и выброса в кровь прокальцитонина являются бактериальные тела и эндотоксины. В работе Р. Dandona et al. (1994) указывается, что после одной инъекции бактериального эндотоксина концентрация прогормона в крови у здоровых добровольцев увеличивалась в сотни раз. После инъекции бактериального эндотоксина в течение 24 часов концентрация прокальцитонина в плазме крови может повыситься в 1700 раз и более, причем при наличии инфекции, это происходит без повышения содержания кальцитонина в плазме крови и его активности. Предполагают, что при тяжелых воспалительных процессах под влиянием эндотоксина и цитокинов протеолитический процесс образования кальцитонина ингибируется, и последний в увеличенных количествах высвобождается в кровь (Е. Nylen, 1998; М. Meisner, 2000).

Приводятся данные о повышении его уровня в сыворотке и плазме крови при тяжелых бактериальных инфекциях у взрослых больных и детей старшего возраста, а также при системном ответе организма на воспалительный процесс, что позволило диагностировать генерализацию бактериальной инфекции (D. Gendre, 1999).

У здорового человека биосинтез прокальцитонина осуществляется преимущественно в С-клетках щитовидной железы. Точная локализация источника синтеза прогормона при бактериальных инфекциях к настоящему времени единогласно не установлена. Имеются данные, что у пациентов, заболевших сепсисом, после тиреоидэктомии отмечается повышение уровня прокальцитонина, что свидетельствует о наличии и экстратиреоидной продукции прокальцитонина (M. Oberhoffer, 1996; U. Boeken et al., 2000).

Одни исследователи предполагают, что возможной локализацией экстратиреоидного синтеза прокальцитонина при бактериальном воспалении являются нейроэндокринные клетки легких, кишечника, печени (С. Bohuon, 2000; R. Brunkhorst et al., 2002; A. Aouifi, 2009); другие выявили прокальцитониновую активность в человеческих лейкоцитах, моноцитах, гранулоцитах, В- и Т-лимфоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах (U. Boeken et al., 2000). Легочные нейроэндокринные клетки в бронхиальном эпителии могут синтезировать и высвобождать прокальцитонин не только паракринным, но также и эндокринным путем (G. Monneret, 1997).

Некоторые авторы считают, что стимулирующий эффект на продукцию прокальцитонина в человеческих мононуклеарах оказывают провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-2 и IL-6), в то время как противовоспалительные цитокины (IL-3, IL-10) на данный процесс не влияют (С. Cheiesa et al., 1998; С. Cheval et al., 2000; R. Brunkhorst et al., 2002).

Повышение содержания прокальцитонина при внутривенном введении бактериальных эндотоксинов (в исследованиях P. Dandona et al., 1994) отмечают после повышения концентрации TNF- α и IL-6. После инъекции эндотоксина концентрация TNF- α и IL-6 достигает пиковой приблизительно к 90-й и 180-й минутам соответственно. Концентрация же прокальцитонина начинает повышаться через 2-4 часа после введения эндотоксина и достигает максимальной приблизительно к 6-8-му часу. В связи с длительным периодом полураспада прогормона пиковые величины его в виде плато удерживаются на протяжении 24-48 часов и только через 48-72 часа начинают сни-

жаться, не достигая нормальных величин (P. Dandola et al., 1994). Благодаря длительной циркуляции период полужизни прокальцитонина в крови составляет 25-35 часов, что делает его более стабильным показателем инфекционного воспаления по сравнению с провоспалительными цитокинами и эндотоксином (G. Monneret et al., 1997).

В клинических условиях у взрослых больных были выявлены такие же корреляции по времени между уровнем прокальцитонина и цитокинами (TNF- α и IL-6), то есть сопоставление по времени повышения концентрации показывает, что выброс прогормона является отсроченным в воспалительном ответе по сравнению с цитокинами (C. Berger et al., 1995; R. Brukhorst et al., 2002). Тот факт, что уровень прокальцитонина повышается вслед за уровнем провоспалительных цитокинов, дает основание предполагать, что продукция прокальцитонина при системном воспалении стимулируется этими цитокинами.

Так, в модели сепсиса на хомяках ПКТ не инициировал увеличения экспрессии IL-1 α или TNF- α . Однако массивное и постоянное повышение данного гормона, отмечаемое при сепсисе, может быть вызвано у здоровых хомяков введением цитокина TNF- α . Это свидетельствует о том, что прокальцитонин может быть вторичным медиатором, способным увеличивать ответ при сепсисе (K. Whang et al., 2000; N. Joram et al., 2006; M. Christ-Crain, 2007).

В работе E. Nylen et al. (1998) на модели сепсиса у хомяков было показано, что инъекции прокальцитонина приводили к значительному увеличению летальности среди больных животных, тогда как при введении его здоровым животным не наблюдалось ни одного летального случая. В литературе существуют данные, указывающие, что применение нейтрализующих антител способствовало улучшению выживаемости животных (J. Wicher, 2001).

Предполагают, что при тяжелых воспалительных процессах под влиянием эндотоксинов и цитокинов протеолитический процесс образования кальцитонина из прокальцитонина ингибируется и прогормон в увеличенных количествах высвобождается в кровь (G. Monneret, 1997; N. Joram et al., 2006). Но роль прокальцитонина в па-

тофизиологии внебольничной пневмонии и его связь с другими цитокинами при тяжелых бактериальных инфекциях до настоящего времени изучена не полностью.

В норме концентрация циркулирующего в крови прокальцитонина чрезвычайно низкая. У здоровых и доноров она определяется на уровне 0,01 нг/мл (M. Meisner, 2000; C. Bohuon, 2000; R. Brunkhorst et al., 2002; A. Aouifi et al., 2009). При вирусных инфекциях уровень прокальцитонина повышается слабо, редко достигая 0,5 нг/мл. При тяжелых бактериальных инфекциях он может возрастать до 20 нг/мл. Столь высокие значения делают особенно целесообразным определение прокальцитонина для диагностики и прогноза бактериальной инфекции. В то же время при вирусных и нетяжелых бактериальных инфекциях, в большинстве онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваний уровень прокальцитонина обычно не изменяется или незначительно повышается.

Установлена высокая корреляция повышения прогормона с выраженностью воспалительной реакции и тесная связь с бактериальной этиологией заболевания (C. Cheval et al., 2000; N. Joram et al., 2006; A. Aouifi et al., 2009). Прокальцитонин может быть незначительно повышен и без инфекционных осложнений: в ранний период после множественной травмы, тяжелого ожога или обширной операции, у пациентов с кардиогенным шоком или другими выраженными нарушениями гемодинамики, а также на фоне терапии средствами, вызывающими высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако в этих случаях возврат уровня прокальцитонина к нормальным значениям происходит, как правило, быстро (C. Cheisa et al., 2003; R. Brunkhorst et al., 2007).

Исследования H. Gramm et al. (1995) показывают, что точкой отсчета для диагноза тяжелого сепсиса является концентрация прокальцитонина 5,5 нг/мл с вероятностью 80%. Авторы считают, что при переходе сепсиса в септический шок происходит увеличение уровня прокальцитонина в плазме крови от 5,5 до 10 нг/мл и выше. По данным литературы, такие традиционные маркеры воспаления и инфекции как С-реактивный белок и количество лейкоцитов практи-

чески не могут дифференцировать данные стадии процесса (Н. Gramm, 1995; К. Whang et al., 2000).

В работах, посвященных изучению биомаркеров активности воспалительного процесса у взрослых пациентов с различной инфекцией нижних отделов дыхательных путей, показана корреляция уровня прокальцитонина в сыворотке крови с тяжестью бактериальной пневмонии. А также показано, что можно на 55% сократить использование антибактериальной терапии при ориентации на результаты уровня прокальцитонина в сыворотке крови – как маркера, подтверждающего бактериальную этиологию инфекции (С. Cheisa et al., 2000; N. Joram et al., 2006).

В ходе исследования, в котором приняло участие 300 пациентов с внебольничной пневмонией, было установлено, что с учетом уровня прокальцитонина в сыворотке крови, длительность применения антибиотиков может быть сокращена вдвое – с обычных 12 дней до 6. Более того, 15% пациентов, которым при обычных условиях проводилась бы антимикробная терапия, могут вообще не получать антибиотики после того, как определение концентрации прокальцитонина подтвердило отсутствие необходимости в назначении антибиотиков (М. Meisner, 1996; М. Meisner et al., 2000).

Согласно сообщению, представленному на Международной конференции Американского торакального общества, определение уровня гормона прокальцитонина в сыворотке крови может сократить необоснованное использование антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией и уменьшить длительность антибактериальной терапии. Концентрация прокальцитонина в крови нарастает только при бактериальных инфекциях, требующих назначения антибиотиков. При вирусных же инфекциях этот показатель остается неизменным, и антибиотики назначать не следует. В связи с этим целесообразно проводить определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови, чтобы отличить бактериальную инфекцию от вирусной. Кроме того, экономически это вполне обоснованно, поскольку исследование не является дорогим.

Антибактериальная терапия занимает ведущее место при лечении пациентов с внебольничной пневмонией, а отказ от ее своевременного назначения тесно ассоциируется с повышением смертности и летальности (Т. Meehan et al., 1997). Однако оптимальная продолжительность применения антибактериальных лекарственных средств четко не определена и часто зависит от субъективного мнения врача (Т. File, 2000; L.A. Mandell, 2003).

По данным действующих клинических рекомендаций, оптимальным сроком антибиотикотерапии является курс от 7 до 21 суток, реальная продолжительность его зависит от тяжести внебольничной пневмонии и характера возбудителя (L. Mandell et al., 2003; Т. File, 2004). При этом различные литературные источники содержат довольно вариабельные рекомендации, касающиеся оптимальных сроков применения антибиотиков (D. Aujesky, M. Fine, 2005; R. Menendez et al., 2005), а практикующие врачи обычно склонны к пролонгированию антибиотикотерапии, особенно у пожилых пациентов или больных с коморбидным фоном (J. Wipf et al., 1999; L. Mandell, Т. File, 2003; M. Christ-Crain et al., 2004)

Возможно, терапия, в основе которой лежит определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови, не изменит клинического подхода к терапии инфекций в ближайшее время, но это очень интересное исследование, которое может быть весьма полезным в будущем. В первую очередь потому, что госпитализация и лечение больных с пневмониями связаны с огромными расходами. Однако следует отметить, здесь требуется проведение дальнейших крупномасштабных исследований в различных популяциях пациентов.

Ряд авторов приводит данные о том, что мониторинг плазменного пула прокальцитонина позволяет более конкретно оптимизировать сроки применения антибактериальной терапии и оценки риска в когорте пациентов с внебольничной пневмонией при отсутствии гипертермии и верификации точной этиологической природы заболевания (M. Christ-Crain et al., 2004), так как именно уровень прокальцитонина в наибольшей мере является отражением реальной тя-

жести внебольничной пневмонии (В. Hug, М. Rossi, 2001; М. Christ-Crain et al., 2004; J. Carratalá et al., 2005).

Неоднозначность клинических признаков для верификации индивидуального риска и низкая частота позитивных результатов культурологических исследований диктуют потребность в использовании суррогатных маркеров как минимум для оценки необходимости прекращения антибиотикотерапии (В. Hug, М. Rossi, 2001). Вместе с тем у многих пациентов пролонгирование антибактериальной терапии объясняется тяжестью внебольничной пневмонии, что не противоречит действующим клиническим рекомендациям (D. Musher et al., 2000; М. Tan et al., 2000; F. Arancibia et al., 2002). Приведенные данные позволяют предположить, что оценка концентрации прокальцитонина в плазме крови может явиться дополнительным мощным инструментом для оптимизации продолжительности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии.

Прокальцитонин – перспективный показатель, дополняющий клинические и биологические исследования при патологии. К достоинствам теста относятся его пригодность к мониторингованию состояния больных в палатах интенсивной терапии и в качестве прогностического маркера при прогрессировании инфекционного процесса. Тест отличается высокой точностью измерения в диапазоне низких значений от 1 нг/мл, что особенно важно при очаговых инфекциях без признаков бактериемии (U. Voeken et al., 1998).

Несмотря на то, что точная функция прокальцитонина в воспалительной реакции и цитокиновом каскаде остается неизвестной, его использование в клинике уже сейчас оценивается чрезвычайно высоко. Отмечается стабильность этого белка, его устойчивость при комнатной температуре и к замораживанию, постоянство присутствия в плазме в течение 24 часов, простота определения. Стоимость определения прокальцитонина может быть значительно снижена при автоматизации методики. В последнее время тест для определения уровня прокальцитонина все шире входит в клиническую практику, имея очевидные преимущества перед обычно применяемыми тестами.

1.2. Изучение С-реактивного белка при воспалительных заболеваниях

В настоящее время для определения тяжести состояния пациентов большое внимание уделяется исследованию сывороточного уровня С-реактивного белка. Этот пептид известен более 70 лет, когда О. Avery выделил белок, способный вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков. С-реактивный белок – классический реактант острой фазы воспаления, пентраксин, известный главным образом как опсонин, обеспечивает клиренс бактерий и поврежденных клеток за счет активации комплемента и фагоцитоза патогенов функциональными фагоцитами (А. Полевщиков, П. Назаров, 1993). Одной из основных биологических функций данного показателя является взаимодействие с ядерными антигенами апоптических и некротизированных клеток (А. Полевщиков, 1997). По мнению В.Н. Титова (2004), С-реактивный белок активирует функцию нейтрофилов и синтез ими иммуноглобулинов-антител, выступает в роли опсонина, непосредственно связывая липополисахариды – микробные токсины, ассоциирует выведение токсинов – патогенов из внутрисосудистого русла внутренней среды организма и их последующий лизис (В. Титов, 2004).

С-реактивный белок может взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления (R. Bataille, V. Klein, 1992).

Доказано, что С-реактивный белок синтезируется и накапливается в области шероховатого эндоплазматического ретикулула гепатоцитов, далее проходит через комплекс Гольджи и через пространство Диссе секретировается в кровь (M. Korppi, L. Kroger, 1993). В литературе существуют данные о том, что центральную роль в запуске синтеза С-реактивного белка играет ИЛ-1, в меньшей степени – ИЛ-6. По мнению ряда авторов, синтез СРБ происходит в печени, главным образом под воздействием ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и фактор TNF- α , участвуют в синтезе этого белка опосредованно (С. Gabay, I. Kushner, 2000). Уровень С-

реактивного белка быстро и многократно увеличивается при воспалениях различной природы и локализации, паразитарных инфекциях, травмах и опухолях, сопровождающихся воспалением и некрозом тканей (А. Полевщиков, 1997; О. Шевченко, 2003; K. Makamal et al., 2010).

Роль С-реактивного белка как индикатора активности воспалительного процесса продолжает активно изучаться (Carcia-Vazquez et al., 2003; J. Almirall, I. Volibar, 2004). Подчеркивается раннее (первые сутки заболевания) клинически значимое повышение уровня С-реактивного белка в плазме крови больных и пострадавших, отмечается возможность использования теста в качестве способа динамической оценки трансформаций воспалительного ответа (результативность лечения, развитие послеоперационных и иных осложнений и пр.) (R. Hopstaken, J. Muris, 2003).

В начальной стадии инфекционного процесса увеличение концентрации С-реактивного белка происходит достаточно медленно, максимальный уровень данного показателя регистрируется через 24-72 часа от начала развития инфекционного процесса, что позволяет использовать этот маркер для ранней диагностики (О. Шевченко, 2003).

При наличии острого инфекционного процесса данный показатель может увеличиваться более чем в 1000 раз (Victor van deer Meer, 2005). Наиболее высокие уровни С-реактивного белка наблюдаются при бактериальной инфекции и достигают значений у взрослых более 100 мг/л (M. Korpi, L. Kroger, 1993).

Содержание протеина в плазме крови повышается при воспалительных заболеваниях не только бактериальной, но и вирусной этиологии, а также после хирургических вмешательств, при политравме, аутоиммунных и хронических воспалительных процессах, при грибковой инфекции, что снижает специфичность данного показателя (S. Macintyre, D. Samols, P. Dailey, 1994; P. Nyg et al., 1997; W. Roberts et al., 2000). С-реактивный белок является неспецифическим фактором защиты, активно воздействующим на микроорганизмы, подготавливая

их к фагоцитозу, и на клетки, участвующие в ранних реакциях защиты (нейтрофилы, моноциты), а также на лимфоциты – как непосредственно, так и посредством цитокинов (Б. Гельцер, Е. Проселкова, 2005).

По мнению зарубежных авторов, мониторинг уровня данного показателя позволяет оценить течение инфекционного процесса и эффективность проводимой антибактериальной терапии (С. Berger, J. Uehlinger, D. Ghelfi, 1995; А. Franz, М. Kron, 1996; А. Philip, Р. Mills, 2000).

В последние годы появляются убедительные доказательства того, что С-реактивный белок, как один из основных биомаркеров системной воспалительной реакции, в физиологических концентрациях способен оказывать непосредственное проатерогенное действие. Продемонстрировано, что протеин может непосредственно ускорять активацию моноцитов путем стимуляции высвобождения цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и мощного вазоконстриктора эндотелина-1 (W. Roberts et al., 2000; М.А. Пальцев, С.В. Северин, 2003; Г.В. Воложин, 2006).

Большое число исследований посвящено определению возможности использования С-реактивного белка как теста при внебольничной пневмонии. R.P. Smith и В. J. Lipworth (1995) показали, что уровень С-реактивного белка в плазме больных ВП (при первичном обследовании) превышал 50 мг/л у 100% выборки, а 100 мг/л – у 75% пациентов, тогда как гипертермия имела место только у 67%, а лейкоцитоз ($>10 \times 10^9$ /л) – лишь у 62% обследованных (R. Smith, В. Lipworth, 1995). L.O. Hansson et al. (1997) считают, что снижение уровня С-реактивного белка – наиболее ранний и достоверный признак положительной динамики у больного с ВП (O. Hansson et al., 1997). E. Garsia et al. (2003) отметили, что у пациентов с осложненным течением внебольничной пневмонии уровень протеина хорошо коррелировал с обстоятельствами течения заболевания, тогда как скорость оседания эритроцитов возрастала на фоне клинического улучшения и осталась высокой у большинства (79% выборки) к моменту выписки (E. Garsia et al., 2003).

Ряд наблюдений подтверждает тот факт, что С-реактивный белок больше 100 мг/л зачастую определяется при пневмониях. В некоторых исследованиях показано, что среднее значение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии тяжелой степени составляет от 154 до 217 мг/л. С-реактивный белок дает больше информации в дифференциальной диагностике пневмонии от других инфекций нижних дыхательных путей, чем многие клинические симптомы. Уровень протеина больше 50 мг/л более характерен для больных пневмонией, чем для пациентов без пневмонии, если они больны даже более одной недели (V. Nasse, 2006). Было установлено повышение уровня С-реактивного белка при нозокомиальной пневмонии, наиболее высокая концентрация данного показателя определялась у больных тяжелой полилобарной пневмонией; скорость нормализации содержания протеина также зависела от тяжести процесса. Автор утверждает, что количественное исследование С-реактивного белка в сыворотке крови больных нозокомиальной пневмонией может наглядно отражать степень тяжести и объем патологического процесса, служить одним из информативных критериев неблагоприятного исхода заболевания (С.Е. Попович, 2008).

R.P. Smith et al. (1995), исследуя С-реактивный белок как клинический маркер внебольничной пневмонии, получили его значение 136 ± 43 мг/л в первый день госпитализации, с последующим снижением к пятому дню заболевания до нормальных значений при эффективной антибактериальной терапии. При этом отмечено, что на момент госпитализации больные, получавшие предшествующую антибактериальную терапию, имели более низкий уровень протеина (R. Smith, B. Lipworth, 1995). Установлен также рост уровня С-реактивного белка от 112 до 197 мг/л при повышении класса риска по шкале Fine с последующим снижением обоих показателей к 7-му дню заболевания в соответствии с его тяжестью и эффективной терапией (С. Gabay, I. Kushner, 2000).

Для определения тяжести состояния у больных с внебольничной пневмонией актуально определить уровень С-реактивного белка. По-

казано, что наиболее высокие показатели протеина наблюдаются у пациентов с пневмококковой или легионеллезной внебольничной пневмонией тяжелой степени (С.В. Нарышкина, О.П. Коротич, Л.В. Круглякова, 2010).

Наиболее высокие уровни С-реактивного белка отмечаются у пациентов с пневмококковой или легионеллезной пневмонией. Кроме того, более высокие показатели СРБ свидетельствуют о более тяжелом течении внебольничной пневмонии, что, возможно, требует госпитализации пациента и назначения более интенсивной терапии (В.Н. Титов, 2004; Л.С. Страчунский, А.В. Страчунский, 2005). По мнению многих авторов, в диагностике пневмонии С-реактивный белок имеет более высокую диагностическую ценность, чем другие клинические симптомы и признаки (С. Berger, J. Uehlinger, D. Uehlinger, 1995; A. Franz, M. Kron, 1999; K. Makamal et al., 2010). Уровень протеина меньше 20 мг/л может помочь в дифференциальной диагностике пациентов с пневмонией от других инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (R. Hopstaken, J. Muris, J. Knottnerus, 2003). В диагностике пневмонии бактериальной от вирусной этиологии С-реактивный белок может быть использован с большой пользой, хотя разделительные значения отслеживаются не так четко. Уровень протеина в 40 мг/л может быть применен для идентификации бактериальной инфекции от вирусной (V. Hasse, 2006).

Европейский консенсус (2005) рекомендует определять уровень С-реактивного белка всем госпитализированным больным, поскольку, наряду с IL-6 и пролактином, это независимый прогностический фактор течения заболевания.

По мнению других авторов, С-реактивный белок без рентгенографического исследования органов грудной клетки не является достаточно чувствительным и специфичным критерием в диагностике инфекции нижних дыхательных путей бактериальной этиологии, поскольку он недостаточно специфичен для дифференциации бактериальной этиологии заболевания от вирусной, что имеет немаловажное значение в раннем назначении антибиотиков (A. Philip, P. Mills, 2000;

Е. Garsia et al., 2003; А.В. Веселов, 2005; К. Makamal et al., 2010). Многофункциональная роль С-реактивного белка в воспалительном ответе определяет приоритеты его исследований как маркера тяжести и прогноза при пневмонии.

1.3. Исследование цитокинов при воспалительном процессе

Среди маркеров воспаления, активно изучаемых в последние годы, привлекают внимание цитокины. Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые практически всеми ядродержащими клетками организма. К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ. Все они имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считаются плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети (К. Becker et al., 2001; С.А. Недоспатов, 2003; Б.И. Гельцер, Е.В. Проселкова, 2005).

Высокие уровни провоспалительных цитокинов приводят к развитию системной воспалительной реакции. Цитокины регулируют местные защитные реакции в тканях, которые развиваются путем формирования типичной воспалительной реакции в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов – IL-1, TNF- α , IL-6, хемокинов (А.С. Симбирцева, 2004; Д.Н. Проценко, 2008; А.Ф. Московчук, В.А. Болотникова, 2009; И.В. Тарасова, 2011).

Провоспалительные цитокины синтезируются в очаге воспаления макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов; ответ на повреждение тканей и повышение их уровня в крови наблюдается до клинических проявлений, а также повышения других маркеров воспаления (И.В. Тарасова, 2011; М. Harris, А. Costarino, J. Sullivan, 2001).

Многие авторы отмечают, что высокий уровень цитокинов, прежде всего провоспалительных, – отражение активности и тяжести патологического процесса, они регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответа (А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин, 2001; А.Ф. Московчук, В.А. Болотникова, 2009; А.В. Костюшко, Е.В. Маркелова, 2010). По мнению некоторых зарубежных авторов, острая воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов и секреции провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α , IL-6 и IL-1 (P.C. Heirich et al., 1990; E. Jurges, D. Henderson, 1996). Каждый из этих цитокинов действует на гипоталамус, индуцируя лихорадку. В течение 12-24 часов острофазного воспалительного ответа отмечают увеличение провоспалительных цитокинов, которые индуцируют продукцию гепатоцитами острофазовых протеинов – таких как С-реактивный белок. Кроме того, TNF- α действует на васкулярные эндотелиальные клетки и макрофаги, индуцируя секрецию ими колониестимулирующих факторов, которые в свою очередь стимулируют гемопоэз, приводящий к временному увеличению пула лейкоцитов крови, мобилизуемых на борьбу с инфекцией (С.А. Недоспасов, 2003). От уровня IL-6 и С-реактивного белка зависит и показатель скорости оседания эритроцитов (Б.И. Гельцер, Е.В. Проселкова, 2005). TNF- α , продуцируемый в основном моноцитами/макрофагами, запускает иммунный ответ, опосредуя преимущественно клеточные реакции (А.И. Воложин, Г.В. Порядкин, 2006).

По мнению А.В. Рыдловской (2005), TNF- α играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа, так как инициирует синтез IL-6 и IL-1, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев, 2007). Повышенная продукция TNF- α может быть причиной осложнений воспалительных процессов и септического шока (С.А. Недоспасов, 2003). Поскольку TNF- α ответственен за пуск и формирование воспалительной реакции, его называют «цитокин ранней реакции» (Д.Н. Процен-

ко, 2008). Доказано также, что TNF- α совместно с бактериальными эндотоксинами являются главными стимуляторами выработки ПКТ (В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, 2002; А.С. Симбирцева, 2004). В работах R.S. Vone et al. (1997) показано, что концентрации TNF- α и IL-6 у больных сепсисом тесно коррелируют с выраженностью системного воспаления и имеют на определенных стадиях болезни прогностическое значение (R.S. Vone et al., 1997).

При воспалении активно секретируется и цитокин IL-6 (S.J Deventer et al., 1990; P.C. Heinrich et al., 1990). IL-6 начинает подавлять секрецию TNF- α и IL-1, активировать печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса (D.S. Hesse et al., 1998). В этом смысле IL-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Он вырабатывается не только клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами и клетками микроглии), но также многими клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе – остеобластами, клетками стромы костного мозга, кератиноцитами, синовиальными клетками, хондроцитами, эпителиоцитами тонкой кишки, клетками Лейдига в яичках, фолликулярно-звездчатыми клетками гипофиза, клетками стромы эндометрия, клетками трофобласта и гладкими мышечными клетками кровеносных сосудов (T. Bellido et al., 2006).

IL-6 – один из главных медиаторов таких клинических и лабораторных проявлений повреждения тканей как лихорадка, кахексия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение в крови уровня белков острой фазы воспаления и снижение уровня альбумина. Цитокин стимулирует развитие плазмоцитоза и гипергаммаглобулинемии, а также активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (А.С. Симбирцева, 2004).

IL-6 является кофактором пролиферации В-лимфоцитов и самостоятельным дифференцировочным фактором, стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов, а также объединяет функции

про- и противовоспалительного агента. IL-6 сочетает провоспалительные, острофазные свойства IL-1 и TNF- α и противовоспалительное действие IL-4 за счет обеспечения синтеза антител и эффективной элиминации возбудителя (А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин, 2001; T. Bellido et al., 2006).

IL-6 является также основным активатором синтеза гепатоцитов белков острой фазы воспаления, В- и Т-лимфоцитов и участвует в индукции их пролиферации. Этот цитокин может подавлять выработку IL-1, TNF- α макрофагами, тем самым способствуя завершению воспалительного процесса. Альтернативные эффекты IL-6 в отношении воспалительной реакции реализуются на разных этапах и определяются наличием в очаге воспаления соответствующих клеточных мишеней и их чувствительностью к IL-6 (Б.И. Гельцер, Л.В. Куколь, 2003; А.И. Воложин, Г.В. Порядкин, 2006; C. Cheisa et al., 2003).

