

На правах рукописи

ЧИГИЩЕВ АНДРЕЙ ПАВЛОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ВЗРОСЛЫХ**

14.01.25 – Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жестков Александр Викторович

Официальные оппоненты:

Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор; государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой.

Колосов Виктор Павлович, доктор медицинских наук, профессор; член-корреспондент РАН; Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, директор.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж.

Защита состоится 13 мая 2015 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Сергей Анатольевич Бабанов

Общая характеристика работы

Внебольничная пневмония относится к частым заболеваниям у человека, являющимся одной из главных причин смерти от инфекционных болезней. В России ежегодно ВП заболевает более 1,5 млн человек (Чучалин А.Г. и др., 2010). Внебольничная пневмония сохраняет за собой четвертое место в качестве причины временной нетрудоспособности взрослого населения (Чучалин А.Г. и др., 2014).

Важной проблемой на сегодняшний день остается увеличение числа смертельных исходов среди больных тяжелой ВП. У авторов имеются различные данные по уровню летальности: в пределах от 2-3 до 25 %, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) - до 30-40 % (Синопальников А.И., 2003, Bradley J.S., 2002). Ведущим механизмом в патогенезе заболевания является микроаспирация бактерий, составляющих нормальную микрофлору верхних дыхательных путей. Таким образом, пневмония – результат нарушения механизмов защиты трахеобронхиального дерева и (или) снижения резистентности макроорганизма (Новиков Ю.К., 2004, Маянский А.Н., 2006).

Из многочисленных микроорганизмов лишь те, что обладают высокой вирулентной способностью, могут вызвать воспалительный процесс при попадании в нижние отделы дыхательных путей. К таким возбудителям, в первую очередь, относится пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), который выявляется в 30-50 % случаев заболевания. На втором месте находятся возбудители так называемой «атипичной» пневмонии - *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, удельный вес которых составляет в пределах от 3 до 22 %. К редким возбудителям ВП относятся *H. influenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* (3-5 %) (Чучалин А.Г. и др., 2010, Luna С.М., Famiglietti A., Absi R. et al., 2000, Lim W.S., Macfarlane J.T., Bosivell T.C. et al., 2001).

В последнее время встречается использование экспресс-тестов методом выявления растворенных антигенов микроорганизмов в биологических

жидкостях, в частности, в моче. Впервые они были рекомендованы американским торакальным обществом в 2007 г. в качестве скрининга для определения возможной этиологии ВП и назначения соответствующей этиотропной терапии (Дворецкий Л.И., Александрова М.А., 2008).

Активность Т- и В-лимфоцитов, антител и функции цитокинов определяют степень выраженности течения воспалительного процесса в легких, в том числе его исход (Хаитов Р.М., 2000, Воробьев А.А. и др., 2006, Рабсон А., 2006). Цитокины могут играть как протективную роль, так и способствовать деструкции ткани легкого, приводить к усилению воспаления и нарушению защитных сил организма (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е., 2002, Мавзютова Г.А, 2010).

Учет перечисленных моментов важен для прогнозирования этиологии пневмоний внебольничного происхождения, планирования тактики микробиологического обследования и дополнения схем ведения пациентов.

Таким образом, представляется актуальным провести комплексный анализ клинических, микробиологических и иммунологических показателей у пациентов с внебольничной пневмонией.

Цель исследования: улучшение результатов диагностики и оптимизация ведения пациентов с внебольничной пневмонией, а также профилактика заболевания на основе комплексного анализа клинических, иммунологических и микробиологических особенностей.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую картину внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов в возрасте старше 18 лет, оценить качество оказания медицинской помощи в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (2010).

2. Описать особенности иммунного гомеостаза (гуморальные и клеточные факторы иммунитета) у больных внебольничной пневмонией, выявить их соотношения с клиническими данными.

3. Определить структуру возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов в возрасте старше 18 лет и оценить диагностические перспективы использования экспресс-теста BinaxNOW® *S. pneumoniae*.

4. Разработать математическую модель ранней оценки тяжести течения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов.

Научная новизна работы. В диссертации описаны современные особенности клинического течения внебольничной пневмонии у взрослых госпитализированных пациентов. У них проведена оценка соответствия индикаторам качества медицинской помощи при внебольничной пневмонии.

Проанализированы отдельные показатели иммунного гомеостаза у больных внебольничной пневмонией. Выявлена взаимосвязь между тяжестью течения ВП и уровнем MCP-1 в периферической крови. Определено, что ведущим фактором, обуславливающим степень тяжести заболевания, является нарушение клеточных факторов иммунитета, вследствие которого происходит дисбаланс цитокинов.

Получены новые данные по структуре возбудителей ВП у госпитализированных пациентов в Самарской области.

Впервые в Самарской области использован иммунохроматографический экспресс-тест ин-витро диагностики антигенов пневмококка в моче у пациентов с внебольничной пневмонией (BinaxNOW® *S. Pneumoniae*).

Разработана модель ранней оценки тяжести внебольничной пневмонии у больных.

Практическая значимость работы. На основе имеющихся результатов клинических, иммунологических и микробиологических исследований уточнены схемы ведения пациентов с внебольничной пневмонией.

В качестве нового способа диагностики пневмококковой пневмонии у больных предлагается иммунохроматографический тест BinaxNOW® *S. Pneumoniae*.

Разработанная математическая модель внебольничной пневмонии позволяет провести оценку тяжести течения заболевания на ранних этапах диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Проведенная оценка индикаторов качества медицинской помощи при внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов выявила несоответствие целевому уровню на 44,7 %.

2. Одним из ведущих факторов, обуславливающих степень тяжести внебольничной пневмонии, является нарушение реактивности Т-клеточного звена, вследствие которого происходит дисбаланс цитокинового статуса.

3. В этиологической структуре внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов до 32,9 % занимают *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae* в совокупности.

4. Результаты комплексных (микробиологического и иммунохроматографического) методов исследования подтверждают высокую значимость пневмококка в этиологии пневмонии у больных, не привитых против данного патогена. Чувствительность теста BinaxNOW® *S. pneumoniae* при проведении этиологической у больных ВП составила 80,0 %, специфичность – 96,2 %.

5. Построение математической модели внебольничной пневмонии у пациентов на основании анализа результатов клинического, лабораторного и инструментального обследований позволяет оценить тяжесть течения внебольничной пневмонии и уточнить индивидуальный прогноз больного на ранних стадиях заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования успешно внедрены в педагогический процесс для студентов лечебного факультета ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России на кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

В практическом здравоохранении результаты внедрены в работу отделения пульмонологии и аллергологии Клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2013), XV Международном конгрессе по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID (Москва, 2013), XXIV ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества ERS (Мюнхен, 2014).

Первичная апробация кандидатской диссертации была проведена на совместном научном заседании кафедр общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, инфекционных болезней с эпидемиологией ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России 23 января 2015 г.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в организации исследования, наборе материала, работе с пациентами, анализе и обобщении полученных данных. В работах, выполненных в соавторстве, автором проведены статистический и научный анализы и обобщены полученные данные. Вклад автора является определяющим на всех этапах разработки диссертации и заключается в его непосредственном участии в организации исследования, публикации материалов, систематизации и презентации полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.25 - Пульмонология, а полученные результаты - области исследования по данной специальности.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация содержит в себе следующие элементы: титульный лист, оглавление, введение, главы

основной части - обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список. Объем текста составляет 144 страницы стандартного формата А4, распечатанных на компьютере. Работа проиллюстрирована 20 рисунками и 19 таблицами. Библиографический список содержит в себе 155 источников, из них - 111 отечественных и 44 - зарубежных автора.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 статьи в рецензируемых ВАК Минобрнауки России журналах.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе отделения пульмонологии и аллергологии Клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, а также отделений пульмонологии Городской больницы №4 (г. Самара) и Городской клинической больницы №5 (г. Тольятти) с применением общеклинических, инструментальных, иммунологических, микробиологических и статистических методов. Все исследования проводились после письменного согласия больного установленного образца.

Для обследования пациентов использовались следующие методы исследования: общеклинический (сбор индивидуального и семейного анамнеза, физикальный осмотр, клинический анализ крови с лейкоцитограммой); инструментальные методы исследования (рентгенография органов грудной клетки, пульсоксиметрия); иммунологические методы (оценка популяций и субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии, определение методом ИФА концентраций иммуноглобулинов, интерлейкинов и СРБ в сыворотке крови, выявление антигена *Streptococcus pneumoniae* в моче с помощью быстрого иммунохроматографического теста BinaxNOW® *Streptococcus pneumoniae* Test); микробиологический метод (микроскопическое исследование мокроты с окрашиванием по стандартным методикам, выделение чистых культур микроорганизмов из взятого материала); методы статистической обработки данных.