В исследованиях зарубежных ученых показано, что повышение уровня IL-6 в крови у больных внебольничной пневмонией – диагностический маркер развития инфекционных осложнений, чувствительность составляет около 87-100% (D.S. Hesse et al., 1998; S. Mehr, L. Doyle, 2007). В работе Е.В. Маркеловой доказано, что увеличение уровня IL-6 служит прогностическим признаком неблагоприятного течения нозокомиальной пневмонии и коррелирует с объемом поражения легочной ткани. По мнению автора, определение уровня цитокинов имеет диагностическое значение, так как концентрация их в крови адекватно отражает тяжесть воспалительного процесса (Е.В. Маркелова, 2000). Аналогичные данные приведены в работе M. Harris et al., в ней отмечено, что концентрации IL-6 и TNF- α тесно коррелируют с выраженностью системного воспаления и цитокины на определенных стадиях болезни имеют прогностическое значение (M. Harris, A. Costarino, J. Sullivan, 2001). Многие исследования свидетельствуют, что по уровню TNF- α и IL-6 можно косвенно судить об активности воспалительного процесса в целом (Е.В. Маркелова, 2000; А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин, 2001; Б.И. Гельцер, Л.В. Куколь, 2003; C. Cheisa et al., 2003; S. Mehr, L. Doyle, 2007).

1.4. Сравнительная характеристика биомаркеров воспаления при внебольничной пневмонии

Определение количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, тромбоцитов крови, а также измерение температуры тела, пульса, частоты дыхания, сердечных сокращений – простые и безопасные методы диагностики и мониторинга течения воспалительного процесса. Эти показатели, безусловно, важны как базисные, но их диагностическая значимость при интенсивном воспалительном процессе невысока, поскольку они относительно неспецифичны (С.В. Яковлев, В.Г. Алексеев, 2002). При бактериальных инфекциях более высокая чувствительность характерна для увеличения общего количества лейкоцитов, в том числе отношения незрелых форм к общему количеству, тогда как более высокая специфичность отмечается для лейкопении и нейтропении (К. Becker, К. Monaghan, О. Silva, 1999; В. Bistran, 1999).

С-реактивный белок, как один из протеинов острой фазы, считается классическим маркером воспаления и является высокочувствительным его показателем, но из-за высокой неспецифичности он не может использоваться для дифференциации бактериального воспаления от других видов воспалительного процесса (М. Meisner, Т. Palmaers, 2000). При незначительных септических состояниях этот показатель может быть повышен до максимального в течение нескольких дней или свыше одной недели, после пика септического процесса или снижения активности системного воспаления при снижении тяжести клинического течения (О. Mimoz, et al., 1998).

Концентрация С-реактивного белка может незначительно повышаться и при небактериальной инфекции: при воспалении вирусной этиологии, после хирургических вмешательств, политравме, аутоиммунных и хронических воспалительных процессах (О.П. Шевченко, 2003; К.И. Makamal et al., 2010). Увеличение концентрации протеина в начальной стадии инфекционного процесса происходит достаточно медленно, максимальный уровень данного показателя регистрируется через 48-72 часа от начала развития инфекционного

процесса, что не позволяет использовать этот маркер для ранней диагностики (W.A. Roberts et al., 2000).

По сравнению с С-реактивным белком концентрация прокальцитонина в плазме крови значительно повышается только в случае выраженного системного воспаления (A. Aouifi, V. Piriou, 2009). Уровень прокальцитонина в плазме крови нормализуется после устранения воспалительного очага быстрее, чем С-реактивный белок. Операционная травма, незначительная бактериальная или даже тяжелая инфекция небактериальной этиологии не сопровождаются повышением прокальцитонина в крови (M. Oberhoffer et al., 1999).

В работе M. Oberhoffer et al. 1999 установлено, что прокальцитонин лучше отражает тяжесть воспалительного процесса, а содержание TNF- α и IL-6 иногда может снижаться, даже несмотря на ухудшение состояния больных, при этом уровень прогормона может оставаться повышенным. Уровень цитокинов при инфекции повышается в разных биологических средах (плевральной, бронхоальвеолярной, цереброспинальной, асцитической жидкостях), часто превышая их уровень в крови.

Повышение уровня прокальцитонина происходит в основном во внутрисосудистом пространстве, а в других жидкостях тела он не определяется или находится в минимальных количествах (F.M. Brunkhorst, K. Wegscheider, Z.E. Forgycky, 2000). Концентрации TNF- α и IL-6 в течение дня могут изменяться, часто снижаясь. Могут регистрироваться и низкие концентрации цитокинов, несмотря на активный воспалительный процесс. Поэтому некоторые авторы утверждают, что определение цитокинов в плазме крови не всегда свидетельствует об усугублении инфекционного процесса (П.Г. Назаров, 2011; H. Gramm, P. Dollinger, W. Beier, 1995).

Повышение уровня цитокинов происходит еще до клинических проявлений воспалительного процесса, а также до изменения «традиционных» лабораторных показателей. Однако поскольку период полужизни цитокинов достаточно короткий, диагностическая чувствительность значительно снижается через 24-48 часов от начала воспа-

ления, причем высока вероятность ложноотрицательного результата. Также снижается диагностическая чувствительность после начала антибактериальной терапии, составляя через 24 часа – 67%, а через 48 часов – 58% (F.M. Brunkhost, J. Wagner, 1996). Поэтому, по мнению E. Volante et al. (2004), необходимо использовать определение цитокинов в комбинации с другими маркерами воспаления – такими как С-реактивный белок.

В работах многих зарубежных авторов показано, что целесообразно одновременное определение уровня как IL-6, так и IL-8 в сыворотке крови в комбинации с С-реактивным белком в первые 48 часов вероятного развития воспалительного процесса. Диагностическая чувствительность определения комбинации двух показателей превышает таковую для каждого в отдельности (S.J. Deventer et al., 1990; H. Doellner, P. Haereid, 1998; M. Hedlung, L. Hansson, 2000; M. Ip, T. Rainer, N. Lee, 2007).

Однако результаты исследований в этом плане также весьма противоречивы. Одни авторы утверждают, что чувствительность и специфичность прокальцитонина указывает на то, что он является лучшим маркером тяжелой бактериальной инфекции, с показателем диагностической чувствительности и специфичности в пределах от 87% до 100%, по сравнению с белками острой фазы воспаления, включая С-реактивный белок (H. Gramm, P. Dollinger, W. Beier, 1995; C. Ceisia et al., 1998; C. Cheval et al., 2000). Аналогичные данные представлены в работе N. Jogam et al. (2006), где получены высокие цифры чувствительности и специфичности прокальцитонина – 87,5% и 98,7% соответственно – у новорожденных с ранним проявлением инфекции, тогда как показатели чувствительности для С-реактивного белка составляли 50%.

Другие авторы считают, что такие маркеры как IL-6, IL-8 и С-реактивного белка не уступают по диагностической значимости прокальцитонину. В исследовании С.Е. Поповича (2008) установлено, что по клинико-диагностической значимости прокальцитонин и С-реактивный белок практически равны, однако, учитывая более высо-

кую стоимость реактивов для определения прокальцитонина, экономически более целесообразно использовать в диагностическом процессе С-реактивный белок.

В последние годы с целью дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии от других инфекций нижних дыхательных путей и определения тяжести состояния у госпитализированных пациентов все чаще обращаются к исследованию сывороточного уровня С-реактивного белка и прокальцитонина (R. Menender, R. Martinez, S. Reyes, 2009). По результатам исследования, проведенного в Италии в 2005 г., четыре неспецифических маркера воспаления – прокальцитонин, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и количество лейкоцитов – в комбинации могут помочь в дифференциальной диагностике бактериальной этиологии пневмонии от вирусной у детей младшего возраста.

Бактериальная этиология, по данным этого исследования, высоко вероятна, если все или большинство из указанных показателей повышено, однако и низкие уровни данных параметров не исключают внебольничную пневмонию бактериальной этиологии.

В ходе исследования определялись уровни прокальцитонина, С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов и лейкоцитов, проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки у детей с внебольничной пневмонией при поступлении. Был обследован 101 ребенок с пневмонией, подтвержденной рентгенологически.

Зафиксировано: когда уровень С-реактивного белка >100 мг/л, количество лейкоцитов $> 15 \times 10^9$ /л, уровень прокальцитонина >10 нг/мл и скорость оседания эритроцитов >65 мм/ч, отношение вероятности получения положительного результата в дифференциальной диагностике между пневмококковой и вирусной этиологией составляет 2,7 или выше, 3,9 – между атипичной и вирусной внебольничной пневмонией. Если уровень одного из показателей превышает определенные значения (например, С-реактивный белок >200 мг/л, лейкоциты $>22 \times 10^9$ /л, прокальцитонин >18 нг/мл или скорость оседания

эритроцитов >90 мм/ч), отношение вероятности получения положительного результата составляет 3,4 и выше.

Авторы отмечают, что ни один из четырех маркеров воспаления и ни одна возможная комбинация указанных показателей не позволяет провести дифференциальную диагностику пневмококковой внебольничной пневмонии и пневмонии, вызванной атипичными возбудителями. В ходе исследования не было выявлено рентгенологических особенностей при пневмонии различной этиологии. Возраст пациентов был значимым прогностическим фактором вирусной этиологии заболевания: так, 86% вирусных пневмоний было диагностировано у детей в возрасте до 5 лет. Таким образом, данным исследованием установлено, что С-реактивный белок, прокальцитонин, количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов по отдельности имеют ограниченное значение для дифференциальной диагностики бактериальной пневмонии от вирусной у детей. В то же время комбинация указанных параметров является высокочувствительной и специфичной, позволяющей рекомендовать ее для использования в клинической практике.

Однако в литературе до настоящего времени этот вопрос остается не до конца освещенным. Имеются лишь единичные работы, посвященные определению значения прокальцитонина в сравнении с другими маркерами воспаления у больных с внебольничной пневмонией. Практически отсутствует сравнительная характеристика диагностической значимости уровней прокальцитонина, IL-6, TNF- α и С-реактивного белка в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией, крайне мало информации о возможности использования комплекса данных показателей для оценки степени активности пневмонии, прогнозирования ее течения и исхода.

ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

2.1. Использование прогностических алгоритмов при внебольничной пневмонии

В последние годы обращает на себя внимание тот факт, что повсеместно растет число больных с осложненным течением внебольничной пневмонии (Ю.С. Ландышев, А.В. Леншин, 2003; Н.С. Антонов, 2006; Э.В. Лучанинов, В.П. Колосов, Б.И. Гельцер, 2007; А.Г. Чучалин и др., 2007; Т.С. Агеева и др., 2011). В настоящее время выделен ряд определенных критериев внебольничной пневмонии, однако зачастую возникают определенные сложности с диагностикой этого заболевания и оценкой степени его тяжести у детей, у пациентов старших возрастных групп, лиц с сердечно-сосудистой патологией, а также у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями (W.A. Агеева et al., 1991; E.M. Mortensen et al., 2002; J.P. Mortensen, K.H. Krause, 2004; W.S. Lim, 2007; M.S. Niederman, 2007).

Одной из главных причин тяжелого и осложненного течения внебольничной пневмонии является недооценка тяжести состояния больного на догоспитальном этапе и при поступлении в стационар (М.Н. Лебедева, О.В. Гаврилов, 2005). В связи с этим актуальность проблемы количественной оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией возрастает. В течение последних лет в медицинской литературе активно обсуждается вопрос о необходимости объективной оценки тяжести состояния и прогноза у таких больных (В.Е., Новиков 2010; А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, 2010; А.И. Синопальников, 2011). Всеми авторами признается, что объективная оценка тяжести состояния больного с пневмонией – необходимый инструмент для принятия решения о тактике ведения больного, оптимальном месте проведения терапии (специализированное отделение, отделение интенсивной терапии и др.). При внебольничной пневмонии крайне важно оценить тяжесть состояния больных на ранних сроках госпитализации с целью выделения пациентов, тре-

бующих проведения неотложной интенсивной терапии (S. Ewig, D. Schafer, 2000; M.J. Fine, 2008).

Алгоритмы для прогноза при внебольничной пневмонии широко применяются в современной медицине. На основе оценки некоторых клинических и физиологических показателей можно предсказать риск летального исхода при тяжелой пневмонии. В исследовании В. Farr et al. (1991) было показано, что у больных с внебольничной пневмонией, имеющих два из трех признаков – мочевины крови > 20 мг/дл, частота дыхания > 30 в минуту и диастолическое АД < 60 мм рт. ст. – риск смертельного исхода повышается в 21 раз по сравнению с больными без таких признаков.

S. Ewig et al. (2000) также предложили довольно простой прогностический алгоритм для выявления больных, имеющих повышенный риск летальности: наличие двух из трех показателей (пульс > 90 /мин., систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст. и ЛДГ > 260 Ед/л) повышают риск смерти в 6 раз по сравнению с больными без данных признаков.

В перспективном исследовании J. Almirall et al. (2004), посвященном изучению факторов прогноза у больных с тяжелой пневмонией (46% из которых имели внебольничную пневмонию), при помощи мультифакторного анализа были выявлены параметры, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом. Наиболее актуальным при первичной оценке больного с пневмонией является вопрос, где больной должен получать терапию. Необходимо отметить также, что оптимальная стратегия лечения больных с внебольничной пневмонией требует, в частности, мониторингования величины риска, так как запоздалая госпитализация по медицинским показаниям значительно увеличивает возможность развития неблагоприятного исхода (M.S. Niederman et al., 1998).

Объективная оценка тяжести состояния больного – необходимый инструмент для принятия решения о тактике ведения больного, решения вопросов о его транспортировке, об оптимальном месте терапии для сравнения исходов у больных в зависимости от методов терапии, качества оказания помощи. Несколько исследований показа-

ли, что на основе оценки некоторых клинических и физиологических показателей можно предсказать риск летального исхода при внебольничной пневмонии. Наиболее часто используемыми системами балльных оценок тяжести больных в отделении интенсивной терапии, безусловно, являются шкалы APACHE, Fine и CURB-65, основанные на оценке функциональных нарушений и предназначенные для предсказания прогноза и риска летального исхода (А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, 2010; M.J. Fine, 2003).

Применение шкал тяжести пневмоний и рекомендаций респираторных сообществ позволяет значительно уменьшить расходы на лечение и частоту неудач терапии. Одной из наиболее распространенных шкал для оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии является шкала Fine, предложенная в 1997 г. M. Fine. Работа над данной шкалой была начата еще в 1990 г. Авторы провели анализ 14199 больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар. На его основании был сформирован алгоритм, позволяющий предсказать летальность больных в течение последующих 30 дней. Валидизация шкалы была проведена на основании анализа данных исходов более 50000 больных пневмонией. Используя этот алгоритм, можно провести классификацию больных в соответствии с имеющимися факторами риска. Чем больше баллов имеет больной, тем более вероятен плохой прогноз заболевания (M.J. Fine, 2003).

Во многих научных работах отмечается высокая клиническая значимость оценки тяжести внебольничной пневмонии с последующей стратификацией пациентов в группы риска наступления смертельного исхода (M.J. Fine et al., 1997; W.S. Lim et al., 2003; S. Ewig et al., 2004). В этой связи существующие к настоящему времени прогностические шкалы оценки риска больных с внебольничной пневмонией призваны минимизировать риск развития неблагоприятных исходов и уменьшить расходы за счет оптимизации стратегии лечения путем предварительной стратификации в группы риска с исходно предписанным ограничением интенсивности планируемого вмешательства. Чаще всего для этих целей используются шкалы оценки тяжести

внебольничной пневмонии Fine, с расчетом индекса PSI (Pneumonia Severity Index) и CURB-65 (Confusion, elevated blood Urea nitrogen, elevated Respiratory rate, low systolic or diastolic Blood pressure, and age > 65 years), рекомендованные в США и Великобритании соответственно (M.J. Fine et al., 1997; W.S. Lim et al., 2003). Каждая из рекомендованных шкал оценки является алгоритмом для определения больных в группы риска, их применение – дополнение к клиническим, лабораторным и инструментальным данным. Однако эти шкалы имеют свои преимущества и недостатки.

Так, шкала Fine предпочтительнее при проведении процедуры идентификации пациентов с внебольничной пневмонией низкого риска, но при этом она имеет ограниченные возможности в оценке тяжести заболевания в когорте пациентов молодого возраста, а также лиц с коморбидными состояниями (D.C. Angus et al., 2002; S. Ewig et al., 2004).

Шкала CURB-65 является наиболее простым алгоритмом для идентификации больных с высоким риском наступления смертельного исхода вследствие внебольничной пневмонии, однако в ней отмечена недооценка вклада в величину суммарного риска коморбидных состояний, имеющих особенно серьезное влияние на прогноз в когорте пациентов старших возрастных групп (W.S. Lim et al., 2003). Так, в США среди 623718 пациентов с внебольничной пневмонией, леченных по системе Medicare, смертность составила 10,6%, однако наличие сопутствующих заболеваний, пожилой и старческий возраст способствовали повышению этой величины вдвое (V. Kaplan et al., 2002).

Таким образом, прогнозные шкалы Fine и CURB-65 не способны корректно оценить риск смертельного исхода во всех когортах больных с внебольничной пневмонией, поскольку разработаны для идентификации пациентов с низким и высоким риском, при исключении влияния на клинические исходы нереспираторных факторов – таких как коморбидные состояния.

Наиболее детально к этому вопросу подошли разработчики шкалы APACHE II (шкала острых и хронических расстройств, Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation), которая является упрощенным вариантом системы APACHE, опубликованной W.A. Knaus et al. в 1981 г. Шкала APACHE II основана на анализе показателей 5815 больных отделения интенсивной терапии (W.A. Knaus et al., 1995). Данный алгоритм включает: оценку физиологических показателей (12 физиологических переменных), оценку возраста и оценку состояния хронического здоровья пациента. Шкала составляется к концу первых суток госпитализации, во внимание принимаются худшие во время наблюдения показатели физиологических параметров. Балльная оценка состояния (теоретическое число баллов от 0 до 91) и риск госпитальной летальности рассчитываются к концу первых суток пребывания больного в отделении.

Данная балльная система может быть с успехом использована в некоторых клинических ситуациях и у больных с заболеваниями легких. A.H. Froom et al. (1998) показали, что у больных с респиратор-ассоциированными пневмониями ежедневное нарастание числа баллов по шкале APACHE II, наряду с повышением концентрации медиаторов воспаления, является предиктором клинической тяжести инфекций и прогноза. По данным Almirall et al. (2004), оценка по шкале APACHE II оказалась также и независимым фактором летального исхода у больных с тяжелыми внебольничными и нозокомиальными пневмониями.

Подобные алгоритмы оценки прогноза полезны в выборе места лечения больных внебольничной пневмонией, но они не должны подменять строго индивидуализированной оценки пациента в каждом конкретном случае заболевания. В рекомендациях Европейского респираторного общества по ведению больных с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей (Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections, 2005) подчеркивается, что «...вопрос о госпитализации больного ВП остается клиническим решением». В то же время европейские эксперты указывают, что определенную помощь в выборе места лечения может оказать использование индексов прогноза / оценки степени тяжести – Fine или CURB-65.

При отнесении пациента к IV или V классу риска (Fine) и/или наличии двух из критериев CURB-65 госпитализация должна быть безотлагательной. При этом помимо медицинского аспекта (степень тяжести пневмонии, наличие и осложнений и др.), предлагается учитывать и известные социальные факторы (выполнение врачебных предписаний и возможность ухода за пациентом в домашних условиях).

В 2006 г. рядом авторов было проведено сопоставление чувствительности шкал Fine и CURB-65 у пациентов с внебольничной пневмонией, требующих амбулаторного и госпитального лечения. Данное исследование показало, что шкала CURB-65 позволяет достаточно четко оценивать вероятность наступления тридцатидневного летального исхода, а также необходимость проведения механической вентиляции легких и потребность в госпитализации. Отмечено, что продолжительность достижения периода клинической стабилизации заболевания, необходимость пролонгации госпитализации и парентерального введения антибиотиков достоверно коррелируют с критериями шкалы CURB-65 (A. Capelastegui et al., 2006).

По мнению исследователей, шкала Fine также может использоваться в прогнозировании летального исхода с высоким уровнем достоверности, а критерии, применяемые в шкале CURB-65, имеют ограниченную прогнозирующую ценность и недостаточно емки для прогноза летальности у больных с внебольничной пневмонией (S. Ewig et al., 2004; A. Capelastegui et al., 2006).

Имеется ряд научных исследований, в которых производилось сопоставление прогнозирующей ценности критериев шкал Fine и CURB-65. Так, было установлено, что преимуществами шкалы CURB-65 перед Fine является относительная простота подсчета величины риска (V. Kaplan et al., 2002). Шкала Fine в отличие от CURB-65 имеет тесную зависимость от возраста пациента и наличия коморбидных состояний, но при этом не является реальной мерой тяжести внебольничной пневмонии. У пациентов молодого возраста с внебольничной пневмонией тяжелой степени возможны низкие значения шкалы Fine. В некоторых эпидемиологических исследованиях уста-

новлено, что у 27-37% пациентов, госпитализированных по неотложным показаниям в отделения реанимации, был I–III класс по критериям шкалы Fine (D.C. Angus et al., 2002; S. Ewig et al., 2004). Эти данные свидетельствуют, что шкала Fine может достаточно хорошо прогнозировать риск наступления смертельного исхода, но при этом имеет ограниченную прогностическую ценность для определения риска госпитализации и потребности в лечении в реанимационном отделении.

Аналогичные данные представлены в исследовании D. Aujesky и соавт. (2005). Отмечено, что критерии шкалы Fine по сравнению с таковыми шкалы CURB-65 обладают большей прогнозирующей ценностью в отношении наступления смертельного исхода у пациентов с внебольничной пневмонией низкого риска. Так, у 68% из 3181 госпитализированного больного с внебольничной пневмонией был I–III класс по Fine (низкий риск) и показатель смертности 1,4%, тогда как 61% пациентов были идентифицированы как больные низкого риска по критериям CURB-65 с уровнем смертности 1,7%. Таким образом, у пациентов с внебольничной пневмонией критерии Fine позволяют избежать переоценки существующего риска наступления смертельного исхода.

В литературе представлены многочисленные исследования, свидетельствующие о преимуществе применения шкалы CURB-65 относительно шкалы Fine, основывающихся на способности верификации именно больных с внебольничной пневмонией высокого риска (M.S. Niederman et al., 1998; D.C. Angus et al., 2002; W.S. Lim et al., 2003; S. Ewig et al., 2004), в том числе в когортах лиц с первичным (C. Feldman et al., 2005) и вторичным (P.F. Laterre et al., 2005) иммунодефицитом.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества по ведению больных с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей (Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections, 2005), к тяжелой внебольничной пневмонии относят случаи заболевания, сопровождающиеся острой дыхательной

недостаточностью (частота дыхания > 30 /мин., соотношение $PaO_2/FiO_2 < 250$), тяжелым сепсисом или септическим шоком (артериальная гипотензия – снижение систолического артериального давления менее 90 мм рт.ст., диастолического артериального давления менее 60 мм рт.ст., полиорганная недостаточность, нарушения сознания), рентгенологическими признаками быстрого прогрессирования пневмической инфильтрации (локализация инфильтрации более чем в одной доле, прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, двустороннее поражение легких).

Последнее десятилетие отмечено активной разработкой и внедрением в клиническую практику согласительных национальных рекомендаций, регламентирующих ведение взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. В США руководства по лечению внебольничных пневмоний выходили в 1993, 2000 (IDSA) и 2001 (ATS) гг., руководство по лечению нозокомиальной пневмонии – в 1995 и 2005 гг.; в Канаде – в 1992 и 2000 гг.; в Великобритании – в 1993 и 2001 гг.; в Японии – в 2000 и 2005 гг.; в России – в 1999 и 2003 гг.. Целью таких программных документов является оптимизация клинического исхода заболевания, уменьшение врачебных ошибок и стандартизация медицинской помощи. Имеется опыт создания международных руководств, – например, созданные Европейским пульмонологическим обществом *Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections* (1998), *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections* (2005). Основным принципом этих документов служило представление о том, что «для лечащих врачей будет полезной разработка логического подхода к лечению с использованием всех имеющихся данных». В них предложены конкретные критерии госпитализации, выбора рациональной антибиотикотерапии и контроля эффективности лечения.

По рекомендациям Европейского респираторного общества (*Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*, 2005) выделяют три клинические группы (с учетом индивидуального риска смерти):

1) пациенты низкого риска, которые могут лечиться амбулаторно (легкая степень пневмонии);

2) пациенты с повышенным риском, нуждающиеся в госпитализации (пневмония средней степени тяжести);

3) пациенты с тяжелой пневмонией и высоким риском смерти, которых необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии.

В подавляющем большинстве случаев, особенно при своевременно начатом адекватном лечении пневмонии, исход заболевания – выздоровление и разрешение воспалительной инфильтрации. Развитие терминального состояния при пневмонии, как правило, обусловлено присоединением тяжелых осложнений. Парадокс состоит в том, что, несмотря на значительные успехи в этиологической диагностике, внедрение новых высокоэффективных антибиотиков в лечение пневмонии, остается высоким процент летальных исходов с тенденцией к росту (М.Н. Лебедева, О.В. Гаврилов, 2005; В.Е. Новиков, 2010; А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, 2010).

Одним из перспективных направлений развития клинической пульмонологии, обеспечивающих высокий уровень диагностики, является применение математических методов, основанных на оценке информативности клинических и лабораторно-инструментальных показателей (В.М. Клюжев, В.Н. Андашев, 1997; Е.Г. Петрякова, О.В. Щербина, 2003; В.Ф. Ульяничев и др., 2009). Возможности методов многомерной статистики позволяют получать модели заболеваний по их этиологической природе, вариантам течения, характеру иммунного ответа и относительной характеристике степени поражения органа.

Математическое моделирование в клинической пульмонологии обеспечивает объективный подход к оценке состояния больного, позволяя правильно поставить диагноз, определить прогноз, назначить адекватную терапию и проводить контроль над ее эффективностью (В.А. Семенов, В.К. Корнеев, 1994).

В прогнозировании течения и исходов заболеваний ряд авторов считает рациональным и перспективным создание решающих правил

с использованием арсенала наиболее достоверных и информативных признаков, включая факторы риска, клинические и лабораторные показатели, результаты специальных исследований (Б.А. Замотин, В.Г. Артемов, Н.А. Казберюк, 1991; Л.Д. Сидорова, Н.П. Домникова, 1999). Моделирование бронхолегочных заболеваний позволяет эффективнее осуществлять профилактику, проводить дифференциальную диагностику, прогнозировать возникновение осложнений на ранних этапах госпитализации пациента. Дифференцированная оценка информативности различных клинических и лабораторно-инструментальных данных важна не только для проведения дифференциальной диагностики, но и для прогнозирования характера течения заболевания.

Предлагаемая рядом авторов формула клинического и лабораторного индексов тяжести острых и хронических заболеваний (Э.П. Бербенцова, 1993; Г.И. Марчук, Э.П. Бербенцова, 1996) отражает, по их мнению, степень бактериальной агрессии и позволяет количественно уточнить тяжесть состояния больного, оценить эффективность лечения, а при пневмонии – предупредить деструкцию легочной ткани, прогнозировать возможную хронизацию воспалительного процесса. Однако данные индексы не учитывают изменений иммунного статуса и функции внешнего дыхания, а предлагаемая авторами оценка симптомов в баллах представляется весьма субъективной.