Всего было обследовано 98 пациентов с установленным диагнозом «внебольничная пневмония» различной локализации. Критериями включения были возраст старше 18 лет, подтвержденные рентгенологическим исследованием инфильтраты в легочной ткани и хотя бы один из следующих симптомов: кашель с мокротой, лихорадка и типичная для ВП аускультативная картина в легких, наличие добровольного согласия на исследование. Исключались пациенты с каким-либо иммунодефицитным состоянием; активным туберкулезом; больные, проходившие лечение в стационаре в предшествующие четыре недели до развития данной инфекции или употреблявшие antimicrobные химиопрепараты в предшествующие три месяца; пациенты, вакцинированные от пневмококка. Группу контроля составили 65 здоровых доноров.

Обследованные пациенты были условно разделены на две группы в соответствии с тяжестью течения ВП, а именно: нетяжелое течение заболевания – 50 человек (51 %) и тяжелое течение – 48 (49 %). При распределении обследованных пациентов по степени тяжести течения ВП мы руководствовались практическими рекомендациями РРО по диагностике, лечению и профилактике внебольничных пневмоний у взрослых (2010). Тяжелое течение пневмонии у пациента устанавливали по наличию хотя бы одного из перечисленных критериев: $SpO_2 < 90 \%$; систолическое АД < 90 мм рт. ст.; диастолическое АД < 60 мм рт. ст.; частота дыхания > 30 /мин; двух- или многодолевое поражение легких; нарушение сознания; внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.); анурия; лейкоцитопения $< 4 \times 10^9$ /л; гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.); гемоглобин < 100 г/л; гематокрит $< 30 \%$; острая почечная недостаточность (креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л).

Расчеты и оценка полученных результатов выполнены на IBM – совместимом компьютере с операционной системой Windows XP с использованием пакета программ «MS Excel 2007» (Microsoft), пакета статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и «Statistica, 6.0» (Stat Soft).

Полученные цифровые значения обрабатывали с помощью методов вариационной статистики. Средние значения переменных в таблицах представлены в виде $M \pm m$ (выборочное среднее \pm выборочная стандартная ошибка), вне зависимости от использовавшегося критерия. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) и уровню значимости (p). За достоверность различий принимались значения $p = 0,05; 0,01; 0,001$, достоверность различий составляла 95 % и более (Реброва О.Ю., 2006).

В процессе исследования применялись регрессионный и дискриминантный анализы. При использовании пошагового дискриминантного анализа необходимо было отнести пациента к одному из классов (k), основываясь на параметрах наблюдения (p). Переменная с наибольшим влиянием на разделение групп вводилась в уравнение на каждом шаге. В итоге была получена оценка дискриминантной функции для популяции (i):

$$d_i = a_{i1}x_1 + a_{i2}x_2 \dots a_{ip}x_p + c_i, \text{ где } i=1, \dots, k.$$

При k , равном 2 (две популяции), пациент относился к первой группе при выполнении условия:

$$\sum_{j=1}^p a_j x_j > c_2 - c_1, \text{ где } a_j = a_{1j} + a_{2j},$$

$$j = 1, \dots, p$$

Отбор комбинаций при дискриминантном анализе при таких условиях, чтобы центры популяций были удалены друг от друга как можно дальше. Используя величину Махаланобиса производилось вычисление расстояния между популяциями:

$$\Delta^2 = (\zeta_1 - \zeta_2)^2 / \delta_z^2, \text{ где, } \zeta_1 \text{ и } \zeta_2 - \text{средние распределений } W_1 \text{ и } W_2,$$

$$\delta_z^2 - \text{дисперсия распределений } W_1 \text{ и } W_2.$$

Вычисление коэффициентов дискриминантных функций, которые соответствовали наибольшему расстоянию Махаланобиса, было конечной задачей дискриминантного анализа и снижало вероятность ошибки при классификации объектов.

При расчетах полученных результатов была использована система единиц СИ (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998, Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

Результаты и их обсуждение. Важность исследования внебольничной пневмонии остается актуальной в течение несколько десятков лет, что обуславливается наличием многих причинных факторов. При этом значимыми являются следующие: сохранение высоких показателей заболеваемости без тенденции к снижению, длительные сроки временной утраты трудоспособности, увеличение случаев тяжелого течения заболевания с возможным развитием различных осложнений, высокими показателями смертности, особенно в старших возрастных категориях.

Одной из главной составляющей заболеваемости, а также тяжелого и осложненного течения пневмонии является нарушенная иммунная реактогенность различного генеза в популяции (Козлов Р.С. и др., 2010).