В работе В.Н. Молоткова, О.П. Минцера (1984) анализируется эффективность дифференциальной диагностики между тяжелой формой острого бронхита и пневмонией с использованием электронно-вычислительных машин. Авторы приходят к выводу, что наиболее информативным для этого является рентгенологический синдром очагово-инфильтративного затемнения, а клинические и лабораторные показатели имеют меньшее значение. Напротив, А.А. Крылов (1994) отдает предпочтение именно клиническим симптомам. В диагностике острой очаговой пневмонии, по его данным, наиболее информативными оказались нарушение дыхания, характер хрипов в легких, степень нарушения бронхиальной проходимости, выраженность интоксикации организма.

В литературе имеются сведения, что использование информативных признаков, полученных с помощью регрессионного анализа, последовательного анализа Вальда, меры Кульбака, позволяет прогнозировать затяжное течение пневмонии, ее осложнения и исходы, а также максимально дифференцировать терапию, уточнить сроки лечения и последующей реабилитации (В.М. Савченко, 1994; С.Б. Усербаев, Р.И. Семенова, 1994).

Некоторые авторы указывают на целесообразность применения в математическом моделировании бронхолегочных заболеваний традиционных клинико-лабораторных показателей, основанных на учете весовых коэффициентов каждого из используемых симптомов (Д.А. Валимухаметова, Р.Ф. Хамитов, 1998). В работе В.А. Семенова и др. (1994) приводятся выявленные с помощью регрессионного анализа наиболее информативные показатели для прогнозирования исходов пневмонии, выявление факторов риска, дифференцированного назначения антибактериальных препаратов и оценки степени тяжести больных.

Среди показателей крови для прогнозирования исходов острой пневмонии наибольшее значение придается изменениям гемограммы, результатам биохимического исследования и состоянию иммунного статуса (Д.А. Валимухаметова, Р.Ф. Хамитов, 1993).

Существует ряд работ, где математические методы используются для создания решающих правил диагностики пневмонии и определения степени ее тяжести, с последующим принятием решения о необходимости госпитализации больного (J. Messer Et al., 1996). Однако в этих работах не учитываются иммунный статус больного и уровни биомаркеров активности воспалительного процесса, а также возможности комплексного анализа переменных прогностических шкал совместно с биомаркерами воспаления с целью прогноза течения и исхода заболевания. Несмотря на значимое положение прогнозирования в медицинской науке, в частности в пульмонологии, прогностические исследования до сих пор остаются неразвитыми.

2.2. Клинико-диагностические прогностические шкалы

2.2.1. Шкала Fine

Прогностическая шкала Fine, предполагающая анализ 20 переменных, достаточно сложна и потому представляется малопривлекательной как для поликлинического врача, так и для врача приемного отделения стационара. Нами использована шкала Fine, включающая демографические, объективные, лабораторные и рентгенологические данные (табл. 1).

Таблица 1

Балльная система для оценки факторов риска при ВП (M. Fine, 1997)

Характеристика	Балл
<i>Демографические факторы</i>	
Возраст: мужчины	=возраст (лет)
женщины	=возраст – 10
Пребывание в домах ухода	+10
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Опухоли	+30
Заболевания печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярная болезнь	+10
Заболевания почек	+10
<i>Объективные признаки</i>	
Нарушение сознания	+20
Частота дыхания >30/мин	+20
Систолическое АД < 90мм рт.ст.	+20
Температура тела <35°C или >40°C	+15
Пульс >125/мин	+10
<i>Лабораторные и рентгенологические данные</i>	
РН артериальной крови < 7,35	+30
Мочевина крови > 10,7 ммоль/л	+20
Натрий крови < 14ммоль/л	+10
Гематокрит < 30%	+10
Ра кислорода < 60 мм рт.ст.	+10
Плевральный выпот	+10

Таблица 2

Категории риска летальности больных с внебольничной пневмонией в соответствии со шкалой (М. Fine, 1997)

Класс риска	Балл	Летальность, %
I	*	0,1
II	< 70	0,6
III	71-90	0,9-2,8
IV	91-130	8,2-9,3
V	> 130	27,0-29,2

2.2.2. Шкала CURB-65

В шкале CURB-65 предложены более простые алгоритмы, разработанные экспертами Британского торакального общества – так называемый индекс CURB-65 (С – Confusion – нарушение сознания, U – Urea – мочевина > 7 ммоль/л, R – Respiratory rate – частота дыхания > 30/мин., B – Blood pressure – снижение систолического или диастолического артериального давления < 90 мм рт. ст. или < 60 мм рт.ст. соответственно, 65 – возраст старше 65 лет). За наличие каждого из указанных критериев дается один балл. Пациенты, у которых отсутствуют данные критерии (сумма баллов 0) относятся к группе с минимальным риском смертности (1%) и могут лечиться амбулаторно. При сумме баллов 1-2 риск летальности составляет около 8%, и этой категории пациентов рекомендовано лечение в стационаре. У тех же, у кого сумма баллов составит 3-4, риск летальности высокий (около 30%), и им показана неотложная госпитализация (Л.И. Дворецкий, 2002).

2.2.3. Шкала APACHE II

Шкала APACHE II состоит из следующих частей: оценка физиологических показателей (12 физиологических переменных), оценка возраста, оценка состояния хронического здоровья пациента (табл. 3). Шкала APACHE II составляется к концу первых суток госпитализации, во внимание принимаются худшие во время наблюдения показатели физиологических параметров. Балльная оценка состояния (тео-

ретическое число баллов от 0 до 91) и риск госпитальной летальности рассчитываются к концу первых суток пребывания больного в отделении. При сумме баллов 35 и более вероятность летального исхода > 80%; 30-34 – 75%; 25-29 – 50%; 20-24 – 30%; 15-19 – 25%; 10-14 – 12%, 0-9 < 5% (W.A. Knaus, 1995).

Таблица 3

Оценка тяжести внебольничной пневмонии с учетом системы APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation)
(общая сумма баллов = А+Б+В)

А	Б	В	Сумма баллов APACHE II
APS (сумма баллов 12 параметров)	Возраст (до 6 баллов)	Сопутствующие заболевания (до 5 баллов)	

Продолжение табл. 3

Б. Оценка возраста	
Возраст, годы	Балл
< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

В. Сопутствующие заболевания (5 баллов) (при наличии у больного в анамнезе тяжелой недостаточности органов или иммунодефицитного состояния, зарегистрированного до поступления)	Балл
Цирроз печени, подтвержденный биопсией, портальная гипертензия с эпизодами кровотечений или энцефалопатической комой вследствие печеночной недостаточности	1
IV класс заболевания сердца по NY Heart Association (стенокардия напряжения, IV функциональный класс)	1

Хронические реструктивные, обструктивные или сосудистые заболевания легких, приводящие к резкому ограничению физической нагрузки, хроническая гипоксия, гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия, респираторная зависимость	1
Хронический диализ	1
Иммунодефицит: больной получал терапию, которая снижает резистентность к инфекции, иммуносупрессивные препараты, химиотерапию, рентгенотерапию, длительное время или только что получивший высокую дозу стероидов, страдающий заболеванием, которое само по себе нарушает резистентность к инфекции (лейкемия, лимфома, СПИД)	1

Таблица 4

Оценка глубины комы больных по шкале Глазго

Открытие глаз	Балл	Двигательная реакция	Балл	Речь	Балл
Произвольное	4	Выполняет команды	6	Ориентированность полная	5
На обращенную речь	3	Целенаправленная на болевой раздражитель	5	Спутанная	4
На болевой стимул	2	Нецеленаправленная на болевой раздражитель	4	Непонятные слова	3
Отсутствует	1	Тоническое сгибание на болевой раздражитель	3	Нечленораздельные звуки	2
		Тоническое разгибание на болевой раздражитель	2	Отсутствует	1
		Отсутствует	1		

Продолжение табл. 3

А. Экстренная оценка физиологических функций (APS – acute physiology score)

Показатели	Баллы								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Ректальная t° (С)	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Среднее АД, мм рт. ст. (с.АД – д.АД) /3 + д.АД	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Пульс, уд. в мин.	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
ЧД, в мин. (самостоят. или ИВЛ)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Гематокрит, %	>60		50-50,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Креатинин, моль/л	>0,308	0,176-0,299	0,132-0,167		0,053-0,123		<0,053		
Натрий, моль/л	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Калий, моль/л	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
pH артериальной крови	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
PaO_2^* при $Fi O_2^{**} < 50\%$ (мм рт. ст.)					>70	61-70		55-60	<55
$AaDO_2^{***}$ при $Fi O_2^{**} < 50\%$ (мм рт. ст.) $AaDO_2 = (Fi O_2 \times 713) - PaO_2 / 0,8$	>500	350-499	200-349		<200				
Шкала комы Глазго (15 – GCS)	<6	6-9	10-12		13-15				
APS (сумма 1-12)									

Примечание: PaO_2 – парциальное давление O_2 в артериальной крови; $** Fi O_2$ – содержание O_2 во вдыхаемом воздухе. В атмосферном воздухе на равнине $Fi O_2 = 21\%$. При подаче O_2 через носовые катетеры $Fi O_2$ обычно не превышает 50%; $*** AaDO_2$ – альвеолярно-артериальная разница O_2

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ПНЕВМОНИЙ

На современном этапе многими авторами подчеркивается актуальность изучения биомаркеров воспаления в различных разделах пульмонологии, особенно у больных внебольничной пневмонией. Учитывая, что С-реактивный белок способен непосредственно ускорять активацию моноцитов путем стимуляции высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-6, -2 и TNF- α), а увеличение уровня данных цитокинов активизирует опосредованные иммунные реакции, влияющие на течение и исход заболевания, а также стимулирует выработку прокальцитонина при системном воспалении, исследование биомаркеров воспаления у больных внебольничной пневмонией может дать важную информацию о влиянии изменения их уровня на течение и исход заболевания, что позволит разработать различные прогностические модели течения внебольничной пневмонии.

Нами проведено исследование уровня биомаркеров воспаления у 102 пациентов, из которых 80 больных (основная группа) с внебольничной пневмонией различной степени тяжести и 22 – практически здоровые лица (группа сравнения).

Для получения достоверных результатов при обследовании больных с внебольничной пневмонией исключали пациентов с острой коронарной патологией, хронической патологией печени, мочевыделительной системы, эрозивно-язвенными изменениями пищеварительного тракта в стадии обострения, онкологическими заболеваниями любой локализации и получавших антибактериальную терапию по поводу внебольничной пневмонии на амбулаторном этапе.

Диагностика внебольничной пневмонии осуществлялась на основании объективных клинико-рентгенологических и лабораторных данных согласно «Стандартам (протоколам) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население), 1998», а также рекомендациям VI и VII Национальных конгрессов по болезням органов дыхания (Москва, 1996, 1997), в соответствии с методическими рекомендациями по внебольничной пнев-

монии под редакцией академика РАМН, профессора А.Г. Чучалина (2010) и на основе известных классификаций (Л.И. Дворецкий, 1995; А.И. Синопальников, 2009; А.Г. Чучалин, 2010). Степень тяжести заболевания выставлялась на основании Приказа Министерства здравоохранения №300 «Об утверждении стандартов диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких, а также рекомендаций национальных конгрессов по болезням органов дыхания».

В зависимости от тяжести заболевания все больные были разделены на подгруппы:

- 1-я – с легкой степенью внебольничной пневмонии;
- 2-я – со средней степенью тяжести;
- 3-я – с тяжелой степенью.

Группу сравнения составили пациенты без патологии органов дыхания, средний возраст – $43,6 \pm 5,4$ года.

В дальнейшем изложении материала все данные анализировались с позиции распределения больных на указанные подгруппы.

С эпидемиологических позиций за основу была взята классификация, представленная на V Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в Москве (1995), принятая на ученом совете по пульмонологии МЗ и МП РФ в ГНЦ пульмонологии (1996) в качестве отечественного консенсуса по данному заболеванию.

При распределении больных по полу и возрасту учитывалась классификация возрастной периодизации человека, принятая на симпозиуме по возрастной физиологии и морфологии (Москва, 1965).

При изучении анамнеза внимание уделялось длительности наличия симптомов, вредных привычек, хронических обструктивных заболеваний бронхов, врожденных дефектов бронхопульмональной системы, хронической носоглоточной инфекции и заболеваний придаточных пазух носа.

Оценивалось общее состояние больных внебольничной пневмонией. При клиническом обследовании изучали состояние кожных покровов, температуру тела, сердечно-сосудистой (артериальное давление, пульс, наличие сердечной недостаточности) и мочевыделительной систем. При изучении системы органов дыхания внимание уделяли

наличию и выраженности кашля, характеру мокроты, частоте дыхательных движений, наличию боли в грудной клетке, характеру перкуторного звука, дыхания, наличию, локализации и характеру хрипов.

Всем исследуемым пациентам проводились следующие диагностические мероприятия: клинический и биохимический анализы крови, микробиологическое исследование мокроты, количественный иммуноферментный анализ для определения уровня цитокинов в сыворотке крови (IL-6, -2 и TNF- α) с использованием систем компании Bender MedSystem (США), количественный высокочувствительный иммуноферментный метод для определения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови с использованием набора реагентов СРБ-ИФА-БЕСТ компании «ВЕКТОР БЕСТ» (Россия).

Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови осуществляли полуколичественным иммунохроматографическим методом с использованием тест-систем производства компании «Brahms Diagnostica» (Германия) (уровень прокальцитонина в сыворотке крови может быть до 0,5 нг/мл, от 0,5 нг/мл до 2 нг/мл, от 2 нг/мл до 10 нг/мл, более 10 нг/мл). Для точности статистической обработки данных эти показатели были ранжированы по балльной шкале. Мы использовали четырехбалльную градацию: 1 балл – уровень прокальцитонина менее 0,5 нг/мл; 2 балла – от 0,5 до 2 нг/мл; 3 балла – от 2 до 10 нг/мл; 4 балла – более 10 нг/мл. Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью аппарата «Spirosift 3000» (Япония) по общепринятой методике (Н.Н. Канаев, 1973).

Бронхоскопия проводилась с использованием фибробронхоскопа фирмы «Olympus» (Япония). При отборе больных для проведения бронхоскопии за основу были взяты рекомендации Российского респираторного общества (2005).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки включало крупнокадровую флюорографию, рентгенографию легких в двух проекциях, компьютерную томографию. Материалы, представленные в работе, обобщены и обработаны математически с использованием статистических компьютерных программ Microsoft Excel - 2003 и «Диспансеризация» - 2005 (версия 2,5).

Всем больным с момента поступления в стационар проводилась эмпирическая антибактериальная терапия на основе макролидов, фторхинолонов, респираторных фторхинолонов, цефалоспоринов III-IV поколений, бета-лактамовых антибиотиков. Дезинтоксикационная терапия проводилась растворами натрия хлорида, глюкозы, гемодеза. Для улучшения бронхиального дренажа применялись муколитические препараты, содержащие ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид, бромгексина гидрохлорид. В ряде случаев проводилась противовоспалительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. Для коррекции микроциркуляторных нарушений использовались антиагреганты, трансфузия свежезамороженной плазмы, осуществлялась антиоксидантная терапия растворами аскорбиновой кислоты, токоферола.

Из 80 больных 10 (12,5%) были с легкой степенью тяжести ВП (1-я подгруппа), 35 (43,75%) – со средней степенью (2-я подгруппа), 35 (43,75%) – с тяжелой степенью (3-я подгруппа). Группу сравнения составили 22 пациента без патологии органов дыхания, соответствующие основной группе по полу и возрасту ($p > 0,05$). В 1-й подгруппе соотношение мужчин и женщин одинаковое, во 2-й и в 3-й преобладали мужчины в 1,8 и в 2 раза соответственно (рис. 1).

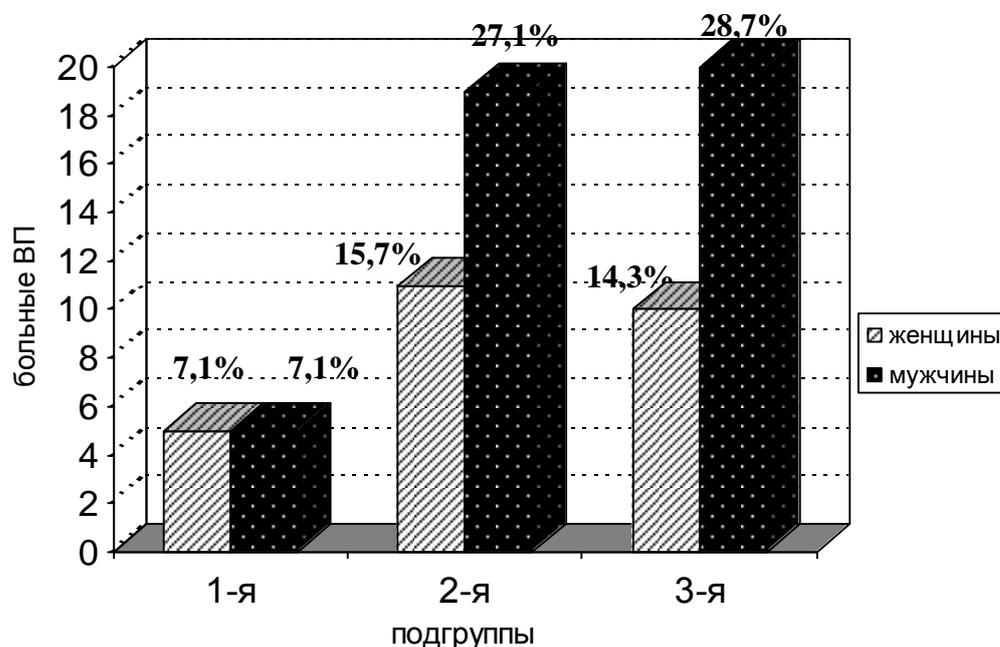


Рис. 1. Распределение больных с ВП по половому признаку (в %).

Основную группу составили пациенты (72,5%) зрелого возраста (табл. 5). Среди обследованных больных чаще встречались лица, занимавшиеся физическим трудом (56,7%), и служащие (43,3%).

Таблица 5

**Распределение больных с внебольничной пневмонией
по полу и возрасту**

Пол	Возраст в годах								Всего	
	юношеский 17-21 юноши, 16-20 девушки		зрелый				пожилой 61-74 муж., 56-74 жен.			
			1 период 22-35 муж., 21-35 жен.		2 период 36-60 муж., 36-55 жен.					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	2	2,5	12	15	28	35	8	10	50	62,5
Женщины	4	5	7	8,75	11	13,75	8	10	30	37,5
Итого	6	7,5	19	23,75	39	48,75	17	21,25	80	100

Средний возраст больных с внебольничной пневмонией составил $45,8 \pm 9,2$ года, группы сравнения – $43,6 \pm 5,4$ года ($p > 0,05$). Различия в возрасте отмечены у больных 1-й ($34,67 \pm 4,25$ года) и 2-й ($50,89 \pm 5,01$ лет; $p < 0,05$), 1-й ($34,67 \pm 4,25$ года) и 3-й ($49,82 \pm 6,21$ лет; $p < 0,05$) подгрупп. Возраст больных 2-й и 3-й подгрупп не отличался ($p > 0,05$).

Частые острые респираторно-вирусные заболевания в анамнезе отмечали 25,9% больных основной группы. Фактором, инициирующим ВП, в 46,2% было переохлаждение. У 37,3% больных внебольничная пневмония развилась на фоне простудных заболеваний.

Сопутствующая патология выявлена у 41 (51,3%) больного, в том числе: в 1-й подгруппе у 6 (60%), во 2-й и 3-й – в 2,6 раза чаще ($p < 0,05$). Преобладали гипертоническая болезнь – 22,9%, ишемическая болезнь сердца – 8,6%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 8,6%, хроническая обструктивная болезнь легких – 4,3% (табл. 6). Гипертоническая болезнь встречалась чаще во 2-й и 3-й подгруппах, ХОБЛ и заболевания верхних дыхательных путей – в 3-й подгруппе, сахарный диабет – во 2-й и 3-й подгруппах. У 14,1% больных было сочетание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, у 4,7% – ишемической болезни сердца и сахарного диабета.

Таблица 6

Частота и структура сопутствующих заболеваний у больных с внебольничной пневмонией

Подгруппа	Нозологическая форма														Всего			
	ХОБЛ		Заболевания верхних дыхательных путей		Гипертоническая болезнь		Ишемическая болезнь сердца		Хронический пиелонефрит		Заболевания желудочно-кишечного тракта		Сахарный диабет		Ожирение			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
1-я (n=10)	-	-	1	10 ($p_1 < 0,05$)	2	20	-	-	1	10	2	20	-	-	6	8,6 ($p_1; p_3 < 0,05$)		
2-я (n=35)	1	2,9 ($p_2 < 0,05$)	1	2,9 ($p_2 < 0,05$)	8	22,9	3	8,8	1	2,9	1	2,9	-	-	15	42,9		
3-я (n=35)	2	5,8	3	8,8	6	17,1	3	8,8	-	-	3	8,8	2	5,8	1	2,9	20	57,1
Итого	3		5		16		6		2		6		2		1		41	

Примечание: p_1 – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p_2 – 2 и 3; p_3 – 1 и 3.

У 75% больных диагностировано одностороннее поражение легких, у 25% – двустороннее (табл. 7). Одностороннее поражение отмечено у всех больных 1-й подгруппы, во 2-й и 3-й – у 77,2% и 65,7% соответственно. При легкой степени заболевания патологический процесс преимущественно (80%) локализовался в правом легком, при внебольничной пневмонии средней степени тяжести – в левом (48,6%), при тяжелой степени – одинаково часто в правом (31,4%) и в левом (34,3%) легких. Двустороннее поражение чаще отмечалось у больных 3-й подгруппы (34,3%; $p < 0,05$). Анализ количества пораженных сегментов указывает на более частое вовлечение в воспалительный процесс двух и более сегментов при тяжелом течении внебольничной пневмонии в сравнении со средней степенью тяжести ($p < 0,01$).

Таблица 7

Локализация патологического процесса у больных с внебольничной пневмонией

Локализация патологического процесса в легких	Подгруппы						Всего	
	1 (n=10)		2 (n=35)		3 (n=35)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%
Одностороннее поражение	10	100	27	77,2	23	65,7	60	75
Правое	8	80 $p_1, p_3 < 0,05$	10	28,6	11	31,4	29	41,4
Левое	2	20	17	48,6	12	34,3	31	44,3
Двустороннее поражение	-	-	8	22,9 $p_2 < 0,05$	12	34,3	20	25
Поражен один сегмент	9	90 $p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,01$	19	54,3	3	8,6	31	38,7
Поражено два и более сегментов	1	10	16	45,7 $p_2 < 0,05$	32	91,4	49	61,3

Примечание: p_1 – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p_2 – 2 и 3; p_3 – 1 и 3.

По литературным данным, современному течению пневмоний нередко свойственно отсутствие четкой взаимосвязи между выраженностью клинико-лабораторных и рентгенологических признаков – в 55% случаев диагноз ставится лишь после рентгенологического обследования, 7-9% внебольничной пневмонии протекают без лихорад-

ки. Наиболее частыми клиническими признаками являются: кашель – сухой малопродуктивный в первые дни болезни и продуктивный в период разгара, кровохарканье (в 33,1%), влажные звучные мелкопузырчатые хрипы, которые прослушиваются более чем у половины больных, торакоалгии, одышка и др. Течение внебольничной пневмонии в большинстве случаев сопровождается остро возникшей яркой клинико-лабораторной картиной воспаления, в 80% случаев поражается одна доля легкого, в 10-15% отмечается абсцедирование и затяжное течение заболевания (М.Ю. Гольдин, А.К. Ушмарова, 1996).

Существующее понятие «золотого стандарта» в диагностике пневмоний включает оценку пяти признаков: лихорадки, кашля, мокроты, лейкоцитоза и рентгенологически выявляемого инфильтрата (А.Г. Чучалин, 2007). Зачастую клиническая картина ВП определяется особенностями возбудителя и состоянием макроорганизма.

Оценка реакции организма проводится по выраженности сочетания бронхолегочных и внелегочных симптомов. К бронхолегочным относят кашель, одышку, боль в грудной клетке, отделение мокроты, притупление перкуторного звука, ослабленное везикулярное, бронхиальное дыхание, крепитацию, шум трения плевры, а к внелегочным – гипотонию, слабость, тахикардию, озноб, миалгию, лихорадку, спутанность сознания, менингизм, изменения показателей периферической крови (И.П. Замотаев, 1989).

Классическое течение и клинические симптомы внебольничной пневмонии на современном этапе встречаются далеко не у всех больных, а изменения дыхания, перкуторного звука, хрипы обладают малой специфичностью (Е. Браунвальд, 1995). В настоящее время выявлены следующие особенности течения пневмоний: преобладание в структуре полисегментарных и долевого пневмоний (51,2%), при очаговых – преимущественная локализация воспалительной инфильтрации в верхней доле (34,8%); острое начало заболевания с повышением температуры до фебрильных цифр у 78% больных, до субфебрильных – у 14,63%, отсутствие температурной реакции – у 7,37% больных.

При тяжелом течении внебольничной пневмонии чаще, чем при легком и среднетяжелом течении заболевания, встречалось двусто

роннее поражение легочной ткани с вовлечением в воспалительный процесс двух и более сегментов.

На стационарное лечение по направлению скорой медицинской помощи поступило 86% больных, участкового терапевта – 9%, самообращение – 5%. Больные предъявляли жалобы на кашель (100%), одышку (93,7), субфебрильную (16,3%) или фебрильную (83,7%) температуру тела, боли в грудной клетке (68,8%). Больные 1-й подгруппы поступали на 2-4-е сутки от начала заболевания, 2-й и 3-й – чаще на 3-6-е сутки. На амбулаторном этапе большинство больных получали жаропонижающие, муколитические препараты.

Кашель отмечался у всех больных, но с увеличением степени тяжести заболевания количество больных с умеренным кашлем уменьшалось с 80% в 1-й подгруппе до 5,7% – в 3-й ($p < 0,05$). Выраженный кашель отмечался у 85,7% больных 3-й подгруппы, что в 4,5 раза чаще по сравнению с 1-й подгруппой и в 1,5 раза – по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). В клиническом течении у больных с внебольничной пневмонией преобладал кашель с мокротой. Характер мокроты был слизистый (17,%) и слизисто-гнойный (45%). Кашель с гнойной мокротой чаще (17,1%) наблюдался у больных 3-й подгруппы, кровянистой (5%) – только при внебольничной пневмонии тяжелой степени.

У больных с внебольничной пневмонией преобладала (62,5%) выраженная одышка, в покое она возникала у 12,5% больных. В 1-й подгруппе у 4 (40%) больных была незначительная одышка, у 5 (50%) она не наблюдалась. Во 2-й и 3-й подгруппах преобладала выраженная одышка у 23 (71,4%; 68,6% соответственно), в покое возникала у 9 (25,7%) больных 3-1 подгруппы.

При проведении количественной оценки степени выраженности одышки по шкале MRC (Medical Research Council) (табл. 8) получены аналогичные результаты. Легкая степень диспноэ была у 4 (40%) больных 1-й подгруппы, средняя – у 23 (85,7%) пациентов 2-й подгруппы ($p < 0,05$), тяжелая у 12 (34,2%) – у больных 3-й подгруппы ($p < 0,05$), очень тяжелая – только у 6 (17,1%) больных с тяжелой степенью ВП.

Таблица 8

Степень выраженности одышки (шкала MRC)

MRC	Подгруппы						Всего	
	1 (n=10)		2 (n=35)		3 (n=35)			
Степень/ тяжесть	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0/Нет	5	50	-	-	-	-	5	7,2
1/Легкая	4	40	8	10,0	1	2,9	13	16,3
		$p_1 < 0,05$						
2/Средняя	1	10	23	85,7	15	42,6	39	48,8
				$p_2 < 0,05$				
3/Тяжелая	-	-	5	14,3	12	34,2	17	21,2
				$p_2 < 0,05$				
4/Очень тяжелая	-	-	-	-	6	17,1	6	7,5

Примечание: p_1 – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p_2 – 2 и 3; p_3 – 1 и 3.

Характер температурной кривой, как один из признаков системной воспалительной реакции организма, у 83,7% больных был фебрильный, субфебрильный отмечался в 6 раз реже (табл. 9). При распределении по группам фебрильная температура преобладала у больных 3-й подгруппы ($p < 0,05$) относительно 1-й.

Появление лихорадки при воспалительном процессе некоторые авторы связывают с повышенным уровнем эндопирогенов (моцитарных – IL-6, IL-1 и лимфокинов – TNF- α , интерферона), увеличивающихся в сыворотке крови под действием эндотоксинов (А.И. Воложин, Г.В. Порядкин, 2006). При анализе болевого синдрома 68,8% отмечали его, а 31,2% – нет. В 1-й подгруппе жалобы на боль в грудной клетке предъявляли 2 больных из 10, во 2-й и 3-й подгруппах количество больных с болевым синдромом увеличивалось ($p < 0,05$).

Количество больных внебольничной пневмонией с притуплением перкуторного звука возрастало с увеличением степени тяжести заболевания от 60% в 1-й до 100% в 3-й ($p < 0,05$) подгруппе (табл. 10). При аускультации органов грудной клетки везикулярное дыхание отмечалось у 3,8% больных основной группы, чаще у пациентов 1-й подгруппы, жесткое – у 12,5%, чаще у больных 2-й подгруппы. У обследуемых больных выслушивалось преимущественно (83,2%)

ослабленное дыхание: в 1-й подгруппе – у 7 (70%), во 2-й – у 28 (80%) и в 3-й – у 32 (91,4%) больных. Достоверные различия между 1-й и 3-й ($p < 0,05$) подгруппами. У больных 2-й и 3-й подгрупп по сравнению с 1-й подгруппой преобладали влажные хрипы. Крепитация отмечалась у больных в 3-й подгруппе в 3 раза чаще, чем во 2-й ($p < 0,05$). Механизм возникновения крепитирующих хрипов заключается в расправлении нижних краев легких, долгое время не участвовавших в акте дыхания, и повышенной влажности стенок альвеол. Крепитирующие хрипы чаще отмечались у больных зрелого и пожилого возраста. Аналогичные данные приводятся другими авторами и объясняются ослаблением активности дыхательных движений при воспалительном процессе в легочной ткани пожилых людей (В.Н. Яковлев, 2002; М.А. Панеева и др., 2010).

У 53,8% больных основной группы систолическое АД в пределах нормы. У 20 больных с сопутствующей гипертонической болезнью артериальное давление было повышено до 140-180 мм рт. ст. У 10 больных артериальное давление понижено: в двух случаях (2-я подгруппа) – это исходная гипотония, в 8 – следствие осложненного течения внебольничной пневмонии. При мониторинге регистрировалось снижение систолического АД до 80-60 мм рт. ст., что можно объяснить тяжестью заболевания. Снижение АД при тяжелом и осложненном течении воспалительного процесса в легких обусловлено выраженной бактериемией и продукцией в больших количествах токсинов, которые вызывают паралитическое расширение стенок сосудов, их повышенную проницаемость, как в результате непосредственного воздействия, так и через выделение биологически активных веществ (А.И. Воложин, Г.В. Порядкин, 2006; С. Garcia-Vidal, 2010).

У 55% больных частота сердечных сокращений была в пределах нормы, у 31,3% отмечалась тахикардия, у 13,7 % – брадикардия. Нарастание тахикардии в исследуемых группах было пропорционально степени тяжести пневмонии. Тот факт, что количество больных с тахикардией наиболее значительно при тяжелом течении внебольничной пневмонии позволяет нам объяснить этот симптом выраженностью интоксикационного синдрома, гипертермией и нарастающей гиповолемией.

Таблица 9

Жалобы больных с внебольничной пневмонией при поступлении в стационар

Клинический симптом	Подгруппы												Всего	
	1-я (n=10)			2-я (n=35)			3-я (n=35)							
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Кашель	10	100,0		35	100,0		35	100,0		80	100,0			
умеренный	8	80,0 (p ₃ <0,05)		13	37,1 (p ₂ <0,05)		2	5,7		23	28,8			
выраженный	2	20,0		22	62,9 (p ₂ <0,05)		30	85,7		54	67,5			
сухой	3	30,0		9	25,7		3	8,6		15	18,8			
с мокротой	7	70,0 (p ₃ <0,05)		26	74,3		32	91,4		65	81,3			
Мокрота	7	70,0		26	74,3		32	91,4		65	81,3			
слизистая	2	28,6		9	25,7 (p ₂ <0,05)		3	8,6		14	17,5			
слизисто- гнойная	4	57,1		13	37,1 (p ₂ <0,05)		19	54,3		36	45,0			
гнойная	1	14,3		4	11,4		6	17,1		11	13,6			
кровянистая	-	-		-	-		4	11,4		4	5,0			
Одышка														
нет	5	50,0		-	-		-	-		5	6,3			
незначительная	4	40,0 (p ₃ <0,05)		9	25,7 (p ₂ <0,05)		2	5,7		15	18,7			
выраженная	1	10,0		25	71,4		24	68,6		50	62,5			
в покое	-	-		1	2,9 (p ₂ <0,01)		9	25,7		10	12,5			
Температура тела														
нормальная	-	-		-	-		-	-		-	-			
субфебрильная	4	40,0		6	17,1		3	8,6		13	16,3			
фебрильная	6	60,0 (p ₁ ; p ₃ <0,05)		29	82,9		32	91,4		67	83,7			
Боль в грудной клетке														
есть	2	20,0		22	62,9 (p ₂ <0,05)		31	88,6		55	68,8			
нет	8	80,0 (p ₁ ; p ₃ <0,05)		13	37,1 (p ₂ <0,05)		4	11,4		25	31,2			

Примечание: p₁ – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p₂ – 2 и 3; p₃ – 1 и 3.

Таблица 10

Данные объективного обследования больных с внебольничной пневмонией при поступлении в стационар

Клинический симптом	Подгруппы											
	1-я (n=10)		2-я (n=35)		3-я (n=35)		Всего					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Перкуторный звук												
легочный	4	40	8	22,9	-	-	12	15,0				
притупление	6	60 ($p_3 < 0,05$)	27	77,1	35	100,0	68	85,0				
Дыхание												
везикулярное	2	20	1	2,9	-	-	3	3,8				
жесткое	1	10	6	17,1	3	8,6	10	12,5				
ослабленное	7	70 ($p_3 < 0,05$)	28	80,0	32	91,4	67	83,2				
Хрипы												
отсутствуют	6	60	2	5,7	-	-	8	10,0				
сухие	-	-	3	8,6	2	5,7	5	6,3				
влажные	4	40 ($p_1; p_3 < 0,05$)	26	74,3	24	68,6	54	67,5				
крепитация	-	-	4	11,4 ($p_2 < 0,05$)	9	25,7	13	16,2				
Систолическое АД												
нормальное	9	90	22	62,9	12	34,3	43	53,8				
повышенное	1	10	9	25,7	11	31,4	21	26,3				
пониженное	-	-	4	11,4 ($p_2 < 0,01$)	12	34,3	16	20,0				
ЧСС												
нормокардия	9	90	22	62,9	13	37,1	44	55,0				
тахикардия	1	10	9	25,7 ($p_2 < 0,05$)	15	42,9	25	31,3				
брадикардия	-	-	4	11,4	7	20,0	11	13,7				

Примечание: p_1 – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p_2 – 2 и 3; p_3 – 1 и 3.

По мнению Е.Е. Гогиной, Е.С. Тихомирова (1991), А.Г. Чучалина (2007), признаками тяжелого течения внебольничной пневмонии являются тахипноэ, снижение диастолического давления, выраженный лейкоцитоз, лейкопения и повышение остаточного азота. Кроме того, при постановке диагноза необходимо детально рассматривать характер температурной кривой, выраженность озноба и его повторяемость, изменение общего самочувствия, характер кашля и мокроты, торакоалгии, а также выраженность одышки и появление хрипов. Минимальный объем лабораторно-инструментальных исследований должен включать: анализ крови, мокроты и рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

Абсолютное количество эритроцитов в периферической крови (табл. 11) у больных основной группы и группы сравнения достоверно не отличалось ($p > 0,05$). При внебольничной пневмонии легкой и средней степеней уровень эритроцитов – в пределах нормальных значений. У 6 из 35 больных с тяжелым течением заболевания отмечалось снижение количества эритроцитов до $2,4 \times 10^{12}/л$. Это больные с развившимися осложнениями – такими как сепсис, токсическая анемия, полиорганная недостаточность (с летальным исходом в последующем). Содержание гемоглобина в группе сравнения составило $144 \pm 1,6$ г/л, у больных 1-й и 2-й подгрупп приближалось к таковому. Достоверное снижение гемоглобина отмечено у больных с тяжелой степенью внебольничной пневмонии ($p < 0,01$).

У больных 2-й подгруппы в клиническом анализе крови выявлен умеренный ($9,9 \pm 2,06 \times 10^9/л$) лейкоцитоз (табл. 11), абсолютное количество лейкоцитов вдвое превышено относительно группы сравнения ($p < 0,01$). При внебольничной пневмонии тяжелой степени выявлен выраженный ($16,4 \pm 2,68 \times 10^9/л$) лейкоцитоз. У одной больной 3-й подгруппы максимальное количество лейкоцитов при поступлении – $38,0 \times 10^9/л$, клинически – внебольничная пневмония, осложнившаяся септициемией, токсическим нефритом, полиорганной недостаточностью (с летальным исходом).

Таблица 11

Показатели клинического анализа крови в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии

Показатели	Подгруппы			Группа сравнения (n=22)
	1-я (n=10)	2-я (n=35)	3-я (n=35)	
Клинический анализ крови				
Эритроциты * 10 ¹² /л	4,68±0,46 (p ₃ <0,05)	4,54±0,79 (p ₂ <0,05)	4,18±0,63	4,72±0,30
Гемоглобин, г/л	142±2,4 (p ₃ <0,05)	139±2,10 (p, p ₂ <0,05)	129±3,5 (p <0,01)	144±1,60
Лейкоциты * 10 ⁹ /л	7,2±1,1 (p, p ₂ <0,05; p ₃ <0,01)	9,9±2,06 (p<0,01; p ₂ <0,05)	16,4±2,68 (p <0,001)	4,2±0,80
Палочкоядерные, %	3,4±0,9 (p; p ₃ <0,001 p ₁ <0,05;)	9,8±1,80 (p<0,001; p ₂ <0,01)	18,7±2,3 (p <0,001)	0,3±0,01
Сегментоядерные, %	60,1±2,1	59,2±2,50	58,1±1,9	62,2±1,91
Эозинофилы, %	2,5±0,08	2,7±0,09	2,2±0,1	2,6±0,11
Лимфоциты, %	23,6±3,26 (p ₃ <0,05)	19,9±2,02 (p<0,001; p ₂ <0,05)	15,4±2,19 (p <0,001)	25,1±2,6
Гематокрит	42±0,52	41±0,58 (p<0,05)	38±0,46 (p <0,01)	44±0,62
СОЭ, мм/ч	15,9±2,04 (p ₁ <0,05; p ₃ <0,001)	28,7±3,86 (p<0,01; p ₂ <0,05)	36,3±2,32 (p <0,001)	11,7±1,8

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями подгрупп и группы сравнения; p₁ – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p₂ – 2 и 3; p₃ – 1 и 3.

В одном случае у больного с осложненным течением внебольничной пневмонии выявлена лейкопения до $3,1 \times 10^9/\text{л}$. При нарастании абсолютного количества лейкоцитов в периферической крови отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево, он характеризовался увеличением абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов, достигая $18,7 \pm 2,3\%$ у больных 3-й подгруппы. В одном случае при выраженном лейкоцитозе ($29,7 \times 10^9/\text{л}$) количество палочкоядерных клеток достигало 44%, юных форм – до 5%. Данная картина крови наблюдалась у больного с тяжелым течением внебольничной пневмонии, осложненной выраженной дыхательной недостаточностью, септицемией с последующим клиническим выздоровлением.

В литературе приводятся данные, что TNF- α и IL-1 активизируют функцию эндотелиальных клеток сосудистой стенки, которые продуцируют провоспалительные хемокины, увеличивается проницаемость сосудистого эпителия. В сочетании с действием простаглицлина, вырабатываемого эндотелиоцитами венул, это приводит к усилению кровотока и повышению уровня лейкоцитов (Б.И. Гельцер, 2005). В исследуемых нами подгруппах выявлена пропорциональная закономерность увеличения уровня TNF- α и нарастания лейкоцитоза.

Абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов в исследуемых группах не отличалось от их количества в группе сравнения ($p > 0,05$). Отмечалась лимфопения, пропорциональная степени тяжести заболевания. Количество лимфоцитов у больных 1-й подгруппы не отличалось от такового в группе сравнения ($p > 0,05$), во 2-й и 3-й было отлично, с высокой степенью достоверности. При выраженной воспалительной реакции организма у больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени выявлено вторичное нарушение T-системы иммунитета, что проявляется снижением количества и функциональной активности (Е.Ф. Чернушенко, 1981). Количество моноцитов и эозинофилов в периферической крови у больных основной группы не отличалось от группы сравнения ($p > 0,05$). Состояние гиповолемии по уровню гематокрита отличалось во 2-й и 3-й подгруппах ($p < 0,05$). Скорость оседания эритроцитов, как один из маркеров диспротеинемии в сторону увеличения γ -глобулинов, у больных 2-й и 3-й подгрупп увеличилась в 2,6

($p < 0,01$) и в 3,3 ($p < 0,001$) раза соответственно. Ускорение скорости оседания эритроцитов при воспалительной реакции организма многие авторы объясняют не только диспротеинемией, характеризующейся увеличением грубодисперсных белков в виде γ -глобулинов, но и повышенными уровнями П-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови (Б.И. Гельцер, 2005; А.И. Воложин, Г.В. Порядкин, 2006).

При анализе биохимических показателей крови (табл. 12) обращала на себя внимание гипопропротеинемия у больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии ($p < 0,05$). Возможно, что снижение белка в периферической крови обусловлено снижением функции печени, особенно у больных с развитием токсического гепатита и повышенной проницаемостью сосудистой стенки. Подтверждением этого является наличие белка в экссудате плевральной жидкости. Некоторые авторы отмечали колебание уровня общего белка в сыворотке крови в нормальных пределах (А.В. Полевщиков, 2003). При этом у всех больных выявлена диспротеинемия за счет уменьшения уровня альбуминов и повышения глобулинов за счет γ -фракции.

При уменьшении количества общего белка в этой группе отмечалось увеличение содержания общего билирубина, фибриногена как маркера воспалительной реакции ($p < 0,05$) относительно группы сравнения. Изменения этих показателей прослеживались у больных с токсическим гепатитом, осложнившим течение внебольничной пневмонии. Нарастание уровня мочевины в сыворотке крови больных 3-й подгруппы относительно группы сравнения ($p < 0,01$) свидетельствовало о развитии у больных ВП токсического нефрита в двух случаях, сепсиса, полиорганной недостаточности – в трех.

При бактериологическом исследовании мокроты и бронхоальвеолярного лаважа (табл. 13) у 90% больных выявлена бактериальная флора. В 60% выделен *Streptococcus pneumoniae*, который преобладал в 1-й и 2-й ($p < 0,05$) подгруппах по сравнению с 3-й. При внебольничной пневмонии тяжелой степени чаще высевался *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$). Прочие возбудители (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) выделены у 12,5% больных.

Таблица 12

Показатели биохимического анализа крови в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии

Показатели	Подгруппы			Группа сравнения (n=22)
	1-я (n=10)	2-я (n=35)	3-я (n=35)	
	Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л	68,3±1,98 (p ₃ <0,05)	67,4±2,14	62,3±1,86 (p<0,05)	69,1±1,43
Билирубин, мкмоль/л	12,9±1,04 (p ₃ <0,05)	13,8±2,12	19,6±1,96 (p<0,05)	11,5±0,9
Фибриноген, г/л	5,2±1,06	5,4±2,66	5,8±1,24 (p<0,05)	4,6±1,12
Мочевина, ммоль/л	5,2±1,04 (p ₃ <0,05)	7,3±2,06 (p ₂ <0,05)	10,2±1,28 (p<0,001)	4,3±0,61
Креатинин, мг/мл	2,3±1,86 (p ₃ <0,05)	1,1±0,05	0,2±0,004	2,6±1,54
ПТИ, %	86,4±1,27 (p ₃ <0,01)	79,3±2,61 (p<0,05)	68,2±3,28 (p<0,01)	89,3±1,47
Калий, ммоль/л	3,8±0,03 (p ₃ <0,01)	4,6±0,08 (p ₂ <0,05)	7,7±0,12 (p<0,001)	3,6±0,02
РаО ₂ , мм.рт.ст.	83,7±1,57 (p ₃ <0,01)	74,1±1,03	65,2±1,24	91,3±0,96

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями подгрупп и группы сравнения; p₁ – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p₂ – 2 и 3; p₃ – 1 и 3.

Таблица 13

Определения микрофлоры в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже у больных с внебольничной пневмонией

Возбудитель	Подгруппы							
	1 (n=10)		2 (n=35)		3 (n=35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	80 $p_3 < 0,05$	22	62,9	18	51,4	48	60,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	10	4	11,4	6	17,1	11	13,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	3	8,6 $p_2 < 0,05$	6	17,1	9	11,2
Прочие	1	10	5	14,3	4	11,4	10	12,5

Примечание: p_1 – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p_2 – 2 и 3; p_3 – 1 и 3.

По литературным данным, этиологический спектр пневмоний значительно различается в зависимости от возрастной группы, географии, социально-экономического статуса, времени года и возможных сопутствующих болезней. Существуют значительные трудности в их этиологической диагностике в связи с несистемным назначением антибиотиков, нарушающих жизнедеятельность макро- и микроорганизма (А.И. Синопальников, 2011).

За последние годы отмечаются выраженные изменения в этиологии заболевания, что побудило пересмотреть традиционные подходы к тактике лечения и инициировало разработку современных стандартов терапии, этого заболевания (А.И. Синопальников, 2011; С.В. Яковлев, 2006). Наиболее важные изменения связаны с расширением спектра патогенных микроорганизмов, вызывающих пневмонию, появлением (или увеличением частоты) атипичных возбудителей, многие из которых локализуются внутри клеток макроорганизма и поэтому недоступны для наиболее широко применяемых бета-лактамных антибиотиков и аминогликозидов.

Доминирующим этиологическим фактором тяжелых внебольничных пневмоний по-прежнему считается *S. pneumoniae* (15-35%). В

России вторым по частоте является *Neisseria meningitidis* (около 12%); по данным зарубежных исследований, второе место занимает *Legionella pneumophila* (около 10%). Кроме того, в отличие от пневмоний легкой и средней степеней тяжести, при тяжелой ВП относительно большую долю возбудителей заболевания составляют *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные бактерии, *Klebsiella pneumoniae*. Вирусные инфекции являются причиной 5% всех тяжелых внебольничных пневмоний, при этом основное значение имеет вирус гриппа.

Ведущими патогенами при осложненной пневмонии стали *St. aureus* (17,6%), *Ps. aeruginosa* (11,2%), микроорганизмы семейств *Enterobacter* (19,1%) и *Citrobacter* (23,6%). В последние годы в этиогенезе пневмоний возрастает роль микробных ассоциаций (с 26,2% в 1999 г. до 37,7% в 2001 г.). Удельный вес абсцедирования, присоединения плеврита и развития сепсиса в 2000-2001 гг. достиг 57,9-83,5%. По литературным данным, сепсис чаще вызывается синегнойной палочкой, *Ent. aerogenes*, *St. aureus*. Множественно-очаговые пневмонии чаще были вызваны *Pseudomonas aeruginosa* (10,7%), микроорганизмами семейства *Enterobacter* (19,6%), *E. coli* и др., а массивный характер поражения был обусловлен прежде всего золотистым стафилококком (А.М. Белаш и соавт., 2002).

Лечебно-диагностическая фибробронхоскопия проводилась у 43 (53,8%) больных (табл. 14). У 37 она не проведена по следующим причинам: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, нарушение сердечного ритма, поливалентная лекарственная аллергия, пожилой возраст. При эндоскопическом исследовании картины нормального бронхиального дерева у больных не наблюдалось (табл. 14). Диффузный эндобронхит отмечен у 90,7% больных, реже – в 1-й подгруппе ($p < 0,05$). Ограниченный эндобронхит наблюдался одинаково часто во всех подгруппах ($p > 0,05$).

Во всех исследуемых группах чаще отмечалась интенсивность воспаления второй степени, третья степень визуализировалась только у больных 2-й (16,7%) и 3-й (31,6%) подгрупп, причем при внебольничной пневмонии тяжелой степени в 1,9 раза чаще, чем при средней тяжести заболевания (рис.2).

Таблица 14

**Фибробронхоскопическая картина у больных
с внебольничной пневмонией**

Фибробронхо- скопическая картина	Подгруппы							
	1-я (n=10)		2-я (n=35)		3-я (n=35)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%	абс.	%
Нормальное бронхиальное дерево	-	-	-	-	-	-	-	-
Диффузный эндобронхит	5	83,3 $p_3 < 0,05$	16	88,9	18	94,7	39	90,7
Ограниченный эндобронхит	1	16,7	2	11,1	1	5,3	4	9,3
Итого	6	100	18	100	19	100	43	100

Примечание: p_3 – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 3.

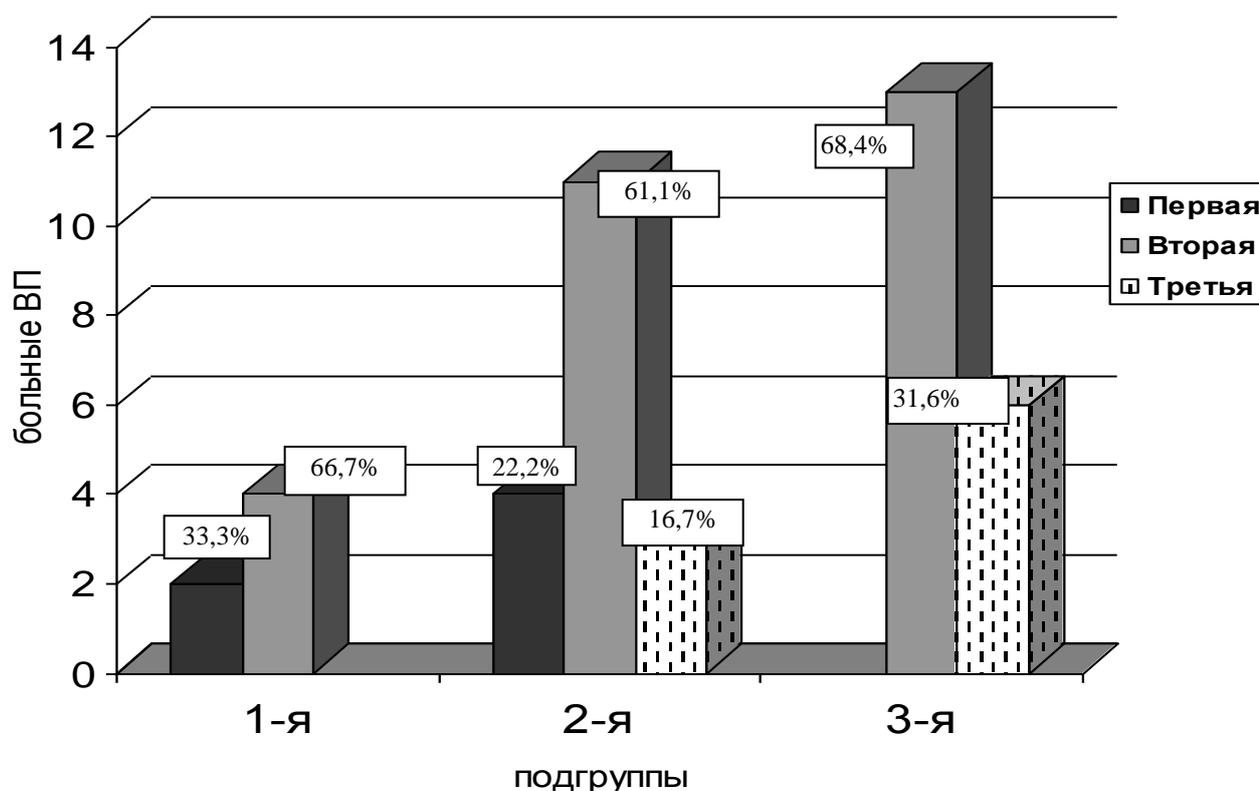


Рис. 2. Степень интенсивности воспаления (%) у больных ВП при фибробронхоскопическом исследовании.

Осложнения развились у 47 (58,8%) больных; в зависимости от степени тяжести они были распределены: при средней – у 18 (51,4%),

при тяжелой – у 29 (82,6%) ($p < 0,05$). Из числа присоединившихся осложнений во 2-й подгруппе преобладала острая дыхательная недостаточность ($n = 18$) на фоне развившегося экссудативного плеврита ($n = 5$) и абсцедирования легочной ткани ($n = 1$).

В 3-й подгруппе у 29 (82,6%) больных диагностирована острая дыхательная недостаточность на фоне экссудативного плеврита ($n = 9$) и абсцедирования легочной ткани ($n = 2$). Сепсис развился в трех случаях: осложненный токсическим нефритом и гепатитом – у двух больных, токсической анемией – у трех (рис. 3). Отек легких развился в четырех случаях, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность – в трех. Летальный исход наступил у 7 больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени (8,75%).