За предшествующие годы были достигнуты успехи в решении таких основных позиций, как вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, клинической картины и лечения пневмонии. Но, не смотря на проводимые исследования, посвященные проблеме пневмонии и в частности ее внебольничного варианта, многие вопросы патогенеза заболевания остаются неясными, особенно аспекты иммунопатогенеза. Все еще мало изучена иммунная реактивность у больных с тяжелым течением заболевания.

Перед началом исследования нами был проведен ретроспективный анализ 200 историй болезни пациентов с установленным диагнозом внебольничной пневмонии для оценки качества оказания медицинской помощи. Анализ проводился на основании соответствия индикаторам качества, рекомендуемым РРО (2014).

При изучении историй болезни были выявлены следующие несоответствия: очень низкий достигнутый уровень бактериологического исследования крови (8 %) и использования ступенчатой антибактериальной терапии (5 %); стартовый режим антибактериальной терапии соответствовал

национальным рекомендациям всего на 60 %; бактериологическое исследование мокроты проводилось в 40 % случаев; лишь в половине наблюдений были даны рекомендации по вакцинации пациентов из групп риска.

В результате оценки историй болезни в данной выборке обнаружено расхождение с целевым уровнем оказания медицинской помощи при ВП госпитализированным больным на 44,7 %.

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 98 пациентов с установленным диагнозом внебольничной пневмонии. Из них - 54 (55,1 %) мужчин и 44 (44,9 %) - женщины в возрасте от 18 до 83 лет. Средний возраст мужчин составил 47,4 лет, женщин – 58,3 года. Наибольшее число случаев заболевания ВП, как у мужчин, так и у женщин, отмечено в возрасте от 18 до 30 лет и у пациентов в возрасте старше 51 года.

У обследованных больных обнаружена различная сопутствующая патология: ХОБЛ - у 18, бронхиальная астма – у 4, фиброз легких – у 1, бронхоэктазы – у 2, сахарный диабет II типа – у 2, цереброваскулярные заболевания – у 5, болезни желудочно-кишечного тракта – у 9, хронические болезни сердца – у 47 человек. В процессе опроса выявлено, что 55 пациентов относят себя к некурящим и 43 – курят (среднее значение ИКЧ – 193,5).

Обследованные пациенты условно были разделены на две группы в соответствии с тяжестью течения ВП, а именно: в группу с нетяжелым течением заболевания вошли 50 человек (51 %), а с тяжелым – 48 (49 %).

Результаты анализа клинической картины внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов в целом отражают общие закономерности течения заболевания. Анализ характера и частоты клинических признаков показал, что жалобы в обеих группах носят схожий характер, однако достоверно отличаются по степени выраженности.

Симптомы заболевания складывались из явлений интоксикации (общая слабость, головная боль, одышка), общей воспалительной реакции (озноб,

потливость, повышение температуры тела) и синдромов воспалительных изменений в легких (кашель с мокротой или без нее, плевральные боли, укорочение перкуторного звука, усиление голосового дрожания, усиление бронхофонии, ослабление дыхания, мелко- и крупнопузырчатые, крепитирующие хрипы).

По результатам клинического обследования течение внебольничной пневмонии у всех больных в сущности отражает общие принципы течения заболевания и совпадают с данными научной литературы (Синопальников А.И., 2001, Авдеев С.Н., 2003, Чучалин А.Г. и др., 2014).

Вместе с тем, нами установлено наличие высокого процента тяжелых форм пневмонии у лиц среднего и старшего (<51 года) возрастов с различными сопутствующими заболеваниями, но без явных признаков вторичного иммунодефицита к моменту инфицирования, что обуславливает необходимость исследований иммунологической реактивности пациентов.

При исследовании клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в динамике выявились основные закономерности иммунологических нарушений, которые приводят к возникновению тяжелых форм заболевания.

В процессе исследования показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной защиты и отдельных цитокинов в обеих группах выявлены следующие особенности:

1. Уровни гуморальных факторов защиты в начале заболевания имели более низкие значения, чем у здоровых доноров ($p > 0,05$); обнаружено статистически значимое снижение уровня IgG у всех пациентов вне зависимости от степени тяжести течения пневмонии по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Отдельного упоминания требует содержание IgA, который был повышен у пациентов с двусторонней пневмонией ($p < 0,05$). При мониторинге на десятые сутки исследования содержание иммуноглобулинов в обеих группах стремилось к нормальным значениям.

2. У пациентов с нетяжелым течением заболевания обнаружено увеличение числа зрелых Т-клеток (CD3+) ($p < 0,05$), Т-клеток с супрессорной активностью (CD8+) ($p < 0,05$) и натуральных киллеров (CD16+/56+) ($p < 0,05$) при нормальных уровнях В-клеток (CD19+). Таким образом, мы видим равномерную активацию клеточных механизмов защиты.

В этой группе больных также было отмечено невыраженное увеличение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови (IL-1 β , IL-10, IL-6, TNF- α , MCP-1) в начале заболевания по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), нормализация таких показателей, как IL-6, TNF- α , MCP-1, в процессе лечения в отличие от группы с тяжелым течением ВП, а также сохранение высоких значений IL-1 β и достоверное увеличение противовоспалительного цитокина IL-10 в периферической крови.

3. При пневмонии тяжелой степени, наоборот, определялось снижение уровня зрелых Т-клеток (CD3+), ($p < 0,001$), Т-клеток с хелперной активностью (CD4+), ($p < 0,01$), коэффициента CD4+/CD8+. Вместе с тем, выявлено значимое снижение числа В-клеток (CD19+), ($p < 0,01$), содержания натуральных киллеров (CD16+/56+), ($p < 0,01$) (таблица).

Одновременно замечено, что при тяжелом течении пневмонии и двустороннем процессе в легких происходит дисбаланс определенных цитокинов в виде увеличения содержания IL-6 в 8 раз, MCP-1 – в три раза, TNF- α – в два раза в периферической крови.

Основными биопептидами, которые ведут к более тяжелым формам заболевания, явились IL-1 β , MCP-1, IL-6 и TNF- α . При их исследовании была отмечена неоднозначная динамика: IL-1 β через десять дней лечения продолжал повышаться ($p < 0,05$), показатели IL-6 и MCP-1 оставались значительно выше нормы ($p < 0,001$), IL-10 в динамике имел еще большую тенденцию к снижению ($p < 0,01$), а уровень TNF- α на десятые сутки снижался, при этом все же сохраняя повышенные значения по сравнению с группой контроля.

**Динамика показателей цитокинов у пациентов с внебольничной
пневмонией различной степени тяжести**

Обследованные больные с ВП		IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNF- α , пг/мл	MCP-1, пг/мл
Нетяжелое течение (n=50)	1-е сутки	64,98 \pm 5,40**	8,06 \pm 3,44	21,83 \pm 7,44*	63,20 \pm 0,60*	143,30 \pm 25,18**
	10-е сутки	69,89 \pm 1,15**	4,25 \pm 2,05	25,53 \pm 6,05*	52,80 \pm 0,50	60,61 \pm 10,49**
Тяжелое течение (n=48)	1-е сутки	39,67 \pm 3,20*	68,30 \pm 17,5**	7,89 \pm 3,9**	84,50 \pm 2,70*	293,99 \pm 43,45**
	10-е сутки	47,00 \pm 8,90*	62,40 \pm 18,7**	3,54 \pm 1,19**	59,45 \pm 1,45*	192,66 \pm 23,74**
Группа контроля (n=65)		30,72 \pm 5,51	6,32 \pm 1,98	14,90 \pm 9,02	46,02 \pm 4,39	59,75 \pm 21,9

Примечание – статистическая значимость различий с группой контроля:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Таким образом, были отмечены главные отличия иммунологической реактивности при тяжелых формах течения ВП: дефицит зрелых Т-клеток (CD3+), Т-клеток с хелперной активностью (CD4+), с, тем не менее, адекватным гуморальным иммунным ответом на фоне дисбаланса провоспалительных цитокинов. Развитие у пациентов из группы с тяжелым течением пневмонии подобных изменений, которые относятся к не характерным для системной воспалительной реакции, может свидетельствовать о неадекватности специфического иммунного ответа.

Выявленный нами дисбаланс основных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , MCP-1) у больных с тяжелым течением ВП в совокупности с обнаруженными изменениями клеточного иммунитета позволяет сделать вывод о нарушении иммунорегуляции.

Для установления этиологии внебольничной пневмонии в нашей работе всем пациентам было проведено исследование мокроты при помощи микроскопии с окраской по Граму и бактериологического метода.

Диагностическая ценность бактериоскопии при окраске по Граму и посева мокроты сохраняется в известных пределах, описанных в научной литературе, и составляет 58,2 % положительных результатов.