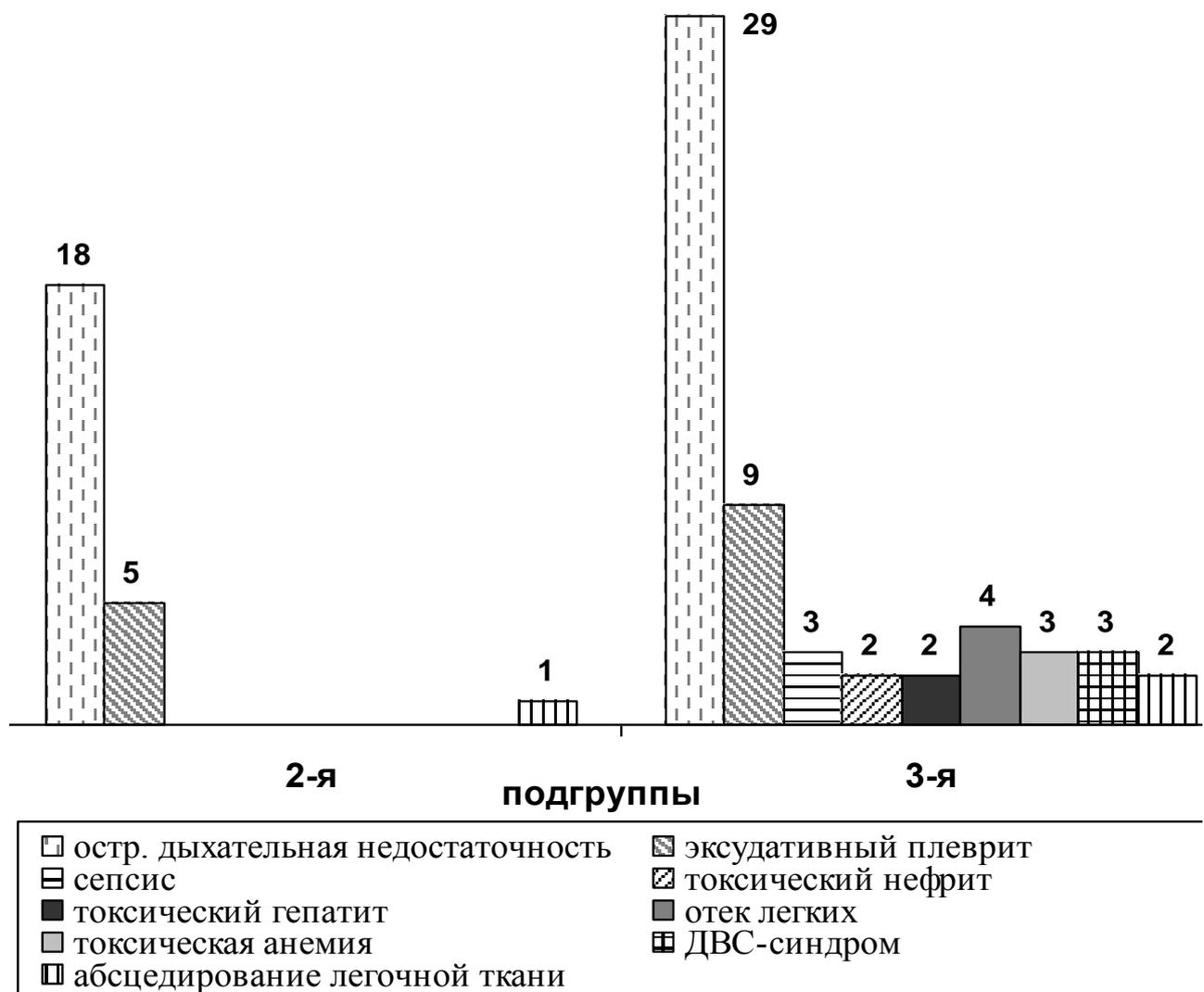


Рис. 3. Осложнения (в %) у больных с внебольничной пневмонией.

По данным Л.Г. Дукова и А.И. Борохова (1996), наиболее часто осложнения наблюдаются при долевой внебольничной пневмонии: экссудативный плеврит – 20%, отек легких – 6,7%, коллапс – 3%, острая сердечная недостаточность – 4,2%, гнойные осложнения – абсцедирование (3,2%). Лихорадочная протеинурия за счет непосредственного поражения клубочков и канальцев почек, как следствие интоксикации организма, отмечена авторами в 38,4% случаев. Менингиты, как осложнение, возникают редко, отмечаются в основном при непневмококковых пневмониях – стафилококковой, вирусной, клебсиелл-пневмонии и др. Распространенность зоны патологического процесса при пневмонии ассоциируется с нарушением функции аппарата кровообращения, носящим как патологический, так и приспособительный характер, наличием функциональных нарушений со стороны печени, почек (Т.И. Инсарская, В.М. Иванов, 1996).

При уточнении картины фоновых состояний, имеющих значение в развитии осложнений, у исследуемых больных самым частым было переохлаждение – 55,7%, при неосложненном течении – в 1,8 раза реже. Средний возраст больных 2-й подгруппы с осложненным течением внебольничной пневмонии составил $48,4 \pm 5,3$ года, 3-й – $42,7 \pm 4,8$ года ($p > 0,05$). Обращало внимание, что осложненное течение преобладало у мужчин, в том числе во 2-й подгруппе у 10 (28,6%), в 3-й – 27 (77,1%), к числу больных с осложненным течением внебольничной пневмонии в этих группах.

Начало заболевания в группе с осложненным течением преимущественно острое. У 39 (82,9%) больных с присоединившимися осложнениями в анамнезе отмечалась сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая алкогольная болезнь.

При развитии осложнений локализация воспалительного процесса у 15 (31,9%) больных поражалось правое, у 12 (25,5%) – левое, двустороннее поражение отмечено у 20 (42,6%). Воспалительный процесс у 45 (95,7%) локализовался в двух и более сегментах.

Выраженный кашель наблюдался у 43 (91,5%) больных, с мокротой – у 41 (87,2%), в том числе слизисто-гнойного характера – у 26 (55,3%), гнойного – у 11 (23,4%) и кровянистого – у 4 (8,5%). Выраженная одышка наблюдалась в 3 раза чаще (85,4%), чем при неосложненном течении пневмонии. Одышку в покое отмечали 9 (19,1%) больных 3-й подгруппы с присоединившимися осложнениями.

Характер температурной кривой у 85,3% больных с осложненной внебольничной пневмонией был фебрильный. Ослабленное дыхание отмечалось у всех больных с осложненным течением внебольничной пневмонии, с наличием влажных хрипов – у 34 (72,3%), что вдвое чаще, чем при неосложненном, крепитирующих – у 13 (27,7%). Артериальная гипотония при динамическом мониторинге выявлена у 8 (17%) больных. При явлении артериальной гипотонии частота сердечных сокращений у больных с развитием осложнений $101 \pm 3,2$ ударов в минуту. Кроме того, у этих больных отмечалось снижение парциального давления кислорода ($P_{aO_2} - 59,6 \pm 2,34$ мм рт. ст.) в крови, пропорционально тяжести их состояния.

При клиническом анализе крови у больных с осложненным течением внебольничной пневмонии 2-й и 3-й подгрупп отмечались эритропения ($4,42 \pm 0,52$; $3,98 \pm 0,48 \times 10^{12}$ /л соответственно; $p < 0,05$), снижение уровня гемоглобина ($136 \pm 1,8$; $124 \pm 1,4$ г/л соответственно). У этих больных определялся также выраженный лейкоцитоз ($14,2 \pm 1,96 \times 10^9$ /л; $21,5 \pm 2,06 \times 10^9$ /л соответственно; $p < 0,01$) с палочкоядерным сдвигом влево ($11,4 \pm 1,06\%$; $23,7 \pm 1,86\%$ соответственно; $p < 0,01$). При осложненном течении внебольничной пневмонии наблюдалось снижение уровня лимфоцитов у больных 2-й и 3-й подгрупп ($18,2 \pm 1,66\%$; $12,4 \pm 1,37\%$ соответственно; $p < 0,05$), повышение уровня скорости оседания эритроцитов ($30,1 \pm 2,24$ мм/ч; $39,7 \pm 2,64$ мм/ч соответственно; $p < 0,05$).

Анализ биохимических данных у больных с осложненным течением внебольничной пневмонии показал снижение уровня общего белка до нижних границ нормы ($60,2 \pm 1,3$ г/л), чего не отмечалось при неосложненном течении внебольничной пневмонии. При осложнен-

ном течении заболевания выявлено увеличение уровня мочевины ($12,4 \pm 1,88$ ммоль/л) и билирубина ($24,4 \pm 3,06$ ммоль/л), снижение креатинина ($0,08 \pm 0,05$ мг/мл), чего не отмечалось при неосложненном его течении.

Таким образом, внебольничная пневмония чаще встречается у мужчин зрелого возраста, протекает в осложненной форме и развивается на фоне переохлаждения и острой респираторной вирусной инфекции. При внебольничной пневмонии средней и тяжелой степеней сопутствующая патология выявлена у 50% больных.

В клиническом течении внебольничной пневмонии легкой степени преобладали умеренный кашель и ослабление везикулярного дыхания; средней степени – выраженный кашель, выраженная одышка, боли в грудной клетке и влажные хрипы; тяжелой – симптомы развившихся осложнений в форме экссудативного плеврита, дыхательной недостаточности, сепсиса, токсического нефрита и гепатита. Выраженность лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы в сторону юных форм, лимфопении и скорость оседания эритроцитов увеличиваются пропорционально степени тяжести внебольничной пневмонии. При развитии осложнений отмечались гипопропротеинемия, гипербилирубинемия и увеличение мочевины в сыворотке крови.

ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. Уровень биомаркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией

Уровень С-реактивного белка, цитокинов, прокальцитонина в сыворотке крови исследован у 80 больных с внебольничной пневмонией при легкой, средней и тяжелой степени заболевания в первые сутки с момента поступления в стационар. Для оценки степени тяжести пневмонии, прогнозирования развития осложнений и возможности летального исхода мы изучили уровень маркеров воспаления в сыворотке крови у больных с внебольничной пневмонией (основная группа) и сопоставили с таковым у практически здоровых пациентов (группа сравнения) и в изучаемых подгруппах.

В группе сравнения уровень С-реактивного белка в сыворотке крови составил $19,1 \pm 2,8$ мг/л. У больных с внебольничной пневмонией уровень С-реактивного белка увеличивался с нарастанием тяжести заболевания. Наиболее высокий ($131,5 \pm 7,55$ мг/л; $p < 0,01$) – при тяжелой степени (табл. 15).

У больных с развившимися осложнениями в форме острой дыхательной недостаточности, экссудативного плеврита, сепсиса, токсического гепатита и нефрита уровень С-реактивного белка был в 1,5 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными, у которых осложнения не выявлены (табл. 16). Наиболее высокий уровень С-реактивного белка ($155,33 \pm 14,71$ мг/л) при летальном исходе (табл. 17). По сравнению с больными ВП тяжелой степени с исходом в выздоровление различие достоверно. Выявленный наиболее высокий уровень С-реактивного белка у больных с летальным исходом свидетельствовал о выраженной диспротеинемии, возможно, за счет увеличения глобулиновой фракции, в частности γ -глобулинов.

Таблица 15

**Уровень биомаркеров у больных с внебольничной пневмонией
и практически здоровых пациентов**

Показатели	Группа сравнения (n=22)	Подгруппы		
		1-я (n=10)	2-я (n=35)	3-я (n=35)
СРБ (мг/л)	19,10±2,26	52,68±8,37 p<0,01; p ₁ <0,05; p ₃ <0,001	98,82±11,65 p<0,001; p ₂ <0,05	131,5±7,55 p<0,001
IL-2 (пг/мл)	0,3±0,02	1,34±0,30 p<0,01; p ₁ <0,05	1,25±0,19 p<0,01; p ₂ <0,05	1,93±0,15 p<0,001
IL-6 (пг/мл)	0,46±0,07	0,86±0,29 p>0,05; p ₁ <0,01	9,90±1,24 p<0,01; p ₂ <0,01	59,6±12,35 p<0,001
TNF-α (пг/мл)	0,27±0,06	0,84±0,33 p<0,01; p ₁ <0,001; p ₃ <0,001	3,51±0,38 p<0,001; p ₂ <0,001	7,01±0,75 p<0,001
ПКТ (балл)	1	1,23±0,01 p ₃ <0,001	1,91±0,16 p<0,01; p ₂ <0,01	3,27±0,18 p<0,001

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями подгрупп и группы сравнения; p₁ – уровень значимости различий показателей между подгруппами 1 и 2; p₂ – 2 и 3; p₃ – 1 и 3.

Таблица 16

**Уровень биомаркеров у больных с осложненным и
неосложненным течением внебольничной пневмонии**

Группы	Показатели				
	СРБ (мг/л)	IL-2 (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)	ПКТ (балл)
Неосложненное течение ВП (n=33)	78,43±15,11*	0,88±0,22*	6,22±2,12 ***	2,29±0,36**	1,45±0,16**
Осложненное течение ВП (n=47)	119,22±16,48	1,63±0,29	62,88±9,1	4,74±0,48	2,36±0,20

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – достоверность различия показателей между группами.

Таблица 17

Уровень биомаркеров у больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени и летальным исходом

Группы	Показатели				
	СРБ (мг/л)	IL-2 (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	TNF- α (пг/мл)	ПКТ (балл)
С тяжелой степенью ВП (n=28)	118,85 \pm 8,13*	1,40 \pm 0,15	49,87 \pm 11,31 **	6,41 \pm 0,63*	2,33 \pm 0,18*
С летальным исходом (n=7)	155,33 \pm 14,71	1,99 \pm 0,50	147,1 \pm 14,37	12,4 \pm 3,28	3,67 \pm 0,33

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – достоверность различия показателей между группами.

Таким образом, повышение уровня С-реактивного белка соответствует степени тяжести внебольничной пневмонии и является информативным предиктором развития осложнений и летального исхода. Исследование уровня протеина в сыворотке крови в оценке тяжести внебольничной пневмонии, развития осложнений и летального исхода связывают и другие авторы (R. Bataille et al., 1992; E. Garcia et al., 2003).

При исследовании уровней провоспалительных цитокинов (табл. 16) в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией выявилась закономерность, аналогичная уровню С-реактивного белка. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень IL-2 в 1-й подгруппе составил 1,34 \pm 0,30 пг/мл и оказался выше, чем во 2-й подгруппе ($p < 0,05$). Возможно, этот факт обусловлен снижением уровня лимфоцитов, в частности Т-хелперов-1, продуцирующих IL-2, в начальный период воспалительного процесса, либо непродолжительным периодом секреции этого цитокина (1-2 суток). Аналогичные данные приводятся в работе Н.Н. Жолондзь, в которой уровень IL-2 у больных внебольничной пневмонией с нормальной массой тела не отличался от контроля, и лишь у больных с дефицитом массы достоверно увеличивался (Н.Н. Жолондзь, 2003). Наиболее высок уровень IL-2 (табл.

16) в сыворотке крови больных 3-й подгруппы по сравнению с больными 1-й и 2-й подгрупп (p<0,05).

Как следует из табл. 15, уровень IL-6, одного из наиболее информативных маркеров воспаления, у больных 1-й подгруппы в 2 раза выше, чем в группе сравнения (p<0,05). У больных 2-й подгруппы отмечалось значительное увеличение IL-6 в сыворотке крови ($9,90 \pm 1,24$ пг/мл) по сравнению с больными 1-й подгруппы (p<0,01). При тяжелой степени внебольничной пневмонии уровень IL-6 в 6 раз выше по сравнению с больными, у которых заболевание протекало со средней степенью тяжести (p<0,01). Это произошло за счет больных с осложненным течением пневмонии. Полученные данные о более высоком уровне IL-6 при осложненном течении внебольничной пневмонии и летальном исходе свидетельствуют о высокой значимости провоспалительного цитокина в прогнозировании развития заболевания.

Аналогичные данные приводятся рядом авторов, в работах которых отмечены корреляция уровня IL-6 с тяжестью внебольничной пневмонии и выделение его как прогностического предиктора летального исхода внебольничной пневмонии (А.С. Симбирцев, 2004; T. Bellido et al., 2006; S. Mehr et al., 2007).

В группе сравнения TNF- α составил $0,27 \pm 0,16$ пг/мл (табл. 15). У больных с внебольничной пневмонией легкой степени уровень этого маркера в 3 раза выше (p<0,01). Во 2-й и 3-й подгруппах больных уровень TNF- α возрастал соответственно тяжести заболевания и при тяжелой степени составил $7,01 \pm 0,75$ пг/мл (p<0,001).

При изучении уровня цитокинов у больных с развившимися осложнениями выявлено их увеличение вдвое по сравнению с больными, у которых осложнения не были диагностированы (табл. 16). Наиболее выражены различия в уровнях IL-6 и TNF- α (p<0,01). В сыворотке крови больных в случаях с летальным исходом уровень провоспалительных цитокинов наиболее высок по сравнению с больными, у которых отмечалась тяжелая степень внебольничной пневмонии. Индивидуальные колебания уровней IL-6 в сыворотке крови

больных с летальным исходом были в пределах 46,7 – 216,2 пг/мл; IL-2 – 0,4-2,1 пг/мл; TNF-α – 4,2-18,6 пг/мл (табл. 17).

Зависимость выраженности острого воспаления от уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-6), продукция которых значительно повышена при внебольничной пневмонии, определяется уровнем этих цитокинов в сыворотке крови, степенью вовлечения их в инфекционный процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяющих направление, тяжесть и исход патологического процесса (И.В. Тарасова, 2011). Степень выраженности изменений уровней исследуемых биомаркеров зависит от тяжести внебольничной пневмонии.

Уровень прокальцитонина в сыворотке крови больных 1-й подгруппы $0,05 \pm 0,01$ балла. Он оказался положительным у одного больного, у остальных не выявлен. Во 2-й подгруппе средний балл составил $1,91 \pm 0,16$. В связи с общей закономерностью изменения уровней исследуемых маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией мы приводим анализ клинического течения заболевания в зависимости от уровня прокальцитонина.

Из 35 обследованных больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести у 8 уровень прокальцитонина был менее 0,5 нг/мл, у 27 – положительный, из них у 18 колебался в пределах 0,5-2,0 нг/мл, у 8 – 2,0-10,0 нг/мл, у одного больного составлял более 10,0 нг/мл. У всех больных с уровнем прокальцитонина менее 0,5 нг/мл при рентгенологическом исследовании выявлено одностороннее поражение легочной ткани, течение пневмонии характеризовалось как неосложненное. У 14 из 18 больных с уровнем прокальцитонина в пределах 0,5-2,0 нг/мл при рентгенологическом исследовании выявлено одностороннее поражение легочной ткани, у 4 – двустороннее. У 9 больных внебольничная пневмония осложнилась острой дыхательной недостаточностью, у одного из них – на фоне экссудативного плеврита. Из 8 больных с уровнем прокальцитонина в пределах 2,0-10,0 нг/мл одностороннее поражение легочной ткани выявлено у трех, двустороннее – у пяти. У всех больных развилась острая дыха-

тельная недостаточность, в 6 случаях – на фоне экссудативного плеврита.

В клиническом анализе крови у этих больных абсолютное количество эритроцитов и содержание гемоглобина были в пределах нормы. Абсолютное количество лейкоцитов составило $7,1 \pm 0,95 \times 10^9/\text{л}$, количество палочкоядерных лейкоцитов – $(5,8 \pm 0,32\%)$. Уровень лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у больных не отличался от такового в группе сравнения ($p > 0,05$). Скорость оседания эритроцитов составила $15,3 \pm 1,4$ мм/час. При анализе биохимических показателей крови значимых изменений не выявлено.

Больные с уровнем прокальцитонина 0,5-2,0 нг/мл наиболее часто предъявляли жалобы на выраженный кашель ($n = 8$) с мокротой слизисто-гнойного ($n = 9$) характера, выраженную одышку, боли в грудной клетке ($n = 16$). Фебрильная температура тела отмечалась у всех больных. При аускультации – ослабленное дыхание, с наличием влажных хрипов. У 8 больных с гипертонической болезнью отмечалось повышение артериального давления (более 140/90 мм рт. ст.) на фоне проводимой гипотензивной терапии. Увеличение частоты сердечных сокращений отмечалось у 4 больных с выраженным интоксикационным синдромом. У 9 больных внебольничная пневмония осложнилась острой дыхательной недостаточностью, у одного из них – на фоне экссудативного плеврита.

В клиническом анализе крови у этих больных абсолютное количество эритроцитов и содержание гемоглобина были в пределах нормы. Абсолютное количество лейкоцитов составило $8,7 \pm 0,54 \times 10^9/\text{л}$, с невыраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов – $(7,8 \pm 0,36\%)$. Уровень лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у этих больных не отличался от такового в группе сравнения. Скорость оседания эритроцитов составила $18,7 \pm 1,2$ мм/ч. При анализе биохимических показателей крови изменений относительно контрольных показателей не выявлено.

У 8 больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести уровень прокальцитонина был в пределах 2,0 – 10,0 нг/мл. Из

числа этих больных односторонне поражение легочной ткани выявлено в трех случаях, двусторонне – в пяти.

Больные предъявляли жалобы на выраженный кашель с мокротой гнойного ($n = 4$) и слизисто-гнойного ($n=4$) характера, выраженную одышку, боли в грудной клетке ($n = 8$). Фебрильная температура тела отмечалась у всех больных. Аускультативно выслушивалось ослабленное дыхание с наличием влажных ($n = 3$) и крепитирующих ($n = 5$) хрипов. Снижение уровня артериального давления было у 3 больных, из них у двух с исходной гипотонией, у одного – с острой дыхательной недостаточностью на фоне экссудативного плеврита. У трех больных с выраженным интоксикационным синдромом наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений, у двух – снижение. У 8 больных с уровнем прокальцитонина от 2,0 до 10,0 нг/мл развилась острая дыхательная недостаточность, из них у пяти на фоне экссудативного плеврита, у одного – абсцедирования легочной ткани.

В клиническом анализе крови этих больных абсолютное количество эритроцитов и содержание гемоглобина не отличались от таковых в группе сравнения. Отмечался умеренный лейкоцитоз ($10,1 \pm 1,98 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов ($17,8 \pm 1,72 \%$). Уровень лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов был таким же, как в группе сравнения. Скорость оседания эритроцитов составила $32,5 \pm 2,1$ мм/час. В биохимическом анализе крови все показатели – в пределах нормы.

У всех больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести по клиническим и рентгенологическим данным на фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика. В 100% случаев исходом заболевания было выздоровление.

У больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени уровень прокальцитонина в сыворотке крови составил $3,47 \pm 0,18$ балла, что в 2 раза выше (табл. 16), чем у больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести ($p < 0,05$). Из 35 больных этой группы уровень прокальцитонина менее 0,5 нг/мл выявлен у трех; в пределах 0,5-2,0 нг/мл – у 11; 2,0 – 10 нг/мл – у 15; более 10 нг/мл – у 6. У

больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени и уровнем прокальцитонина менее 0,5 нг/мл ($n = 3$) рентгенологически выявлено одностороннее поражение легочной ткани. Несмотря на одностороннее поражение легких, фоном для тяжелого течения были возраст более 70 лет ($n = 2$) и хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелое течение, обострение ($n = 1$). Больные предъявляли жалобы на умеренный ($n = 2$) и выраженный ($n = 1$) кашель с мокротой слизистого ($n = 2$) и слизисто-гнойного ($n = 1$) характера, незначительную ($n = 1$) и выраженную одышку ($n = 2$), боли в грудной клетке ($n = 1$). Характер температурной кривой – субфебрильный ($n = 1$) и фебрильный ($n = 2$).

В клиническом анализе крови этих больных абсолютное количество эритроцитов и содержание гемоглобина были в пределах нормы. Абсолютное количество лейкоцитов составило $9,8 \pm 0,97 \times 10^9$ /л, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов ($10,4 \pm 0,52\%$). Уровень лимфоцитов составил $19,8 \pm 1,3\%$. Уровень моноцитов, нейтрофилов у этих больных не отличался от такового в группе сравнения. Скорость оседания эритроцитов $22,4 \pm 1,6$ мм/ч. При анализе биохимических показателей крови изменений относительно контрольных показателей не выявлено.

Из числа больных с тяжелой степенью внебольничной пневмонии и уровнем прокальцитонина в пределах от 0,5 до 2,0 нг/мл у 9 отмечалось одностороннее, у двух – двустороннее поражение легочной ткани. Больные предъявляли жалобы на выраженный кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, выраженную одышку, боли в грудной клетке. Фебрильная температура тела наблюдалась у всех больных. При аускультации – ослабленное дыхание с наличием влажных ($n = 9$) и крепитирующих ($n = 2$) хрипов. У 3 больных из 11 отмечалось повышение систолического артериального давления, у одного – при развившейся острой дыхательной недостаточности на фоне экссудативного плеврита. У 6 больных наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений до 100-125 ударов в минуту. Нарушение гемодинамики обусловлено выраженной системной воспалительной реакцией

организма. У 9 больных развилась острая дыхательная недостаточность, у одного из них на фоне экссудативного плеврита.

В клиническом анализе крови этих больных абсолютное количество эритроцитов ($4,48 \pm 0,96 \times 10^{12}/л$) и содержание гемоглобина (139 г/л) достоверно не отличалось от таковых в группе сравнения. Умеренный лейкоцитоз ($9,12,1 \pm 0,97 \times 10^9/л$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево произошел за счет палочкоядерных лимфоцитов ($12,4 \pm 1,12\%$). Отмечалась лимфопения ($17,8 \pm 1,27\%$). Скорость оседания эритроцитов $32,8 \pm 2,64$ мм/час. В биохимическом анализе крови – снижение уровня общего белка до $63,6 \pm 1,95$ г/л относительно группы сравнения.

У 15 больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени уровень прокальцитонина в сыворотке крови был в пределах 2,0 – 10 нг/мл. При рентгенологическом исследовании у 10 отмечалось одностороннее поражение легочной ткани, у 5 – двустороннее. Больные предъявляли жалобы на выраженный кашель с мокротой слизисто-гнойного ($n = 11$) и гнойного характера ($n = 4$), выраженную одышку ($n = 10$), одышку в покое ($n = 5$), боль в грудной клетке ($n = 12$). Температурная кривая имела фебрильный характер. При аускультации – ослабленное дыхание с наличием влажных ($n = 10$) и крепитирующих хрипов ($n = 5$). У 8 больных отмечалось повышение систолического артериального давления, у 5 из них – на фоне гипертонической болезни и проводимой гипотензивной терапии. Понижение артериального давления зафиксировано у трех больных вследствие развития острой дыхательной недостаточности на фоне экссудативного плеврита. У 7 больных на фоне выраженной системной воспалительной реакции организма наблюдалась тахикардия в пределах 105-130 ударов в минуту, у одного – брадикардия до 54 ударов в минуту.

У всех больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени и уровнем прокальцитонина в сыворотке крови от 2,0 до 10 нг/мл развилась острая дыхательная недостаточность, у 5 из них – на фоне экссудативного плеврита, у одного – на фоне абсцедирования легочной ткани. В клиническом анализе крови этих больных абсолютное коли-

чество эритроцитов в периферической крови составило $4,32 \pm 0,45 \times 10^{12}/л$, содержание гемоглобина – $138 \pm 3,64$ г/л, что в 1,1 раза ниже, чем в группе сравнения. При нарастании абсолютного количества лейкоцитов в периферической крови до $19,41 \pm 1,78 \times 10^9/л$ отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, характеризовавшийся увеличением количества палочкоядерных лейкоцитов до $17,5 \pm 1,67\%$. Количество лимфоцитов составило $13,8 \pm 1,29\%$, что в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения. Отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов до $32,9 \pm 2,78$ мм/час ($p < 0,05$). При анализе биохимических показателей крови обращали на себя внимание гипопроteinемия ($61,1 \pm 2,53$ г/л), нарастание уровня мочевины ($7,9 \pm 1,04$ ммоль/л).

У шести больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени уровень прокальцитонина составил более 10 нг/мл. При рентгенологическом исследовании выявлены двусторонняя полисегментарная и односторонняя субтотальная пневмония (по три случая). Эти больные были обследованы и получали лечение в условиях реанимационного отделения. Отмечался выраженный кашель с наличием мокроты гнойного ($n = 3$) и кровянистого характера ($n = 3$), одышка в покое, боли в грудной клетке. Температурная кривая имела фебрильный характер. При аускультации – резко ослабленное дыхание с наличием крепитирующих хрипов. У пяти больных регистрировалось снижение артериального давления до 70 и 50 мм рт. ст. Тахикардия до 146 ударов в минуту регистрировалась у 3 больных, у одного – брадикардия до 51 удара в минуту, что оценивалось нами как выраженная системно-воспалительная реакция организма.

У больных с уровнем прокальцитонина более 10 нг/мл развились осложнения в форме острой дыхательной недостаточности, у трех из них – на фоне экссудативного плеврита, сепсис ($n = 3$), токсический гепатит, нефрит и анемия ($n = 2$), полиорганная недостаточность ($n = 3$), отек легких ($n = 3$), ДВС-синдром ($n = 3$). В клиническом анализе крови этих больных отмечалось снижение абсолютного количества эритроцитов до $3,1 \pm 1,02 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – до 120 г/л за

счет развившейся у 2 больных токсической анемии. Произошло выраженное нарастание абсолютного количества лейкоцитов $21,4 \pm 1,43 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов ($20,5 \pm 1,94\%$). Количество лимфоцитов снизилось до $12,1 \pm 0,93\%$. Скорость оседания эритроцитов возростала до $56,81 \pm 3,1 \text{ мм/час}$. В биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня общего белка до $59,1 \pm 1,78 \text{ г/л}$, повышение уровня билирубина – до $28 \pm 3,91 \text{ мкмоль/л}$, мочевины – до $13,2 \pm 1,74 \text{ ммоль/л}$. На фоне проводимой терапии у одного больного с уровнем прокальцитонина от 2,0 – 10,0 нг/мл и у 6 с уровнем прокальцитонина более 10 нг/мл наступил летальный исход.

В сравнительном аспекте уровней прокальцитонина в сыворотке крови больных с неосложненным и осложненным течением внебольничной пневмонии более высокий уровень ($2,36 \pm 0,20$ балла) оказался при осложненном течении ($p < 0,01$). Возможно, полученные результаты исследования уровня этих маркеров у больных внебольничной пневмонией могут быть предиктором прогнозирования развития осложнений. Более высокий уровень прокальцитонина ($3,67 \pm 0,33$ балла) в сыворотке крови больных с летальным исходом по сравнению с таковым у больных внебольничной пневмонией тяжелой степени, у которых наступило выздоровление ($2,33 \pm 0,15$ балла), является одним из предикторов прогнозирования летального исхода. Следовательно, уровень прокальцитонина в сыворотке крови информативен в прогнозировании тяжести течения и развитии осложнений у больных с внебольничной пневмонией.

Литературные данные об уровне прокальцитонина у больных с внебольничной пневмонией единичны и противоречивы. Некоторые авторы отмечают прямую зависимость между уровнем прокальцитонина в сыворотке крови и уровнем бактериальных эндотоксинов (E. Nylen et al., 1998; M. Oberhofer et al., 1999; M. Meisner, 2000). Другие определяют уровень прокальцитонина, как маркера развития сепсиса (P. Dandola et al., 1994). Это подтверждается в ряде работ, в которых отмечен высокий уровень прокальцитонина у больных с сепсисом и

развитием септического шока (P. Dandola et al., 1994; F.M. Brunkhorst et al., 2000).

Проведенные нами исследования позволили выявить уровень отклонений показателей биомаркеров, который составил при легкой степени тяжести заболевания:

- уровень СРБ 35,5 – 58,5 мг/л;
- уровень IL-6 0,87 – 1,46 пг/мл;
- уровень TNF- α 0,6 – 1,07 пг/мл;
- уровень ПКТ 1,02 – 1,55 балла;

при средней степени тяжести:

- уровень СРБ 58,6– 88,06 мг/л;
- уровень IL-6 1,47 – 6,47 пг/мл;
- уровень TNF- α 1,08 – 3,27 пг/мл;
- уровень ПКТ 1,56 – 2,75 балла;

при тяжелой степени:

- уровень СРБ 88,07 мг/л и более;
- уровень IL-6 6,48 пг/мл и более;
- уровень TNF- α 3,28 пг/мл и более;
- уровень ПКТ 2,76 балла и более.

Таким образом, уровень С-реактивного белка, IL-6, TNF- α и прокальцитонина в сыворотке крови больных с внебольничной пневмонией увеличивается пропорционально степени тяжести заболевания (наиболее значимо при тяжелой степени). При развитии осложнений в форме дыхательной недостаточности, экссудативного плеврита, сепсиса, токсических нефрита и гепатита, отека легких, полиорганной недостаточности уровень IL-6 возрастает в 10 раз, остальных маркеров воспаления – в два раза по сравнению с больными, у которых отмечалось неосложненное течение. У больных с летальным исходом уровень маркеров воспаления вдвое выше по сравнению с уровнем их при тяжелом течении внебольничной пневмонии и в 1,5 раза – с осложненным течением, что является предиктором развития осложнений и летального исхода.

4.2. Прогностические шкалы и биомаркеры воспаления для оценки тяжести и прогноза при внебольничной пневмонии

Для прогнозирования течения внебольничной пневмонии и риска летального исхода мы использовали три балльные шкалы – Fine, APACHE II и CURB-65. Количество примененных шкал обусловлено недостаточной информативностью каждой из них. Одной из ведущих детерминант в балльной шкале Fine является возраст, что может приводить к недооценке степени тяжести пневмонии у лиц молодого возраста; не учитываются обострение и декомпенсация сопутствующих заболеваний. Шкала APACHE II основывается на более чем 20 показателях, что делает ее громоздкой и сложной для поликлинического врача и врача приемного отделения стационара. Шкала CURB-65 проще в использовании, но не содержит многих важных показателей, оценивающих тяжесть состояния больного, поэтому недостаточно чувствительна в прогнозировании летальности (J. Phua et al., 2009).

На основании количества полученных баллов по шкале Fine все больные основной группы были разделены на I-V классы. Балльная оценка тяжести внебольничной пневмонии по шкале Fine представлена в табл. 18.

Таблица 18

Балльная оценка по шкале Fine в исследуемых подгруппах больных

Класс риска, балл	Подгруппы					
	1-я (n=10)		2-я (n=35)		3-я (n=35)	
	n	средний балл	n	средний балл	n	средний балл
I *	-	-	-	-	-	-
II (<70)	10	38,7±5,32*	9	55,1±4,65	7	63,6±2,97
III(71-90)	-	-	17	76,8±3,92	9	81,8±3,39
IV(91-130)	-	-	9	101,9±4,8	11	104,1±4,25
V(> 130)	-	-	-	-	8	152,2±5,89
Средний балл в подгруппе	-	38,7±5,32	-	78,7±5,52	-	123,3±7,62

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различия между подгруппами 1 и 3.

У всех больных с ВП легкой степени тяжести (1-я подгруппа) балльная оценка составила $38,7 \pm 5,32$ (II класс риска), что свидетельствовало о благоприятном прогнозе течения пневмонии. Во 2-й подгруппе (средняя степень тяжести) балльная оценка прогнозирования тяжести увеличивалась со II ($55,1 \pm 4,65$ баллов) до III (при балльной оценке $76,8 \pm 3,92$) класса. У 9 больных этой группы, имеющих балльную оценку $101,9 \pm 4,8$ и относящихся к IV классу риска, прогнозировалось нарастание степени тяжести пневмонии.

Особого внимания заслуживали больные с тяжелой степенью внебольничной пневмонии (3-я подгруппа), у которых класс риска увеличивался со II до V (табл. 18). У 8 больных с V классом риска, у которых балльная оценка составила $152,2 \pm 5,89$, можно прогнозировать осложненное течение внебольничной пневмонии и летальный исход. В наших исследованиях из 8 больных, относящихся к V классу риска по шкале Fine, у трех развились септические осложнения, у четырех – отек легких, ДВС-синдром, у двух – осложнения в форме экссудативного плеврита и острой дыхательной недостаточности.

Вероятность летальности у больных с внебольничной пневмонией со II классом риска (<70 баллов) – наибольшая при внебольничной пневмонии тяжелой степени ($p < 0,05$). У больных с III классом риск летальности при внебольничной пневмонии средней и тяжелой степеней одинаков ($p > 0,05$) и составил от 8,2 до 9,3%. У больных с внебольничной пневмонией, имеющих V класс, риск летальности по шкале Fine высокий и составил от 27 до 29,2%.

В связи со значимостью уровня биомаркеров, характеризующих степень тяжести внебольничной пневмонии, мы изучили корреляционные взаимосвязи с балльной оценкой шкалы Fine (табл. 19). При легкой степени внебольничной пневмонии между средним баллом шкалы Fine ($38,7 \pm 5,32$) и уровнем TNF- α выявлена прямая сильная корреляция ($r = +0,78$; $p < 0,01$); с уровнем IL-6 прямая корреляция сохранялась, но она была значительно слабее ($r = +0,32$; $p > 0,05$). Корреляционные взаимосвязи между уровнями С-реактивного белка, прокальцитонина, IL-2 и балльной шкалой Fine не прослеживались.

Таблица 19

Корреляционные взаимосвязи между средним баллом по шкале Fine и уровнем биомаркеров в сыворотке крови больных с ВП

Средний балл	Коэффициент корреляции (r)				
	СРБ, мг/л	IL-2, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- α , пг/мл	ПКТ, нг/мл
38,7 \pm 5,32 (1-я подгруппа)	+0,17	-0,42	+0,32	+0,78**	+0,15
78,7 \pm 5,52 (2-я подгруппа)	+0,33	+0,39*	0,00	+0,49**	0,30
123,3 \pm 7,62 (3-я подгруппа)	+0,37*	-0,02	+0,50**	+0,55**	0,50**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность значимости корреляции.

Результаты оценки корреляционных взаимосвязей между количеством баллов и уровнем биомаркеров у больных с внебольничной пневмонией легкой степени позволили нам отнести TNF- α к диагностическому критерию внебольничной пневмонии легкой степени. Обращала на себя внимание обратная корреляционная взаимосвязь среднего балла и уровня IL-2, обусловленная снижением уровня провоспалительного цитокина в начальный период заболевания.

При изучении корреляционной взаимосвязи между средним баллом по шкале Fine (78,7 \pm 5,52) и уровнем биомаркеров при внебольничной пневмонии средней степени тяжести прямая средняя корреляция установлена между средним баллом и уровнем TNF- α ($r=+0,49$; $p < 0,01$). Аналогичная закономерность, но менее слабая прослеживалась при изучении корреляционных взаимосвязей с уровнем IL-2 ($r=+0,39$; $p < 0,05$). В оценке внебольничной пневмонии тяжелой степени диагностическими критериями явились TNF- α ($r=+0,55$; $p < 0,01$), прокальцитонин ($r=+0,50$; $p < 0,01$) и IL-6 ($r=+0,50$; $p < 0,01$), что подтверждалось прямой средней корреляцией между средним баллом шкалы Fine и данными биомаркерами. Уровень С-реактивного белка имел низкую корреляционную меру зависимости ($r=+0,37$; $p < 0,05$).

Таким образом, значимыми диагностическими критериями внебольничной пневмонии легкой степени явился TNF- α , средней степе-

ни – TNF- α и IL-2, тяжелой – TNF- α , прокальцитонин, IL-6, С-реактивный белок.

Для прогноза течения внебольничной пневмонии мы использовали балльную шкалу APACHE II. В зависимости от количества полученных баллов все больные были разделены на I-VI классы. Балльная оценка в группах больных с ВП с учетом степени ее тяжести, разработанная, согласно шкале APACHE II, представлена в табл. 20.

Таблица 20

Балльная оценка по шкале APACHE II в исследуемых подгруппах больных внебольничной пневмонией

Класс риска, балл	Подгруппы					
	1-я (n=10)		2-я (n=35)		3-я (n=35)	
	N	средний балл	n	средний балл	n	средний балл
I(0-9)	10	3,4 \pm 0,56	5	6,7 \pm 1,24	-	-
II(10-14)	-	-	12	10,8 \pm 1,34	4	13,6 \pm 1,63
III(15-19)	-	-	12	16,5 \pm 2,03	11	18,3 \pm 1,09
IV(20-24)	-	-	6	21,2 \pm 1,92	8	22,8 \pm 0,96
V(25-29)	-	-	-	-	8	26,7 \pm 1,79
VI (30-34)	-	-	-	-	4	32,5 \pm 0,67
Средний балл в подгруппе	-	3,4 \pm 0,56	-	14,2 \pm 1,74	-	23,8 \pm 2,86

У всех больных внебольничной пневмонией легкой степени тяжести средняя балльная оценка по шкале APACHE II составила 3,4 \pm 0,56 (I класс риска), что свидетельствовало о благоприятном прогнозе течения внебольничной пневмонии.

В группе больных со средней степенью тяжести ВП балльная оценка вырастала с I (6,7 \pm 1,24) до II (10,8 \pm 1,34) и III (16,5 \pm 2,03) классов. У 6 больных этой группы, имеющих балльную оценку 21,2 \pm 1,92 и относящихся к IV классу риска, прогнозировалось нарастание степени тяжести пневмонии.

У больных с ВП тяжелой степени класс риска увеличивался с II до VI, в последнем классе балльная оценка составила 32,5 \pm 0,67. У больных с V и VI классами риска можно прогнозировать осложненное течение внебольничной пневмонии. В наших исследованиях у

них развились осложнения в виде экссудативного плеврита, острой дыхательной недостаточности, сепсиса, токсического гепатита и нефрита, абсцедирования легочной ткани, отека легких, ДВС-синдрома.

Согласно категории риска больных с внебольничной пневмонией вероятность летальности у больных с I классом риска (0-9 баллов) при ВП средней степени ($p < 0,05$). У больных с II, III и IV классами риска летальности при ВП легкой и средней степеней составил 12%, 25% и 30% соответственно и достоверно не отличался (табл. 20). У больных с внебольничной пневмонией, относящихся к V и VI классам, риск летальности высокий и составил 50%, 75% соответственно. Эти классы риска летальности отмечались только у больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени.

Мы изучили в группах больных корреляционные взаимосвязи величин среднего балла шкалы АРАСНЕ II с уровнями биомаркеров в сыворотке крови. При внебольничной пневмонии легкой степени между средним баллом шкалы ($3,4 \pm 0,56$) и уровнями исследуемых биомаркеров корреляционная взаимосвязь не установлена (табл. 21).

Таблица 21

Корреляционные взаимосвязи между уровнем биомаркеров в сыворотке крови и средним баллом по шкале АРАСНЕ II у больных с ВП

Средний балл	Коэффициент корреляции (r)				
	СРБ, мг/л	IL-2, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- α , пг/мл	ПКТ, нг/мл
3,4 \pm 0,56 (1-я подгруппа)	- 0,21	- 0,34	+0,07	+0,45	+0,15
14,2 \pm 1,74 (2-я подгруппа)	+0,22	+0,29	- 0,02	+0,48 **	+0,39
23,8 \pm 2,86 (3-я подгруппа)	+0,37 *	- 0,03	+0,47 **	+0,42 *	+0,51**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность значимости корреляции.

У больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести выявлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы меж-

ду средним баллом шкалы APACHE II и уровнем TNF- α ($r=+0,48$; $p<0,01$). Коэффициенты корреляции с другими изучаемыми биомаркерами оказались менее значимыми ($p>0,05$).

Наиболее значимыми в оценке внебольничной пневмонии тяжелой степени явились уровни прокальцитонина ($r=+0,51$; $p<0,01$), IL-6 ($r=+0,47$; $p<0,01$) и TNF- α ($r=+0,42$; $p<0,05$), что подтверждалось прямой средней силой корреляционной взаимосвязи между средним баллом шкалы APACHE II и данными биомаркерами. Коэффициент корреляции уровня С-реактивного белка и среднего балла имел прямую, но более низкую корреляционную силу ($r=+0,37$; $p<0,05$).

Таким образом, основными диагностическими критериями внебольничной пневмонии явились: средней степени тяжести – TNF- α , тяжелой – прокальцитонин, IL-6, TNF- α и С-реактивный белок.

На основании количества полученных баллов по шкале CURB-65 все больные с внебольничной пневмонией были разделены на I-V классы (табл. 22).

Таблица 22

Балльная оценка по шкале CURB-65 в исследуемых подгруппах больных

Класс риска, балл	Подгруппы					
	1-я (n=10)		2-я (n=35)		3-я (n=35)	
	n	средний балл	n	средний балл	n	средний балл
I (1)	2	1,0 \pm 0,01	13	1,0 \pm 0,01	3	1,0 \pm 0,01
II (2)	-	-	13	2,01 \pm 0,02	12	2,01 \pm 0,02
III (3)	-	-	9	3,02 \pm 0,02	10	3,01 \pm 0,02
IV (4)	-	-	-	-	6	4,02 \pm 0,02
V (5)	-	-	-	-	4	5,01 \pm 0,01
Средний балл в подгруппе	-	1,0 \pm 0,01	-	1,86 \pm 0,32	-	3,48 \pm 0,70

У 8 из 10 больных ВП с легкой степенью тяжести не выявлено ни одного признака по шкале CURB-65, у двух оценка составила 1,0 \pm 0,01 балла, что свидетельствовало о благоприятном прогнозе течения заболевания (табл. 22).

В группе больных с ВП тяжелой степени класс риска по шкале CURB-65 увеличивался с I ($1,0 \pm 0,01$) до V, причем в последнем балльная оценка составила $5,01 \pm 0,01$. У 10 больных с IV и V классами риска можно прогнозировать осложненное течение внебольничной пневмонии. В наших исследованиях из числа этих больных у трех развились септические осложнения, токсический нефрит, гепатит, анемия, и у трех – экссудативный плеврит и острая дыхательная недостаточность у четырех – отек легких, ДВС-синдром.

У больных с I (1 балл) и II (2 балла) классами риска по шкале CURB-65 риск летальности при всех степенях тяжести ВП не различался ($p > 0,05$) и составил 8%. У больных с III классом риск летальности при средней и тяжелой степенях ВП одинаков ($p > 0,05$) и равнялся 30%. У больных, относящихся к IV и V классам, риск летальности составил более 30%. Эти классы риска выявлены только у больных с внебольничной пневмонией тяжелой степени.

При изучении корреляционной взаимосвязи между средним баллом шкалы CURB-65 и уровнем биомаркеров в сыворотке крови получены результаты, отраженные в табл. 23.

Таблица 23

Корреляционные взаимосвязи между средним баллом по шкале CURB-65 и уровнем биомаркеров в сыворотке крови больных с ВП

Средний балл	Коэффициент корреляции (r)				
	СРБ, мг/л	IL-2, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- α , пг/мл	ПКТ, нг/мл
$1,0 \pm 0,01$ (1-я подгруппа)	+0,19	- 0,39	+0,36	+0,86***	+0,14
$1,86 \pm 0,32$ (2-я подгруппа)	+0,33	+0,45*	+ 0,12	+0,59 ***	+0,57**
$3,48 \pm 0,70$ (3-я подгруппа)	+0,28	- 0,24	+0,41 *	+0,44 *	+0,51**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность значимости корреляции.

При внебольничной пневмонии легкой степени между средним баллом шкалы ($1,0 \pm 0,01$) и уровнем TNF- α выявлена прямая очень сильная корреляционная взаимосвязь ($r = +0,86$; $p < 0,001$). Корреляци-

онные взаимосвязи между уровнем С-реактивного белка, прокальцитонина, IL-2, IL-6 и балльной шкалой отсутствовали.

При внебольничной пневмонии средней степени тяжести между балльной оценкой шкалы CURB-65 ($1,86 \pm 0,32$) и уровнем TNF- α установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($r=+0,59$; $p<0,001$) с уровнями прокальцитонина ($r=+0,57$; $p<0,01$) и меньшей силы – с IL-2 ($r=+0,45$; $p<0,05$).

При внебольничной пневмонии тяжелой степени наиболее значимыми в оценке ее тяжести являются уровень прокальцитонина ($r=+0,51$), TNF- α ($r=+0,44$) и IL-6 ($r=+0,41$).

Следовательно, основными диагностическими критериями тяжести внебольничной пневмонии по шкале CURB-65 явились: TNF- α при легкой степени; TNF- α , прокальцитонин и IL-2 – средней; прокальцитонин, TNF- α и IL-6 – при тяжелой.

Тридцатидневная летальность в группе больных с внебольничной пневмонией составила 8,75%. При поступлении в стационар эти больные были отнесены к 3-й подгруппе. Летальный исход наступил у трех женщин и четырех мужчин. Средний возраст составил $62,6 \pm 1,9$ года, что в 1,4 выше, чем возраст больных основной группы. Больные были доставлены в стационар экстренно. Сопутствующая патология у них: гипертоническая болезнь ($n=2$), ишемическая болезнь сердца ($n=2$), хроническая алкогольная болезнь с развитием цирроза печени ($n=1$) и др. Рентгенологически у этих больных выявлена двусторонняя полисегментарная ($n=5$) и односторонняя тотальная ($n=2$) пневмония. Температурная кривая имела фебрильный характер. Одышка отмечалась в покое. При аускультации в пораженных участках легочной ткани дыхание резко ослаблено, с наличием крепитирующих хрипов. При мониторинговании артериального давления регистрировалось снижение его до 70 и 50 мм рт. ст. Тахикардия до 146 ударов в минуту отмечалась у двух больных, у одного – брадикардия до 51 удара в минуту.

В клиническом анализе крови выявлены эритропения до $3,0 \pm 0,6 \times 10^{12}/л$, снижение уровня гемоглобина до 118 г/л за счет раз-

вившейся токсической анемии. Отмечалось выраженное нарастание абсолютного количества лейкоцитов до $24,4 \pm 1,28 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов $21,5 \pm 1,07\%$ и лимфопения до $11,2 \pm 0,53\%$. Резко ускоренная скорость оседания эритроцитов ($59,81 \pm 2,6 \text{ мм/час}$) указывала на выраженную диспротеинемию при тяжелой воспалительной реакции организма.

В биохимическом анализе крови отмечались гипопротениемия до $57,1 \pm 1,49 \text{ г/л}$, увеличение уровня билирубина ($34 \pm 2,82 \text{ мкмоль/л}$) и мочевины ($14,5 \pm 1,83 \text{ ммоль/л}$).

Все умершие больные были отнесены к V классу по шкале Fine, к V (n=1) и VI (n=2) классам по шкале APACHE II, к IV (n=1) и V (n=2) классам – по шкале CURB-65. Средние концентрации исследуемых биомаркеров у больных с летальным исходом были достоверно выше, чем у больных с тяжелой степенью заболевания. Так, уровни С-реактивного белка, TNF- α и прокальцитонина в сыворотке крови больных с летальным исходом превышали в 1,5 и 2, IL-6 – в три раза, чем таковые у больных с ВП тяжелой степени с исходом в выздоровление.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

5.1. Диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией

Повышение качества лабораторной диагностики и развитие методов статистической обработки данных, а также введение математического контроля позволили существенно улучшить аналитические показатели качества тестов. Для определения диагностической информативности биомаркеров воспаления при внебольничной пневмонии рассчитывались показатели диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), точности (ДТ), а также прогностическая значимость положительного (ПЗ+) и отрицательного (ПЗ-) результатов.

Диагностическая чувствительность теста (ДЧ) определялась как доля лиц с истинно положительным (ИП) результатом в группе больных внебольничной пневмонией.

$$ДЧ = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%.$$

Диагностическая специфичность теста (ДС) определялась как доля лиц с истинно отрицательным (ИО) результатом в группе больных с внебольничной пневмонией.

$$ДС = \frac{ИО}{ЛП + ИО} \times 100\%.$$

Прогностическая значимость положительного результата (ПЗ+) отражает частоту встречаемости истинно положительного результата среди всех положительных результатов, клинически отражает вероятность заболевания при положительном результате теста и определяется по формуле:

$$ПЗ+ = \frac{ИП}{ИП + ЛП} \times 100\%.$$

Прогностическая значимость отрицательного результата (ПЗ-) отражает частоту встречаемости истинно отрицательного результата среди всех отрицательных результатов, отражает вероятность отсут-

ствия заболевания при отрицательном результате теста и определяется по формуле:

$$ПЗ- = \frac{ИО}{ИО + ЛО} \times 100\%.$$

Диагностическая точность (ДТ) отражает процентное соотношение количества истинных результатов и общего числа выполненных тестов, соответствует доле правильных результатов теста в общем количестве результатов как положительных, так и отрицательных и рассчитывается по формуле:

$$ДТ = \frac{ИП + ИО}{ИП + ЛП + ИО + ЛО} \times 100\%.$$

Прогностическая ценность теста – вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования. Когда распространенность заболевания также стремится к 0%, прогностическая ценность положительного результата стремится к нулю. Когда распространенность заболевания стремится к 100%, прогностическая ценность отрицательного результата также стремится к нулю.

Прогностическая ценность теста (predictive value) – вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования.

Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста. Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста.

Факторы, определяющие прогностическую ценность теста:

1. Прогностическая ценность зависит от чувствительности и специфичности метода диагностики распространенности заболевания в исследуемой популяции.

2. Распространенность (prevalence) определяется как отношение числа лиц с наличием заболевания (или любого другого состояния) ко всей исследуемой популяции.

Распространенность называется априорной (претестовой) вероятностью, т.е. это вероятность выявления болезни до того, как стали известны результаты теста. Прогностическая ценность называется апостериорной (посттестовой) вероятностью заболевания.

Формула, связывающая чувствительность, специфичность и распространенность заболевания с прогностической ценностью положительного результата, выводится из теоремы Байеса:

$$+PV = \frac{Se \times P}{[(Se \times P) + (1 - Se) \times (1 - P)]},$$

где +PV – прогностическая ценность положительного результата; Se – чувствительность; P – распространенность.

Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). Интерпретация прогностической ценности положительного или отрицательного результата теста меняется в зависимости от распространенности заболевания (Р.Ф. Флетчер, Э. Вагнер, 1999).

Одним из математических методов оценки диагностической точности и соотношения между чувствительностью и специфичностью теста является построение ROC-кривых и оценка площади под характеристической кривой. ROC-кривая отображает зависимость между чувствительностью и специфичностью метода анализа, площадь под ROC-кривой дает объективный показатель качества классификатора, позволяет сравнивать кривые между собой. В роли классификатора обычно выступает некий числовой параметр, изменяя который, исследователь производит классификацию наблюдений. График отображает результаты бинарной классификации, когда модель предсказывает вероятность того, что наблюдение относится к одному из двух классов.

В таком случае важен выбор точки отсечения – порога, разделяющего классы. ROC-кривая позволяет построить зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Выбирая точку отсечения, можно управлять вероятностью правильного распознавания положительных и отрицательных примеров. При уменьшении порога отсечения увеличивается вероятность ошибочного распознавания положительных наблюдений (ложноположительных исходов), а при увеличении возрастает вероятность неправильного распознавания отрицательных наблюдений (ложноотрицательных исходов). Необходимо подобрать такое значение точки отсечения, которое дает наибольшую точность распознавания класса, определенного постановкой задачи. Данные параметры были применены относительно изучаемых нами биомаркеров активности воспаления и их совокупности, представленной в дискриминантом уравнении.