К этиологическим особенностям заболевания, выявленным в результате проведенного микробиологического исследования больных ВП в рамках диссертационной работы, относятся следующие:

1) лидирующее положение пневмококка среди возбудителей внебольничной пневмонии – 32,9 %;

2) увеличение роли таких грамотрицательных бактерий, как *M. catarrhalis* (15,8 % наблюдений) и *K. pneumoniae* (13,4 %); малая роль *H. influenzae* – 3,7 % случаев;

3) высокая частота (23 из 27 пациентов) обнаруженных *S. pneumoniae* в возрастной группе старше 51 года.

Таким образом, проведенное нами микробиологическое исследование показало, что при тяжелых формах течения внебольничной пневмонии значительное место в этиологической структуре наряду с грамположительными микроорганизмами занимают грамотрицательные бактерии.

Среди больных ВП, обследованных с помощью теста BinaxNOW® *S. pneumoniae*, подтвержденная пневмококковая пневмония была диагностирована в 29,3 % случаев.

Частота положительных результатов теста BinaxNOW® *S. pneumoniae* в моче при нетяжелом течении внебольничной пневмонии составила 20,0 % и увеличивалась в зависимости от степени тяжести заболевания (29,2 % при тяжелом течении). У больных ВП с плевритом частота пневмококковой этиологии пневмонии достигала 66,6 % случаев, что в три раза больше, чем при ВП без плеврита (21,7 %).

При выделении пневмококка у больных ВП из мокроты в 80,0 % случаев тест BinaxNOW® *S. pneumoniae* на антиген пневмококка в моче был

положительным, что подтверждает значимость этого исследования для уточнения этиологии ВП.

Чувствительность мочевого теста BinaxNOW® *S. pneumoniae* в отношении пневмококка у больных ВП, обследованных с выделением культуры возбудителей заболевания из мокроты, составила 80,0 %, а специфичность – 96,2 %.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне значимости *S. pneumoniae* как этиологического фактора развития пневмонии у пациентов, не привитых против пневмококка. Заболевание требовало госпитализации в связи с тяжестью их состояния. Профилактические мероприятия и широкое применение вакцины против пневмококковой инфекции у людей в возрасте старше 51 года, а также у лиц, имеющих сопутствующие хронические заболевания, могли бы существенно изменить структуру заболеваемости взрослого населения пневмококковой ВП.

Математическое моделирование в сфере деятельности пульмонолога важно тем, что обеспечивает объективный подход к оценке тяжести состояния пациента, позволяя правильно поставить диагноз, определить прогноз, назначить адекватную терапию (Сиротко И.И., 2005, Самойлов Р.Г., 2007). Именно поэтому на следующем этапе исследования мы разработали математическую модель тяжести течения пневмонии для проведения ранней диагностики в первые сутки поступления больных в стационар. При разработке модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания. Для осуществления данной задачи был использован дискриминантный анализ.

Для каждого признака определялся критерий Фишера. На основании полученного цифрового значения оценивался количественный вклад каждого признака заболевания. Симптомы, для которых уровень значимости по F-критерию соответствовал $p < 0,05$, были включены в математическую модель.

В математическую модель тяжести течения ВП, с учетом уровня значимости по критерию Фишера, были включены десять признаков. При их

выборе были учтены возможности для раннего реагирования на патологические изменения тяжести течения заболевания. Самым весомым признаком стало наличие легочной инфильтрации с учетом данных рентгенографического исследования органов грудной клетки (критерий Фишера 335). Затем в порядке уменьшения роли влияния шли следующие информационные признаки: степень дыхательной недостаточности; снижение протромбинового индекса; снижение систолического артериального давления при поступлении; вариант начала заболевания; содержание в периферической крови альбумина, общего белка, С-реактивного белка, содержание лейкоцитов и лимфоцитов.

В итоговом варианте модель выглядит следующим образом:

$$S_1 = -46,2 + 6,7 \times M_1 + 3,4 \times M_2 + 19,3 \times M_3 + 1,6 \times M_4 + 1,5 \times M_5 + 3,8 \times M_6 + 7,4 \times M_7 + 2,1 \times M_8 + 1,8 \times M_9 + 1,8 \times M_{10}$$

$$S_2 = -46,6 + 5,8 \times M_1 + 2,1 \times M_2 + 18,1 \times M_3 + 3,7 \times M_4 + 1,7 \times M_5 + 4,0 \times M_6 + 6,4 \times M_7 + 2,3 \times M_8 + 2,0 \times M_9 + 2,2 \times M_{10}$$

где S – закодированная тяжесть пневмонии (1-нетяжелая, 2-тяжелая пневмония);

M - информативный признак:

1. начало заболевания (1 - острое, 2 - постепенное);
2. выраженность дыхательной недостаточности (1 - 1 степени, 2 – 2 степени, 3 – 3 степени, 4 - нет);
3. снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. (1 – есть снижение АД, 2 - нет снижения АД);
4. наличие инфильтративных теней в легких при рентгенографическом исследовании (1 – с поражением одного сегмента, 2 - двух сегментов, 3 - трех и более сегментов, 4 - двустороннее поражение легких);

5. уровень общего белка при биохимическом исследовании крови (1 - 68 г/л и более, 2 - от 65 до 68 г/л, 3 - менее 65 г/л);

6. уровень альбумина при биохимическом исследовании крови (1 - 42 г/л и более, 2 - от 40 до 42 г/л, 3 - менее 40 г/л);

7. показатель протромбинового индекса (1 - 80% и более, 2 - от 70% до 80%, 3 - ниже 70%);

8. уровень лейкоцитов периферической крови (1 - до 10×10^9 /л, 2 - от 10 до 14×10^9 /л, 3 - более 14×10^9 /л);

9. уровень лимфоцитов периферической крови (1 - 19% и выше, 2 - от 12 до 19%, 3 - 12% и ниже);

10. уровень СРБ в плазме крови (1 - до 40 г/л, 2 - от 40 до 80 г/л, 80 г/л и выше).

Математическая модель является статистически значимой ($p < 0,00001$) и обладает вполне хорошей прогностической способностью (88,3 %), невзирая на использование всего десяти признаков, определяемых в первые сутки поступления пациента в стационар. Разработанная математическая модель давала совпадение прогнозируемого исхода заболевания с реальным результатом в 79,2 % случаев в группе больных тяжелой пневмонией. В группе пациентов с нетяжелой степенью ВП совпадение прогнозируемого исхода с полученными результатами составило 94 %. Такой вывод мы сделали с учетом построенной нами классификационной матрицы.

После обследования больного в приемном отделении или при поступлении в специализированное пульмонологическое отделение в разработанные формулы подставляли значения перечисленных признаков. Затем производили расчет, в результате которого по полученному значению устанавливалась нетяжелая или тяжелая пневмония.

Одним из этапов исследования явилась интерполяция разработанных алгоритмов в стационарных условиях с целью оценки их практической значимости.

Реализация этой задачи осуществлялась на базе отделения пульмонологии и аллергологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России на проверочной выборке 52 больных в возрасте старше 18 лет, находящихся на лечении по поводу внебольничной пневмонии. В нее вошли 22 человека с нетяжелым течением ВП и 20 – с тяжелым. Методика исследования заключалась во включении в разработанные формулы признаков, полученных в процессе обследования пациента. Это позволяло в течение первых суток заболевания спрогнозировать степень тяжести внебольничной пневмонии.

В результате анализа полученных данных выявился 91 % совпадений заключительного клинического диагноза в группе пациентов с нетяжелым течением ВП (20 - по расчетам из 22 пролеченных). В группе больных тяжелой степенью ВП число совпадений заключительного клинического диагноза составило 80 % (16 по расчетам из 20 пролеченных).

Таким образом, результаты проверки математической модели тяжести течения ВП на практике в первые сутки пребывания пациента в стационаре показали целесообразность ее клинического применения.

При проведении дискриминантного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных для создания математических моделей руководствовались реальными этапами диагностики в процессе оказания медицинской помощи пациентам с пневмонией. Именно поэтому мы пытались определить комплекс наиболее простых клинических, лабораторных и инструментальных данных, которые могут быть получены уже на начальном этапе обследования больного.

Таким образом, примененный нами комплекс клинических, функциональных, микробиологических и иммунологических методов исследования позволяет улучшить результаты проводимой диагностики и оптимизировать ведение пациентов с внебольничной пневмонией в стационарах, улучшить индивидуальный прогноз течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа клинической картины внебольничной пневмонии у госпитализированных больных отражают общие закономерности течения заболевания. Оценка клинического профиля выявила следующие тенденции: увеличение числа пациентов в возрасте старше 51 года, частоты сопутствующих хронических заболеваний, в том числе заболеваний органов дыхания, вредных привычек (употребление алкоголя и курение табака), отягощающих течение и ухудшающих прогноз заболевания. Проведенная оценка индикаторов качества медицинской помощи у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией выявила несоответствие целевому уровню на 44,7 %.

2. Изучение иммунологических параметров позволило сформулировать основные алгоритмы нарушений иммунной реактивности у больных с тяжелым течением ВП: дефицит зрелых CD3+ Т-клеток, CD4+ Т-лимфоцитов с хелперной активностью, сохранившуюся реактивность гуморального звена, наличие повышенной активации воспалительных цитокинов (IL-1 β , MCP-1, TNF- α).