Таблица 24

Диагностическая значимость маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией

Показатели	ДЧ, %	ДС, %	ДТ, %	ПЗ +, %	ПЗ-, %
ПКТ, нг/мл	69	92	72	61	48
СРБ, мг/л	73	63	68	73	58
IL-2, пг/мл	60	58	61	67	54
IL-6, пг/мл	64	63	64	68	56
TNF- α , пг/мл	67	75	70	79	62
Дискриминантное уравнение	73	75	73	74	65

Как видно из табл. 24, высокие показатели чувствительности определяются у уровней С-реактивного белка и TNF- α , причем с высокой диагностической точностью результатов (68% и 70% соответственно). Максимальная специфичность наблюдалась у уровня прокальцитонина в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией с наибольшей диагностической точностью результатов (72%). При оценке прогностической значимости положительного и отрицательного результатов отмечались наибольшие положительное и отрица-

тельное прогностические значения уровней TNF- α и С-реактивного белка, что свидетельствует о высокой вероятности подтверждения положительного и отрицательного прогноза при использовании данных показателей (79% и 73% соответственно).

Площадь под характеристической кривой (AUC) (рис. 4-8) составила для прокальцитонина $0,81 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), С-реактивного белка – $0,67 \pm 0,0$ ($p < 0,002$), IL-2 – $0,65 \pm 0,07$ ($p < 0,04$), IL-6 – $0,62 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), TNF- α – $0,7 \pm 0,07$ ($p < 0,005$). Максимальное значение площади под характеристической кривой (0,81) – у прокальцитонина, что свидетельствует о его большей диагностической ценности в сравнении с исследуемыми маркерами воспаления.

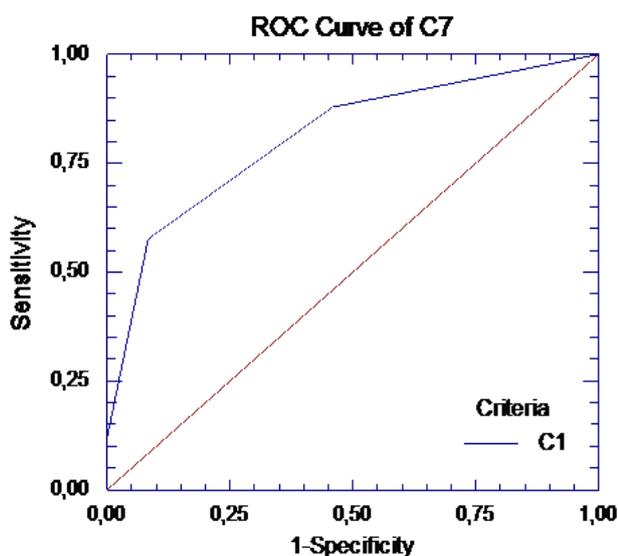


Рис. 4. ROC-кривая для ПКТ-теста.

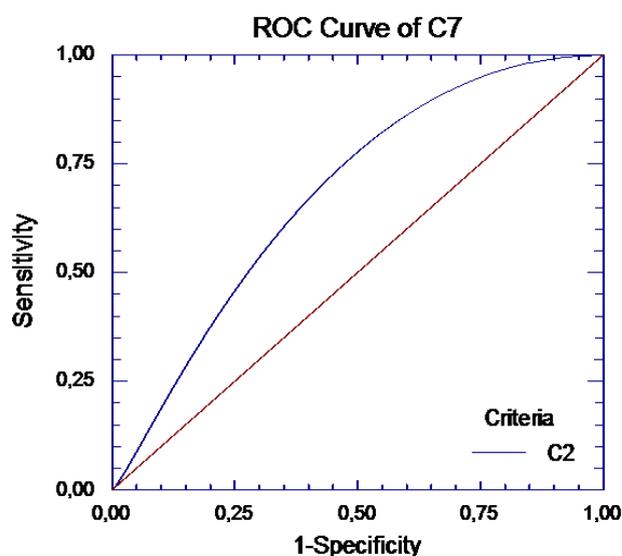


Рис. 5. ROC-кривая для СРБ.

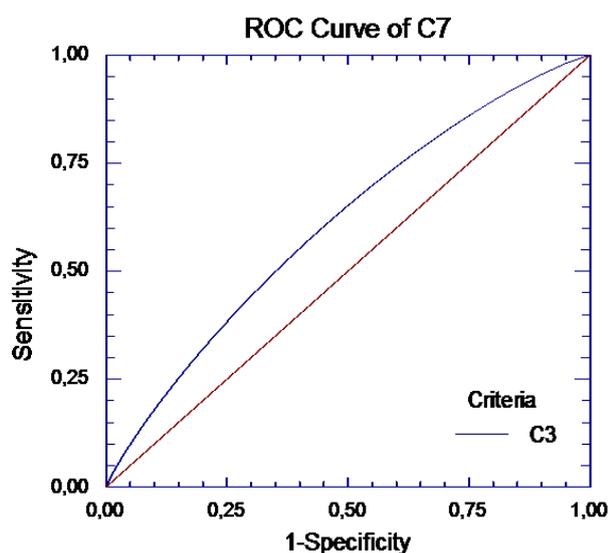


Рис. 6. ROC-кривая для IL-2.

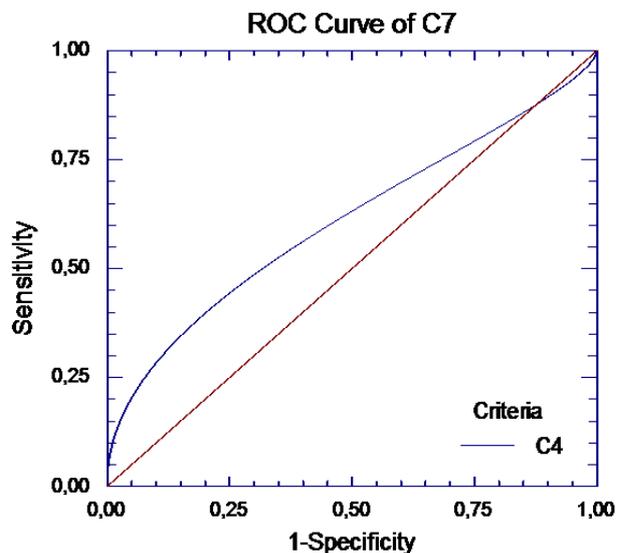


Рис. 7. ROC-кривая для IL-6.

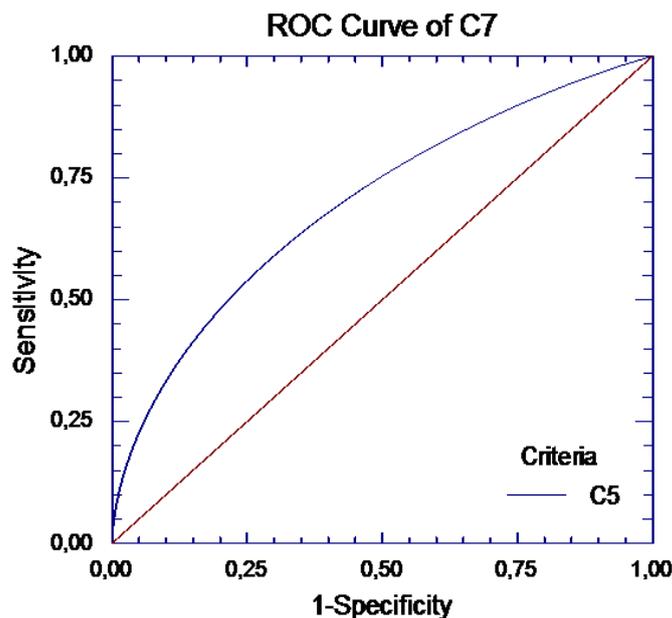


Рис. 8. ROC-кривая для TNF- α .

При оценке дискриминантного уравнения прогнозирования осложненного течения внебольничной пневмонии (табл. 24), включающего все исследуемые маркеры воспаления, при построении ROC-кривой (рис. 9) отмечалось оптимальное соотношение высоких показателей диагностической чувствительности (73%) и диагностической специфичности (75%) с увеличением диагностической точности (73%) и большими показателями положительной и отрицательной прогностической значимости (74% и 65% соответственно).

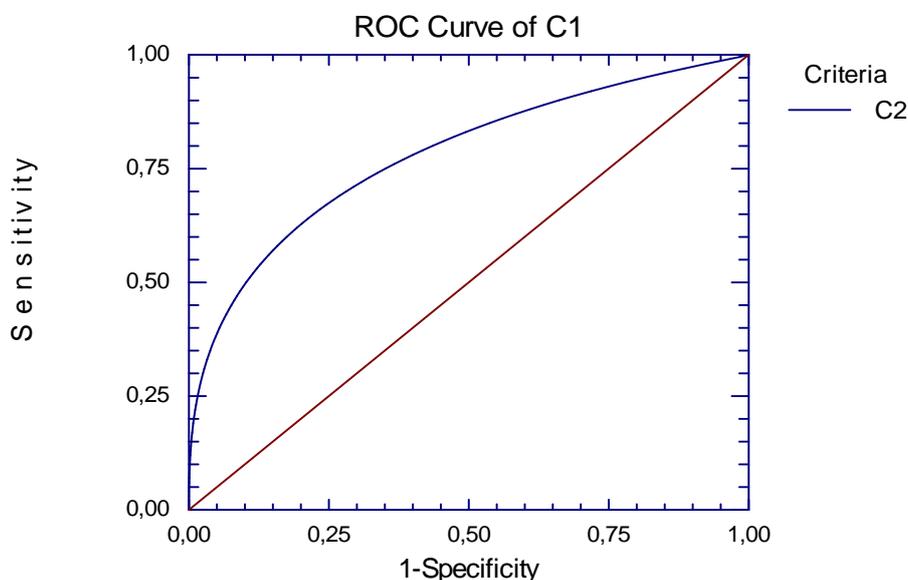


Рис. 9. ROC-кривая для общего дискриминантного уравнения ($D = +3,611 \times \text{ПКТ} - 0,035 \times \text{СРБ} + 2,281 \times \text{IL-6} + 2,335 \times \text{TNF-}\alpha$).

Обращает на себя внимание статистически значимое увеличение площади ROC-кривой при объединении уровней исследуемых биомаркеров – с $0,81 \pm 0,05$ у прокальцитонина до $0,86 \pm 0,07$ ($p < 0,004$). Увеличение данных показателей свидетельствует об улучшении диагностической и прогностической способности комплекса показателей относительно применения одного из маркеров воспаления.

По данным В. Müller (2007), при обследовании у 373 из 545 пациентов была выявлена внебольничная пневмония, у 132 – другие инфекции дыхательных путей, у 40 – другие заболевания. Площадь под ROC-кривой в модели диагностики внебольничной пневмонии на основании стандартных клинических симптомов (повышение температуры тела, кашель, выделение мокроты, отклонение от нормы результатов аускультации легких и диспноэ) составляла 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,75-0,83).

Данный показатель значимо увеличивался при включении в оценку результатов определения концентрации прокальцитонина и высокочувствительного С-реактивного белка (0,92, 95% ДИ 0,89-0,94; $p < 0,001$). При этом концентрация прокальцитонина в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии обладала более высокой значимостью по сравнению с концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка и количеством лейкоцитов (ППК 0,88, 95% ДИ 0,84-0,93 vs ППК 0,76, 95% ДИ 0,69-0,83 vs ППК 0,69, 95% ДИ 0,62-0,77 соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, концентрация прокальцитонина в крови по сравнению с другими показателями (ППК 0,85, 95% ДИ 0,80-0,91; $p < 0,01$) обладала наиболее высокой прогностической значимостью в отношении развития бактериемии. Был также отмечен рост концентрации прокальцитонина с увеличением степени тяжести внебольничной пневмонии в отличие от концентрации С-реактивного белка и количества лейкоцитов (В. Müller et al., 2007).

Таким образом, в оценке диагностической ценности наиболее значимы уровни прокальцитонина, TNF- α и С-реактивного белка, имеющие более высокие показатели диагностической чувствительно-

сти, специфичности и наибольшую площадь характеристической кривой. Использование комплекса маркеров воспаления (IL-6, IL-2, TNF- α , С-реактивного белка и прокальцитонина) увеличивает диагностическую и прогностическую способность относительно применения одного из маркеров воспаления.

5.2. Прогнозирование осложненного течения внебольничной пневмонии

В последние годы для решения проблем прогнозирования течения и исходов внебольничной пневмонии активно привлекаются методы математического моделирования. Моделирование бронхолегочных заболеваний позволяет эффективнее проводить дифференциальную диагностику, прогнозировать развитие осложнений (Л.Д. Сидорова, 1999; Е.Г. Петрякова, 2003; М.Н. Лебедева, 2005). Математический анализ позволяет объективно проводить сравнение по одному или группе признаков (при этом каждый признак анализируется отдельно от других) или устанавливать взаимосвязи (корреляции, ассоциации) двух признаков. Учитывая, что оценка течения воспалительного процесса при внебольничной пневмонии включает достаточно большое количество показателей, для их одновременного рассмотрения целесообразно использовать многофакторный анализ.

Одним из таких методов может выступать дискриминантный анализ. Он позволяет разработать формальное правило отнесения нового объекта исследования (пациента) к той или иной ранее изученной группе для решения задач прогноза, а также выявить наиболее информативные признаки для дифференциации двух групп объектов из некоторого набора признаков. Метод дискриминантного анализа позволяет решить задачи классификации – отнесение изучаемого пациента к одной из нескольких групп на основе измерения у него некоторого числа признаков.

В общем случае задача дискриминации формулируется следующим образом. Пусть результатом наблюдения над объектом является реализация k -мерного случайного вектора. Требуется установить пра-

вило, согласно которому по наблюдаемому значению вектора x объект относят к одной из возможных совокупностей. Для построения правила дискриминации все выборочное пространство R значений вектора x разбивается на области так, что при попадании в x объект относят к совокупности.

Правило дискриминации выбирается в соответствии с определенным принципом оптимальности на основе априорной информации о совокупностях извлечения объекта. При этом следует учитывать размер убытка от неправильной дискриминации. Априорная информация может быть представлена как в виде некоторых сведений о функции мерного распределения признаков в каждой совокупности, так и в виде выборок из этих совокупностей. Априорные вероятности могут быть либо заданы, либо нет. Очевидно, что рекомендации будут тем точнее, чем полнее исходная информация.

С точки зрения применения дискриминантного анализа наиболее важной является ситуация, когда исходная информация о распределении представлена выборками из них. В этом случае задача дискриминации ставится следующим образом.

Пусть имеется выборка из совокупности, причем каждый объект выборки представлен k -мерным вектором параметров. Произведено дополнительное наблюдение над объектом, принадлежащим одной из совокупностей. Требуется построить правило отнесения наблюдения к одной из этих совокупностей.

Обычно в задаче различения переходят от вектора признаков, характеризующих объект, к линейной функции от них, дискриминантной функции гиперплоскости, наилучшим образом разделяющей совокупность выборочных точек. Наиболее изучен случай, когда известно, что распределение векторов признаков в каждой совокупности нормально, но нет информации о параметрах этих распределений. Здесь естественно заменить неизвестные параметры распределения в дискриминантной функции их наилучшими оценками. Правило дискриминации можно основывать на отношении правдоподобия.

Непараметрические методы дискриминации не требуют знаний о точном функциональном виде распределений и позволяют решать за-

дачи дискриминации на основе незначительной априорной информации о совокупностях, что особенно ценно для практических применений.

В параметрических методах эти точки применяются для оценки параметров статистических функций распределения. В параметрических методах построения функции, как правило, используется нормальное распределение.

В нашей работе реализован новый методический подход к проблеме оценки тяжести и прогнозирования развития осложнений ВП, заключающийся в анализе клинических и лабораторно-инструментальных данных и уровней современных биомаркеров воспаления, с использованием методов статистического анализа. Это позволило создать дискриминантное уравнение, позволяющее оценить тяжесть, прогнозировать характер течения и развитие возможных осложнений внебольничной пневмонии.

Разработка математических моделей для оценки тяжести и прогнозирования течения ВП проводилась нами на основании результатов лабораторных показателей у 80 обследованных больных.

С целью разработки прогнозирования развития осложнений у больных с внебольничной пневмонией по показателям биохимических маркеров воспаления нами выведено дискриминантное уравнение:

$$D = +3,611 \times PKT - 0,035 \times CPB + 2,281 \times IL - 6 + 2,235 \times TNF - \alpha,$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 15,60.

При достижении значения D большего или равного 15,60 можно прогнозировать развитие осложнений у больных ВП: при D меньше, чем 15,60, прогнозируется неосложненное течение внебольничной пневмонии с вероятностью правильного прогноза 78,3%.

Ниже приводится пример применения разработанного способа в клинической практике.

Пример 1. Больной К., 49 лет, поступил в городскую клиническую больницу с жалобами на выраженный кашель с мокротой сли-

зистого характера, одышку, боли в грудной клетке слева, повышение температуры тела до 38,7°C.

Анамнез: на фоне переохлаждения в течение трех дней повышение температуры тела до фебрильного уровня, кашель, боли в грудной клетке. На амбулаторном этапе принимал жаропонижающие препараты. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в стационар.

Сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь и хронический гастродуоденит.

Объективно: состояние средней степени тяжести, тяжесть обусловлена выраженным интоксикационным синдромом. При перкуссии органов легких отмечается притупление легочного звука слева от угла лопатки. При аускультации дыхание резко ослаблено над нижними отделами левого легкого, влажные хрипы, частота дыхательных движений до 24 в минуту.

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови (гемоглобин – 133 г/л, эритроциты – $3,85 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 5%, СОЭ – 29 мм/час); биохимический анализ крови (общий белок – 69 г/л, билирубин – 8 мкмоль/л, мочевины – 5,2 ммоль/л). Бактериологическое исследование мокроты выявило *Haemophilus influenzae* – 10^6 . При рентгенологическом исследовании – неоднородная инфильтрация в нижней доле слева, умеренный гидроторакс слева. Биохимические маркеры воспаления в периферической крови: С-реактивный белок – 105 мг/л, IL-2 – 1,8 пг/л, IL-6 – 15,5 пг/л, TNF- α – 4,8 пг/л, прокальцитонин – 0,5-2,0 нг/л (2 балла).

Клинический диагноз: внебольничная пневмония в нижней доле левого легкого, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность I.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, высокий риск. Хронический гастродуоденит, ремиссия.

С целью прогнозирования развития осложнений решено дискриминантное уравнение:

$$D = +3,611 \times 2 - 0,035 \times 105 + 2,281 \times 1,8 - 6 + 2,235 \times 4,8,$$
$$D = 20,03.$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (15,60), прогнозируется развитие осложнений.

Больному проводилась адекватная антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, направленная на улучшение бронхиального дренажа. Несмотря на проведенную комплексную терапию, у него развились осложнения в форме острой дыхательной недостаточности и экссудативного плеврита.

Таким образом, с помощью решения дискриминантного уравнения по показателям маркеров воспаления в периферической крови больных с внебольничной пневмонией можно прогнозировать развитие осложнений с первых суток нахождения в стационаре.

Для уточнения прогностической ценности используемой шкалы CURB-65 составлено дискриминантное уравнение

$$D = +23,682 \times \text{балл шкалы CURB-65},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 45,49; при D меньше, чем 45,49, прогнозируется неосложненное течение ВП с вероятностью правильного прогноза 67,6%.

С целью разработки прогнозирования развития осложнений у больных с ВП по показателям биохимических маркеров воспаления и прогностической шкалы нами выведено дискриминантное уравнение:

$$D = +13,258 \times \text{ПКТ} + 2,824 \times \text{TNF} - \alpha + 2,225 \times \text{балл шкалы CURB-65},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 46,10; при величине D больше 46,10 у больных с ВП прогнозируется развитие осложнений, при D меньше, чем 46,10, – неосложненное течение внебольничной пневмонии.

Ниже приводится пример применения разработанного способа в клинической практике.

Пример 2. Больная Л., 46 лет, поступила в отделение пульмонологии городской клинической больницы с жалобами на кашель с

мокротой слизистого характера, одышку, боли в грудной клетке справа, усиливающиеся при глубоком вдохе, повышение температуры тела до 38,6°C, слабость, потливость.

Анамнез: на фоне острой респираторной вирусной инфекции, в течение 4 дней повышение температуры тела до 39°C, кашель, боли в грудной клетке справа. На амбулаторном этапе принимала жаропонижающие, муколитические препараты. Больная доставлена в стационар в экстренном порядке.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Дыхательные движения ритмичные. При аускультации дыхание справа ниже угла лопатки ослаблено, в нижних отделах не проводится, справа влажные хрипы, частота дыхательных движений до 26 в минуту, частота сердечных сокращений до 100 ударов в минуту, артериальное давление 115 и 80 мм рт. ст.

Лабораторные исследования: результаты клинического анализа крови – гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $12,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 6%, скорость оседания эритроцитов – 26 мм/час; результаты биохимического анализа крови – общий белок – 63 г/л, билирубин – 28 мкмоль/л, мочевины – 6,6, ммоль/л. При бактериологическом исследовании мокроты – *Staphylococcus aureus* 10^7 . Рентгенологическое исследование показало наличие очага инфильтрации без четких контуров и границ в нижней доле правого легкого. Биохимические маркеры воспаления в периферической крови: TNF- α – 8,6 пг/л, прокальцитонин – 0,5-2,0 нг/л (2 балла). Прогностическая шкала CURB-65 – 2 балла.

Клинический диагноз: внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность I.

С целью прогнозирования развития осложнений решено дискриминантное уравнение:

$$D = +13,258 \times 2 + 2,824 \times 8,6 + 2,225 \times 2,$$

$$D = 55,252.$$

Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (46,10), прогнозировалось осложненное течение ВП.

Больной проводилась адекватная антибактериальная, дезинтоксикационная, терапия, направленная на улучшение бронхиального дренажа. Несмотря на проведенную комплексную терапию, у нее развились осложнения в форме острой дыхательной недостаточности и экссудативного плеврита.

Таким образом, с помощью решения дискриминантного уравнения по показателям маркеров воспаления в периферической крови и прогностической шкалы у больных с ВП можно прогнозировать развитие осложнений на ранних сроках госпитализации. Эффективность прогнозирования составила 82,7%. Добавление к шкале CURB-65 биомаркеров прокальцитонина, С-реактивного белка и цитокинов улучшает способность прогнозировать осложненное течение внебольничной пневмонии и увеличивает вероятность правильного прогноза с 67,6% до 82,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема пневмонии сохраняется во всем мире из-за ее большой распространенности, отсутствия тенденции к улучшению исходов лечения, несмотря на применение новейших антибактериальных препаратов. Летальность при пневмониях не снижается, а число больных с затяжным, а также с осложненным течением неуклонно растет. Следовательно, высокая заболеваемость, осложненное течение, возрастающая летальность определяют актуальность изучения клинических и диагностических аспектов течения пневмонии. Высокий уровень диагностических ошибок при внебольничной пневмонии, обусловленных недооценкой тяжести состояния больного, несвоевременным началом адекватной антибактериальной терапии, как следствие – рост числа больных с осложненным течением и летальным исходом, низкая информативность существующих прогностических шкал диктуют необходимость поиска современных маркеров для прогнозирования течения и тяжести пневмонии на ранних сроках госпитализации пациента.

Учитывая, что некоторые биомаркеры воспаления опережают морфологические изменения в тканях и развитие клинических проявлений при внебольничной пневмонии, данные показатели могут рассматриваться как ранние предикторы развития, течения и исхода заболевания. В современной научной литературе особое внимание уделяется малоизученным биомаркерам – прокальцитонину и ряду провоспалительных цитокинов.

В предложенной монографии освещены основные вопросы, касающиеся изучения диагностической значимости современных биомаркеров воспаления, а также использования данных показателей с целью прогноза течения и исхода внебольничной пневмонии.

При сравнительном анализе исследуемых маркеров установлено, что уровень С-реактивного белка, IL-6, TNF- α и прокальцитонина в сыворотке крови больных ВП увеличивается пропорционально степени тяжести заболевания, наиболее значимо – при тяжелой степени. Уровень данных биомаркеров воспаления является предиктором раз-

вития осложнений и летального исхода. У больных с осложнениями в форме дыхательной недостаточности, экссудативного плеврита, сепсиса, токсических нефрита и гепатита, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, абсцедирования легочной ткани и отека легких в первые сутки госпитализации уровень IL-6 увеличивался в 10 раз, остальных биомаркеров воспаления – в 2 раза по сравнению с больными, у которых отмечалось неосложненное течение.

Уровень биомаркеров воспаления у больных с последовавшим летальным исходом при поступлении был вдвое выше по сравнению с уровнем у больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии и в 1,5 раза – по отношению к осложненному течению. Выявлено, что основными диагностическими критериями тяжести, прогнозирования развития осложнений и риска летального исхода явились: TNF- α при легкой степени тяжести ВП, TNF- α и прокальцитонин – при средней степени тяжести, прокальцитонин, TNF- α и IL-6 – при тяжелой степени.

С использованием современных методов математического анализа, отображающих диагностические и прогностические качества показателей, нами доказано, что в диагностической оценке наиболее значимыми в порядке убывания явились уровни прокальцитонина, TNF- α и С-реактивного белка, имеющие более высокие показатели диагностической чувствительности и специфичности и максимальную площадь под характеристической ROC-кривой. Использование комплекса биомаркеров воспаления (прокальцитонина, TNF- α , IL-6, IL-2 и С-реактивного белка) увеличивает диагностическую и прогностическую способность относительно применения одного из маркеров воспаления.

С помощью методов дискриминантного анализа разработаны способы прогнозирования развития осложнений у больных внебольничной пневмонией на ранних сроках госпитализации; на основе оценки прокальцитонина, ряда провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка предложены математические дискриминантные уравнения прогнозирования осложненного течения внебольничной

пневмонии. Доказано, что совместное использование биомаркеров воспаления (прокальцитонина и цитокинов) и шкалы CURB-65 повышает эффективность прогнозирования неблагоприятного исхода ВП. С помощью решения дискриминантного уравнения по показателям биомаркеров воспаления в периферической крови и прогностической шкалы CURB-65 у больных внебольничной пневмонией на ранних сроках госпитализации можно прогнозировать развитие осложнений. Эффективность прогнозирования составила 82,7%.

Таким образом, комплексный анализ сведений о больном внебольничной пневмонией, клинической картины заболевания, лабораторных данных, дополненных современными биомаркерами воспаления, является рациональным подходом к решению вопросов оценки тяжести и прогнозирования течения внебольничной пневмонии. Полученные математические модели дают возможность применить всю совокупность сведений, получаемых при обследовании больного, систематизировать их в единое уравнение и прогнозировать осложненное течение внебольничной пневмонии на ранних сроках госпитализации пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Внебольничная пневмония // *Consilium medicum*. – 2003. – № 2. – С. 316-327.
2. Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А. Иммуноадыютивный эффект цитокинов // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. – № 3. – С. 19-22.
3. Авдеева М.Г., Шубич М.Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа // *Клинич. лабораторная диагностика*. – 2003. – № 6. – С. 3-10.
4. Клинико-сцинтиграфическая характеристика в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничной пневмонии / Т.С. Агеева [и др.] // *Терапевтич. архив*. – 2011. – № 3 (83). – С. 31-37.
5. Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России // *Пульмонология*. – 2006. – № 4. – С. 15-18.
6. Белковый спектр сыворотки крови при пневмониях и раке легких. Ученые записки Горьковского гос. мед. института им. С.М. Кирова. – ВПИ XII, 1981. – 87 с.
7. Зависимость объема и осложнений пневмоний от их этиологии (по материалам аутопсий) / А.М. Белаш [и др.] // *Сб. резюме XII национального конгресса по болезням органов дыхания*. – М., 2002. – № 011.
8. Роль биомаркеров в предсказании прогноза выживаемости при внебольничной пневмонии / П.Г. Билаев [и др.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64 (7). – P. 587-591.
9. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. – М.: Медицина, 1982. – 464 с.
10. Бутюгов А.А. Взаимодействие реактантов острой фазы воспаления и цитокинов с бактериальными эндотоксинами: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 29 с.
11. Валимухаметова Д.А., Хамитов Р.Ф. Оценка прогностической значимости количественной информативности признаков острой пневмонии // *Казан. мед. журн*. – 1998. – № 4. – С. 248-251.
12. Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Клиническая оценка эффективности применения прогностических шкал у пациентов с внебольничной пневмонией // *Клинич. медицина*. – 2003. – № 11. – С. 62-66.
13. Гельцер Б.И., Проселкова Е.В. Система цитокинов и болезни органов дыхания. – Владивосток, 2005. – 320 с.
14. Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных пневмонией во время пандемии гриппа типа А (H1N1) / А.В. Говорин [и др.] // *Пульмонология*. – 2011. – № 1. – С.41-45.
15. Григорьев С.Г., Иванов В.В., Мизерене Р.В. Многомерные математико-статистические модели классификации в медицине. – СПб.: Нева, 2005. – 45 с.

16. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония. Алгоритмы диагностического поиска и антибактериальной терапии // Русский мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 752-757.
17. Долмашкина М.А. Клинико-диагностическое и прогностическое значение комплексной оценки активности воспаления при внебольничной пневмонии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2005. – 27 с.
18. Жолондзь Н.Н. Клиника и течение внебольничной пневмонии у людей молодого возраста с дефицитом массы тела: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Владивосток, 2003. – 20 с.
19. Зайратьян О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000 гг.). Архив патологии (приложение). – М.: Медицина, 2002. – 210 с.
20. Зайцев Н.Г. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. – М.: Наука, 1984. – С. 277-280.
21. Замотин Б.А., Артемов В.Г. Казберюк Н.А. Математическое обоснование к созданию программы для ЭВМ по непрерывному автоматизированному поиску факторов риска // Сб. резюме II Всесоюзн. конгр. по болезням органов дыхания. – Челябинск, 1991. – № 765. – С. 165.
22. Зубков М.Н. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых // Пульмонология. – 2005. – № 5. – С. 15-18.
23. Ивановский В.Б., Паукер М.Н., Нейштадт А.С. Этапы и качество лечебной диагностики пневмоний затяжного течения в туберкулезном стационаре // Клинич. медицина. – 2011. – № 1. – С. 31-34.
24. Инсарская Т.И. Клинико-функциональные соотношения у больных с очаговой пневмонией в зависимости от распространенности процесса / Т.И. Инсарская, В. М. Иванов // Сб. резюме VI национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1996. – № 1307.
25. Инструкция по применению иммуноферментного набора для количественного определения человеческого TNF- α в человеческой сыворотке, плазме, моче и супернатанте культур клеток. – Bender MedSystem от 02.01.07. – 6 с.
26. Инструкция по применению иммуноферментного набора для количественного определения человеческого IL-2 в человеческой сыворотке, плазме, супернатанте культур клеток и других биологических жидкостей. – Bender MedSystem от 22.08.06. – 7 с.
27. Инструкция по применению иммуноферментного набора для количественного определения человеческого IL-6 в человеческой сыворотке, плазме, супернатанте культур клеток. – Bender MedSystem от 22.08.06. – 7 с.
28. Инструкция по применению иммунохроматографического теста для определения PCT (прокальцитонина) в сыворотке и плазме человека. – BRAHMS DIAGNOSTIC. – 4 с.
29. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови (высокочувствительный). – Вектор-БЕСТ. – 12 с.

30. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил / В.Ф. Ульянычева [и др.] // Информатика и системы управления. – 2009. – № 4 (22). – С. 13-15.
31. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / А.В. Караулов [и др.]; под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
32. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса // Руководство Brahms. – 2004. – 24 с.
33. Ключев В.М., Андашев В.Н. Применение методов математического моделирования в клинической практике // Воен.-мед. журнал. – 1997. – № 5. – С. 41-47.
34. Колесникова В.В., Корольчук И.С. Особенности течения острых пневмоний в амбулаторно-поликлинических условиях // Сб. резюме VII национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1997. – № 993 – С. 367-368.
35. Клеточные факторы местной защиты при внебольничной пневмонии / Н.М. Кондрашова [и др.] // Цитология. – 2010. – № 7. – С. 588-595.
36. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Коротич О.П. Оценка тяжести и исходов внебольничной пневмонии с применением шкалы FINE // Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. – Благовещенск, 2006. – С. 137-140.
37. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Коротич О.П. Особенности течения пневмоний у лиц пожилого возраста в условиях Приамурья // Современные тенденции развития теории и практики геронтологии и гериатрии: материалы научно-практического форума. – Благовещенск, 2006. – С. 120-125.
38. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Налимова Г.С. Динамика исходов внебольничной пневмонии в свете соблюдения рекомендаций Российского респираторного общества // Материалы II съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. 24-25 октября 2007 г. – Благовещенск, 2007. – С. 72-74.
39. Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокиновый профиль энтеробактериальной пневмонии в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 4. – С. 27-31.
40. Куценко М.А., Баранова И.А. Современная тактика диагностики и лечения внебольничной пневмонии // Мед. совет. – 2009. – № 3. – С. 25-32.
41. Ландышев С.Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмонии // Тер. архив. – 1998. – № 3. – С.37-39.
42. Ландышев Ю.С., Леншин А.В. Руководство по пульмонологии. – Благовещенск: РИО, 2003. – 183 с.
43. Лаптева И.М., Крыжановский В.Л. Пневмонии тяжелого течения // Мед. новости. – 2004. – № 10. – С. 25-36.
44. Лебедева М.Н., Гаврилов О.В. Новые подходы к прогнозированию течения внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 20-21.

45. Ледовая А.В., Ильяшевич И.Г. Этиология внебольничной пневмонии // Сб. резюме XIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – С. 45, № 043.
46. Логвиненко А.С. Особенности внебольничных пневмоний у умерших в стационарах г. Новосибирска в 1994-1996гг. // Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии. XXX Всероссийская научн.-практ. конференция: сб. материалов. – СПб., 1997. – С. 201-203.
47. Лучанинов Э.В., Колосов В.П., Гельцер Б.И. Внебольничная пневмония и дизадаптационный синдром (патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение). – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 199 с.
48. Марчук Г.И., Баренцова Э.П. Острые пневмонии: иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М.: Наука, 1989. – 240 с.
49. Маркелова Е.В. Система цитокинов у больных с острыми повреждениями легких и клиничко-иммунологическое обоснование терапии лейкинфероном: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Владивосток, 2000. – 49 с.
50. Московчук А.Ф., Болотникова В.А. Пневмония: актуальная проблема медицины // Сб. резюме XIX национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2009. – С. 193, № 217.
51. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.
52. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология: методическое пособие. – Благовещенск, 2010. – 144 с.
53. Нарышкина С.В., Пирогов А.Б., Колосов В.П. Цитокиновый профиль и его взаимосвязь с контролем бронхиальной астмы // Материалы XV Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, – Дубай, ОАЭ, 24-27 апреля 2010; Междунар. журнал по иммунореабилитации. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 103-114.
54. Недоспасов С.А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 2. – С.207-214.
55. Непутяхин А.И., Малыгин В.А. Опыт использования ЭВМ в практике работы пульмонологического отделения // Эпидемиология и диагностика неспециф. заболеваний легких: межвуз. науч. сб. – Саратов, 1988. – С.141-142.
56. Новиков В.Е. Ошибки диагностики и антибактериальной терапии внебольничных пневмоний // Consilium Medicum. – 2010. – № 4. – С.25-29.
57. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.В. Межклеточные взаимодействия. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
58. Клиничко-иммунологические маркеры затяжной внебольничной пневмонии у пожилых людей / М.А. Панеева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2010. – № 7-8. – С. 9-13.
59. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Цитокиновый профиль у больных с сочетанной кардиореспираторной патологией // XIX национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. – М., 2009. – С. 390.

60. Патофизиология: в 3 т. / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядкина. – М.: Академия, 2006. – Т. 1. – 272 с.
61. Петрякова Е.Г., Щербина О.В. Бронхиальная астма: математические модели выявления территорий риска // Сб. резюме XIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – № 020. – С. 254.
62. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунологические нарушения связанные с дефицитом СРБ в организме // Иммунология. – 1993. – № 9. – С. 13-17.
63. Полевщиков А.В. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р в системе иммунорегуляции: автореф. дис. ...д-ра биол. наук. – СПб., 1997. – 40 с.
64. Попович С.Е. Клинико-диагностическое значение прокальцитонина, С-реактивного белка и транс-резонансной функциональной топографии при внебольничной пневмонии: автореф. дис. ...канд. мед. наук – М., 2008. – 21 с.
65. Прокальцитонин – новый показатель в диагностике тяжелой инфекции / Е.А. Проколенко [и др.] // Укр. мед. час. – 2001. – № 4 (24). – С. 129-137.
66. Проценко Д.Н. Значение цитокинеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких // Проблемы клинич. медицины – 2008. – № 3 (15). – С. 92-97.
67. Рачина С.А., Козлов Р.С. Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 5-15.
68. Респираторная медицина / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1, 2. – 1684 с.
69. Рыдковская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 4, № 3. – С.4-10.
70. Савченко В.М. Компьютерная диагностика хронического бронхита на этапе восстановительного лечения // Сб. резюме IV национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1994. – № 1104. – С. 167.
71. Семенов В.А., Корнеев В.К., Семенов В.А. Математический метод обработки медицинской информации у больных с неспецифическими заболеваниями легких // Сб.резюме IV национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1994. – № 1104. – С. 183.
72. Сидорова Л.Д., Домникова Н.П. Прогнозирование исхода при нозокомиальной пневмонии // Тер. архив. – 1999. – № 12. – С.37-40.
73. Симбирцева А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-21.
74. Синопальников А.И. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 1. – С. 54-68.
75. Синопальников А.И. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых: фокус на моксифлоксацин // Врач. – 2011. – № 4. – С. 57-62.

76. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся (неразрешающаяся) внебольничная пневмония // Русский мед. журнал. – 2009. – Т. 17, № 5. – С. 361-368.
77. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. – М.: Премьер МТ; Наш город, 2007. – 352 с.
78. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых // Consilium medicum. – 2009. – № 2. – С. 128-137.
79. Сиротко И.И. Клинико-эпидемиологические особенности пневмоний в организованных коллективах как отражение изменения здоровья популяции: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М.: ГИУВ, 2000. – 40 с.
80. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. Приказ МЗ РФ от 01.10.98. № 300. – М.: ГРФНТБ, 1999. – 40 с.
81. Страчунский Л. С., Веселов А.В. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова. – М.: Атмосфера, 2005. – 200 с.
82. Суринова А.Е., Збарской И.А. Здравоохранение в России: стат. сб. – М.: Росстат, 2009. – 365 с.
83. Тарасова И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 1 (24). – С. 36-40.
84. Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства // Клинич. лабораторная диагностика. – 2004. – № 8. – С. 3-10.
85. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2001. – 231 с.
86. Усербаев С.Б., Семенова Р.И. Критерии прогнозирования течения пневмонии // Сб. резюме IV национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1994. – № 711. – С. 277.
87. Фадеева Г.Б. Система инфекционного контроля в отделениях новорожденных высокого риска: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 с.
88. Флетчер Р.Ф., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины, пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
89. Фрейдлин И.С. Прикладные аспекты современного учения о цитокинах // Тихоокеанский мед. журнал. – 1999. – № 3. – С. 13-19.
90. Христолюбова Е.И. Анализ смертельных исходов внебольничной пневмонии // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 68-70.
91. Христолюбова Е.И., Волокова Л.И. Ошибки диагностики и лечения пневмоний в поликлинических условиях // Тер. архив. – 2005. – № 1. – С. 8-12.
92. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 35-38.

93. Чернушенко Е.Ф., Когосова Е.С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. – Киев: Киев-здоров'я, 1981. – 206 с.
94. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 80 с.
95. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2006. – 76 с.
96. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. – М.: МИА, 2006. – 462 с.
97. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии // Лабораторная мед. – 2003. – № 6. – С. 35-41.
98. Широхова Н.М., Карабиненко А.А. Роль пульмотропных антител в иммунопатогенезе внебольничных пневмоний у больных пожилого и старческого возраста // Российский мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 3-7.
99. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/ацитокиновой терапии // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 9-12.
100. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии // Consilium medicum. – 2006. – № 1 (8). – С. 1-5.
101. Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии. – М., 2002. – 287 с.
102. Almirall J., Bolibar I. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 1335-1342.
103. Procalcitonin in diagnosis of severe infection / B. Al-Nawas [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 1996. – Vol. 1 (7). – P. 331-333.
104. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease correlates for success // Thorax. – 1999. – Vol. 50. – P. 755-757.
105. Aouifi A., Piriou V. Usefulness of PCT for diagnosis of infection in cardiac surgical patients // Crit. Care. Med. – 2009. – Vol. 46 (7). – P. 3171-3176.
106. Assicot M., Gendrel D. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // Lancet. – 2003. – Vol. 341. – P. 515-518.
107. Barrifì F. Epidemiology of lower respiratory tract infections // J. of Chemoth. – 1995. – Vol. 7 (4). – P. 263-276.
108. Bartlett J.G., Brewer N.S. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 16. – P. 145-151.
109. Bataille R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo // Arthritis. Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 982-984.
110. Calcitonin gene family of peptides. / K. Becker [et al.] // Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism // ed. K. Becker. – Philadelphia, 2001. – P. 520-534.

111. Becker K., Monaghan K., Silva O. Immuno-cytochemical localisation of calcitonin in Kulschitzky cells of human lung // *Arch Path. Lab. Med.* – 1999. – Vol. 134. – P. 49-55.
112. Detection of receptors for IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M, and ciliary neurotrophic factor in bone marrow stromal osteoblastic cells / T. Bellido [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006 – Vol. 218. – P. 431-437.
113. Berger C., Uehlinger J., Ghelfi D. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia // *Eur. J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 154. – P. 138-144.
114. Bistrian B. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27 (3). – P. 452-453.
115. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX) / U. Boeken [et al.] // *Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 8. – P. 550–554.
116. Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS and sepsis / U. Boeken [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 46 (6). – P. 348-351.
117. Bohuon C. A brief history of procalcitonin // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 146-147.
118. Bone R.C. Sepsis and complications: the clinical problem // *Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 22 (7). – P. 8-11.
119. Bone R.S. The pathogenesis of sepsis // *Ann. Inter. Med.* – 1997 – Vol. 115 (6). – P. 457-469.
120. Brunkhorst F.M. Discrimination of infectious and non infectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 2172-2176.
121. Discrimination of infectious and non-infectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin / F.M. Brunkhorst [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 29. – P. 1862-1866.
122. Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forycky Z.E. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol.26. – P. 148-152.
123. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia / R. Brunkhorst [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2002. – Vol. 8 (2). – P. 93-100.
124. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection / R. Brunkhorst [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 26. – P. 199-201.
125. Brunkhorst F.M., Wagner J. Identification of immuneactivation of infections origin by PCT- immunoreactivity indifferent body fluids // *Clin. Intensive Care.* – 1996. – Vol. 6. – P. 352-357.

126. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock / F.M. Brunkhorst [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000b. – Vol. 26, Suppl. 2. – P. 148-152.
127. Buck C., Bundschu J., Gallati H. Interleukin 6: a sensitive parameter for early diagnosis of bacterial infection // *Pediatr.* – 1994. – Vol. 93 (1). – P. 54-58.
128. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection / C. Buck [et al.] // *Pediatrics.* – 1996. – Vol. 97. – P. 36-38.
129. Capelastegui A., España P.P., Quintana J.M. et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia / A. Capelastegui [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2006. – Vol. 27(1). – P. 151-157.
130. Procalcitonin is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients / C. Cheval [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 153-158.
131. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge / C. Chiesa [et al.] // *Infection.* – 1998. – Vol. 26. – P. 236-241.
132. Reliability of procalcitonin concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates / C. Chiesa [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 26. – P. 664-672.
133. C-Reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal implications, and infection / C. Chiesa [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 60-68.
134. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference and analysis of material and perinatal confounders / C. Chiesa [et al.] // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 1016-1022.
135. Effect of procalcitonin-guided therapy on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded trial / M. Christ-Crain [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P.233-240.
136. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin and pneumonia: Is it a useful marker? // *Current Infectious Disease Reports.* – 2007. – Vol. 9 (3). – P. 233-240.
137. Clyne B., Olshaker J.S. The C-reactive protein // *J. Emerg. Med.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1019-1025.
138. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia / H. Correa [et al.] // *Chest.* – 1997. – № 112 (4). – P. 1050-1054.
139. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas / R. Callio [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2001. – Vol. 9. – P. 124-128.
140. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia / E. Carcia Vazquez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P.702-705.
141. CPR gene variation and risk community-acquired pneumonia / K.J. Mukamal [et al.] // *Reshriology.* – 2010. – Vol. 15 (1). – P. 160-164.
142. Dandola P., Nix D. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79 (6). – P. 1605-1608.

143. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways / S.J. Deventer [et al.] // *Blood*. – 1990 – Vol. 76. – P. 2520-2526.
144. Doellner H., Haereid P. Interleukin 6 concentrations in neonates evaluated for sepsis // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132. – P. 295-299.
145. Du Clos T.W. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens // *Mol. Biol. Rep.* – 1996. – Vol. 23. – P.253-260.
146. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk and prognosis // *Eur. Respir. Mon.* – 1996. – Vol. 3. – P. 13-35.
147. Ewing S., Schafer D. Severity assessment in community-acquired pneumonia // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1193-1201.
148. Farr B.M., Sloman A.J., Fisch M.J. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 115. – P.428-436.
149. Fine M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 150. – P. 570-578.
150. Franz A.R., Kron M. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18. – P. 666-671.
151. Fromm A.H. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1026-1031.
152. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 448-454.
153. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 348. – P. 354-360.
154. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. / E. Garcia [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 702-705.
155. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host – and pathogen-related factors and outcomes / C. Garcia-Vidal [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65 (1). – P. 77-81.
156. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. / E. Garco [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 702-705.
157. Procalcitonin as marker for the early diagnosis of neonatal infection / D. Gendrel [et al.] // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 128. – P. 570-573.
158. Gendrel D., Bohuon C. PCT a marker of bacterial infection // *Infection*. – Vol. 25 (3). – P. 133-134.
159. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as marker of bacterial infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19. – P. 679-688.
160. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection // *Infection*. – 1997. – Vol. 25. – P. 133-134.

161. Gramm H., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen wirtsawort. Longitudinalstudien bei Patientenmin Sepsis und Peritonitis // *Chir Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 11 (2). – P. 51-54.
162. Gramm H.J., Lode H. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1995. – Vol. 120 (14). – P. 54-58.
163. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting // *Ann. Clin. Biochem.* – 2002. – Vol. 39. – P. 130-135.
164. Gupta A.K., Curtis A.S. Lactoferrin and certuoplasmin derivatized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors / J. Guibourdenche [et al.] // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – P. 3029-3040.
165. Hanson L.A., Jodal U. The diagnostic value of C-reactive protein // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 2 – P. 87-89.
166. Harris M., Costarino A., Sullivan J. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 396-402
167. Hasse V. Point of care testing for C-reactive protein // *Australian Family Physician.* – 2006. – Vol. 35 (7). – P. 115-122.
168. Hasse V. Point of importance for C-reactive protein // *Australian Family Physician.* – 2006. – Vol. 35 (7). – P. 513-516.
169. Hedlung M., Hansson L. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis // *Infection.* – 2000. – Vol. 28. – P. 68-73.
170. Interleukin-6 and the acute phase response / P.C. Heinrich [et al.] // *Biochem J.* – 1990 – Vol. 265. – P. 621-636.
171. Cytokine appearance in human endotoxemia and primat pacteremia / D.C. Hesse [et al.] // *Surg Gynecol obstet.* – 1998 – Vol. 166. – P. 147-153.
172. Hopstaken R.M. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection // *Br. J. Gen. Pract.* – № 53. – P. 358-364.
173. Hopstaken R.M., Muris J.W. Knottnerus J.A. Contubution of sings, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection // *Br. J. Gen. Pract.* – 2003. – Vol. 53. – P. 358-364.
174. Interleukin 6 a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacteria infection / D. Hosket [et al.] // *Pediatrics.* – 1994. – Vol. 93. – P. 54-58.
175. Ip M., Rainer T., Lee N. Value of serum procalcitonin, neopretin and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 59. – P. 131-136.
176. Johnsson H.L., Chiou C.C., Cho C.T. Application of acute phase reactants in infectious diseases // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 1999. – Vol. 32. – P.73-82.
177. Umbilical cord blood procalcitonin C-reactive protein concentration as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection / N. Joram [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91. – P. 65-66.

178. Jurges E., Henderson D. Inflammatory and immunological markers in pre-term infants: correlation with disease // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 105. – P. 551-555.
179. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. Am / V Kaplan [et al.] // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165 (6). – P. 766-772.
180. Kenneth McIntosh M.D. Community-Acquired pneumonia // *Nyt. New England J. of medicine.* – 2002. – Vol. 346 (6). – P. 429-237.
181. Knaus W.A. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 13. – P. 818-929.
182. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 1125-1129.
183. Korppi M., Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1993 – Vol. 25 (2). – P. 207-213.
184. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants / A. Lapillone [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1211-1212.
185. Luyt C.E., Gueril V., Combes A. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 48-53.
186. Macintyre S., Samols D., Dailey P. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response // *Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 24496-24503.
187. Mandell L.A., Marrie T.S. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults // *Can. J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 4 (6). – P. 317-323.
188. Margaret Ip. Biomarker combinations to facilitate management of LRTI // *Clin. Lab. Intern.* – 2008. – Vol. 32 (2). – P. 7-9.
189. Mehr S., Doyle L. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 19. – P. 879-887.
190. Meisner M. PCT, procalcitonin – a new, innovative infection parameter. – Berlin: Brahms Diagnostica, 1996. – P. 3-41.
191. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. – Stuttgart; N.Y., 2000. – 196 p.
192. Meisner M. Procalcitonin a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. – N.Y.: Georg Thieme Verrlag, 2003. – 196 p.
193. Meisner M., Palmaers T. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 3 (1). – P. 45-50.
194. Meisner M., Scahmid J., Huttner H. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P.212-216.
195. Melbye H., Asebo B. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abdominal chest sings evaluated

against a radiographic standard // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1992. – Vol. 10. – P. 226-233.

196. Menender R., Martinez R., Reyes S. Biomarkers improve mortality prediction diagnostic scales in community-acquired pneumonia // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64 (7). – P. 587-591.

197. Messer J., Eyer D., Donato L., et al. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 129. – P. 574-580.

198. Metlay J.P., Kapoor W.N., Fine M.J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – P. 1440-1445.

199. Mimos O., Benoist J., Edouard A. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic syndrome // *Intensive Care Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 185-188.

200. Monneret G., Issac C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections // *Acta Pediatr.* – 1997. – Vol. 86. – P. 209-212.

201. Monneret G., Labaune J.M., Isaac C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections // *Acta Paediatr.* – 1997. – Vol. 86. – P. 209-212.

202. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis / E. Nylen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1001-1006.

203. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit / B. Muller [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 977-983.

204. Navas B., Krammer I., Shah P. Procalcitonin in diagnosis of severe infections // *Eur. J. Med. Res.* – 1996. – Vol. 1. – P. 331-333.

205. Nijsten M.W., Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 458-461.

206. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants / P.C. Nyg [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1997. – Vol. 77. – P. 221-227.

207. Nylen E.S., Whang K.T. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26 (6). – P. 1001-1006.

208. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis / E.S. Nylen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 28. – P. 1038-1041.

209. Procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis / E.S. Nylen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 37. – P. 1112-1116.

210. Oberhoffer M., Bigel M. PCT as immunological markers infection // *Brit. J. Anaesth.* – 1996. – Vol. 76. – P. 352.

211. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis / M. Oberhoffer [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1814-1818.
212. Oberhoffer M., Kazai W., Reinhart K. Procalcitonin a new diagnostic parameter for severe infections and sepsis // *Anaesthesist.* – 1998. – Vol. 47 (7). – P. 581-587.
213. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro / M. Oberhoffer [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134. – P. 29-33.
214. Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis // *Clin. Chem. Lab Med.* – 1999. – Vol. 37. – P. 363-368.
215. Induction de la procalcitonine circulante après administration intraveineuse d'endotoxine chez l'homme / S. Petitjean [et al.] // *Acta Pharm. Biol. Clin.* – 1994. – Vol. 1. – P. 265-268.
216. Philip A.G., Mills P.C. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure // *Nyt. New England J. of medicine.* – 2000. – Vol. 106. – P. 106-104.
217. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria of severe community - acquired pneumonia. / J. Phua [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol.64, (7). – P.598–603.
218. Pourcyrous M., Bada H.S. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders // *Pediatrics.* – 1994. – Vol. 106. – P. 4.
219. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 1193-1200.
220. Evaluation of four automated high sensitivity C-reactive protein method: implications for clinical and epidemiological applications / W.L. Roberts [et al.] // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46. – P. 461-468.
221. Ruokonen E., Ilkka L. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients // *Acta Anaesth. Scand.* – 2002. – Vol.46. – P.398–404.
222. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortions / S. Russwurms [et al.] // *Neonatal.* – 1999. – Vol. 14. – P. 29-33.
223. Smith R.P., Lipworth B.J. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia // *Chest.* – 1995. – Vol. 60. – P. 8-26.
224. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children / P. Toikka [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19. – P. 598-602.

225. Turner D., Hammerman C., Rudensky B. The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants // *Acta. Paediatrica*. – 2006. – Vol. 95 (12). – P. 1571-1576.
226. Procalcitonin used as marker of infection in the medical intensive care unit / H. Ugarte [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 977-983.
227. Victor van deer Meer. Diagnostic value of C-reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review // *BMJ*. – 2005. – Vol. 331 (26). – P. 142-148.
228. Vigushin D., Pepys M., Hawkins P. Metabolic and scintigraphic studies of radiodinated human C-reactive protein in health and disease // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 1351-1357.
229. Volante E., Moretti S. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate // *J. of Mat.-Fetal and Neonat. Med.* – 2004. – Vol.16 (2). – P. 13-16.
230. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients / G.A. Wanner [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.28. – P. 950–957.
231. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis / K.T. Whang [et al.] // *Shock*. – 2000. – Vol. 14.– P. 73-78.
232. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* – 2001. – Vol.38. – P. 438-493.
233. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis / F. Zeni [et al.] // *Suppl. Clin. Intens. Care.* – 1994. – Vol. 5. – P. 2.

Виктор Павлович Колосов,

член-корр. РАМН, профессор, д-р мед. наук, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН

Екатерина Юрьевна Кочегарова,

канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН

Светлана Владимировна Нарышкина,

профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ.

**Внебольничная пневмония
(клиническое течение, прогнозирование исходов)
Монография**

Сверстано редакционной службой ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН,
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22.
отпечатано в типографии «Фабрика рекламы»,
пер Волошина, офис 5., тел (4162) 377-570, 25-26-80
Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 5,43. Тираж 100.
Подписано к печати 26.04.12.