3. Диагностическая ценность микроскопического и бактериологического методов исследования мокроты сохраняет свою значимость при условии соблюдения высоких стандартов качества на аналитическом этапе диагностики. Проведенное нами микробиологическое исследование показало, что у пациентов с внебольничной пневмонией значительное место в этиологической структуре, наряду с грамположительными микроорганизмами, занимают грамотрицательные бактерии (*M. catarrhalis* и *K. pneumoniae*).

4. Полученные результаты подтверждают высокую значимость пневмококка в этиологии пневмонии у больных, не привитых от данного патогена. Профилактические мероприятия и широкое применение вакцины против пневмококковой инфекции у лиц в возрасте старше 51 года, а также

имеющих сопутствующие хронические заболевания позволят существенно изменить структуру заболеваемости ВП.

5. Создание математической модели внебольничной пневмонии у пациентов на основании комплексного анализа результатов клинического, лабораторного и инструментального исследований позволяет оценить тяжесть течения заболевания на ранних этапах диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо добиваться максимального соответствия целевым уровням индикаторов качества оказания медицинской помощи при внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов.

2. Диагностика пневмококковой пневмонии может быть дополнена применением в клинической практике нового иммунохроматографического метода BinaxNOW® *S. pneumoniae*.

3. Рекомендуется использовать разработанную математическую модель для оценки тяжести внебольничной пневмонии на ранних этапах заболевания и уточнения индивидуального прогноза пациента.

4. Оптимизация ведения пациентов с ВП в Самарской области, а также профилактика заболевания возможна с помощью проведения своевременного микробиологического исследования мокроты, применения диагностического теста BinaxNOW® *S. pneumoniae*, вакцинации против пневмококка.

Основные публикации автора по теме диссертации

В изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки России:

1. Чигищев А.П. Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых (обзор литературы) [Текст] / А.П. Чигищев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. - № 1-2. – С. 120-123.
2. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации [Текст] / Т.Н. Биличенко, А.Н. Аргунова, О.А. Антонова, К.И. Соловьев, С.А. Гладин, Н.Н. Никитина, А.В. Лямин, А.П. Чигищев, Н.Е. Пучкина // Пульмонология. – 2013. - № 4. – С. 29-36
3. Чигищев А.П. Бактериологическая характеристика возбудителей внебольничной пневмонии у стационарных больных [Текст] / А.П. Чигищев, А.В. Лямин // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. - № 5-6. – С. 26-28.

В других изданиях:

1. Чигищев А.П. Применение микробиологического исследования при лечении внебольничных пневмоний в крупных стационарах города Самары [Текст] / А.П. Чигищев, О.Д. Сивакова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Том 15. – С. 38.
2. Чигищев А.П. Показатели периферической крови у госпитализированных взрослых пациентов с внебольничной пневмонией [Текст] / А.П. Чигищев, О.Д. Сивакова // Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2012. – С. 191.
3. Чигищев А.П. Перспективы использования иммунохроматографического экспресс-теста по определению антигенов пневмококка в моче у пациентов с внебольничной пневмонией (BinaxNOW S. pneumoniae) [Текст] / А.П. Чигищев // Аспирантские чтения, 2013. Материалы

Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине». – Самара, 2013. – С. 162-164.

4. Чигищев А.П. Характеристика возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных взрослых пациентов в городе Самара / А.П. Чигищев, А.В. Лямин [Текст] // Сборник материалов 23-го Национального конгресса пульмонологов. – Казань, 2013. – С. 215.

5. Pneumococcal pneumonia frequency in adult patients at three Russian Regions [Text] / T. Bilichenko, A. Argunova, O. Antonova, K. Solovyev, S. Gladin, N. Nikitina, A. Lyamin, A. Chigishchev, N. Puchkina // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44. – S. 58. – P.1057.

Список сокращений

АД	артериальное давление
ВП	внебольничная пневмония
ИФА	иммуноферментный анализ
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
РРО	Российское респираторное общество
СРБ	С-реактивный белок
ИКЧ	индекс курящего человека
CD	английская аббревиатура кластеров дифференцировки
Ig	иммуноглобулины
IL	интерлейкины
MCP-1	моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
PaO ₂	парциальное давление кислорода в артериальной крови
SpO ₂	насыщение артериальной крови кислородом
TNF-α	фактор некроза опухолей альфа