

На правах рукописи

Бобылев Андрей Анатольевич

**ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ЛИЦ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ:
РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ,
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ И
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.25 – пульмонология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2020 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Авдеев Сергей Николаевич

Доктор медицинских наук

Рачина Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

Синопальников Александр Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пульмонологии

Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» октября 2020 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее частых инфекционных заболеваний в развитых странах мира. Согласно результатам ряда зарубежных исследований, заболеваемость ВП в зависимости от возраста варьируется от 1 до 44‰ и наиболее высока у лиц старших возрастных групп [N.K. Bugar, 2011]. По статистическим данным и оценке экспертов заболеваемость ВП в России составляет 4-15‰ [А.Г. Чучалин 2005, А.И. Синопальников, 2007, ФГБУ «ЦНИИОЗ» Минздрава России, 2019]. Основными факторами, определяющими прогноз при ВП, являются тяжесть течения, пожилой возраст и хронические сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм и др. По данным многочисленных исследований, в группе коморбидных больных отмечается существенное увеличение летальности при ВП по сравнению с общей популяцией [W.S. Lim, 2009, T. Welte, 2012]. Одним из наиболее распространенных и значимых сопутствующих заболеваний при ВП является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [R.W. Thomsen, 2008].

Проблемы диагностики ВП у лиц с ХСН обусловлены особенностями рассматриваемой субпопуляции больных, общностью симптомов обоих заболеваний, а также многообразием проявлений пневмонии в пожилом возрасте [R. Zalacain, 2003, J.P. Janssens, 2004, H.B. Fung, 2010, L. Sura, 2012, A. Mor, 2013]. Ошибки при верификации ВП у больных ХСН могут быть ассоциированы как с гипердиагностикой вследствие некорректной интерпретации кардиальных и респираторных жалоб, так и с гиподиагностикой, обусловленной атипичной клинической картиной основного заболевания.

Рентгенологическая верификация заболевания не всегда является достаточно эффективной в связи с возраст-ассоциированными изменениями больных в рассматриваемой субпопуляции, ограничениями технического и методического характера, трудностями интерпретации рентгенограмм [H.L. Israel, 1956, M.N. Albaum, 1996, A.A. El-Solh, 2004, M.B. Loeb, 2006, M. Kanwar, 2007, Y.J. Lee, 2013].

Внедрение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) позволило повысить частоту выявления ВП (в том числе у лиц с ХСН), однако применение данного метода не рассматривается в качестве рутинной альтернативы стандартной рентгенографии (РГ) ОГК [J.H. Wheeler, 1996, J.A. Ramirez, 2011].

Установление этиологического диагноза ВП у лиц с ХСН обычно возможно менее чем в 50% случаев, что обусловлено пожилым возрастом подавляющего большинства пациентов и сложностью получения качественных респираторных образцов для культурального исследования [V. Kaplan, 2002, Vila-Corcoles A., 2009].

Общепринятые лабораторные методики в рассматриваемой группе пациентов с недостаточностью кровообращения также обладают низкой информативностью. Типичный для молодых больных с ВП системный воспалительный ответ у лиц старших возрастных групп зачастую не регистрируется вследствие низкой иммунной реактивности [R. Zalacain, 2003, H. Bruunsgaard, 2006, T. Maruyama, 2010, A.R. Boyd, 2011].

Объективные трудности стандартных методов диагностики ВП у пациентов с ХСН обуславливают необходимость поиска чувствительных, специфичных и воспроизводимых тестов. Среди них в качестве перспективных методов, в частности, рассматривается количественное определение сывороточных биомаркеров воспаления ((С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин (ПКТ) и др.) и кардиальной дисфункции.

Оптимизация диагностики ВП на фоне ХСН с использованием комплекса лабораторных, микробиологических и инструментальных методов является актуальной проблемой, решение которой позволит снизить частоту необоснованного назначения системой антибактериальной терапии (АБТ) и улучшить прогноз в данной субпопуляции пациентов.

Степень разработанности темы

Наряду с тем, что принципы клинической, рентгенологической, микробиологической и лабораторной диагностики ВП стандартизированы и активно используются в рутинной пульмонологической практике, подходы к верификации данного заболевания в отдельных субпопуляциях пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, изучены не в полной мере [А.Г. Чучалин, 2010, R.W. Thomsen, 2006, J. Frisbee, 2019]. В доступной литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных дифференциальной диагностике пневмонии и декомпенсации ХСН, а предложенные диагностические модели отличаются по набору признаков-предикторов и характеризуются вариабельной эффективностью [E. Joffe, 2009, A. Maisel, 2012, Y.J. Lee, 2013].

Упомянутые выше биомаркеры воспаления и кардиальной дисфункции также достаточно хорошо изучены, однако комплексная оценка их диагностической ценности при ВП, возникшей на фоне ХСН, не проводилась. Определение биомаркеров различного спектра, как правило, выполнялось изолированно на отдельных субпопуляциях больных ВП, другими инфекциями дыхательных путей (ИДП), ХСН. При анализе их эффективности для дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН были получены достаточно противоречивые результаты: аналогичные пороговые концентрации данных белков соответствовали переменным уровням чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости [I. de Werra, 1997, L.K. Morrison, 2002, R. Parob, 2005, E. Joffe, 2009, O. Cinar, 2012, Y.J. Lee, 2013, E. Crisafulli, 2013, W. Wang, 2014, T. Mueller, 2015]. Данные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможностей дополнительного использования биомаркеров различного профиля активности (воспаления, кардиальной дисфункции) в рутинном алгоритме диагностики ВП у лиц с ХСН.

Особенности этиологии ВП изучались среди пациентов пожилого и старческого возраста в ряде зарубежных исследований [R. Zalacain, 2003, M.A. García-Ordóñez, 2001, N. Fernández-Sabé, 2003, A. Vila-Corcoles, 2009]. Однако на долю больных с сопутствующей ХСН в них приходилось менее 40%. Кроме того, большинство исследований включало ограниченный круг методов верификации возбудителей ВП (как правило, культуральные).

Цель исследования

Оптимизация диагностики и лечения ВП у пациентов с сопутствующей ХСН на основании комплексного исследования сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции, микробиологических, рентгенологических и эхокардиографических методов.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинико-лабораторные особенности ВП у лиц с сопутствующей ХСН.
2. Сравнить диагностическую ценность РГ ОГК и МСКТ ОГК для верификации диагноза ВП на фоне ХСН.
3. Проанализировать в динамике функциональные изменения миокарда у пациентов с ХСН при развитии ВП.

4. Исследовать уровни и оценить динамику сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции у больных ВП и сопутствующей ХСН на фоне лечения.

5. Оценить диагностическую значимость количественного определения сывороточных биомаркеров воспаления и кардиальной дисфункции для верификации диагноза ВП у лиц с ХСН.

6. Провести анализ частоты назначения и расчет прямых затрат, связанных с необоснованным использованием системной АБТ пациентам с ХСН.

7. Разработать и протестировать алгоритм дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН, направленный на сокращение необоснованного использования антимикробных препаратов (АМП).

8. Изучить структуру возбудителей нетяжелой ВП у лиц с сопутствующей ХСН.

Научная новизна исследования

Впервые:

Проведено проспективное исследование диагностической точности РГ ОГК в сравнении с МСКТ ОГК для верификации диагноза ВП у пациентов с сопутствующей ХСН. Выявлена низкая специфичность РГ ОГК в данной популяции пациентов.

Выполнена комплексная оценка диагностической значимости сывороточных биомаркеров воспаления – С-РБ, ПКТ, фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и кардиальной дисфункции – мозговой натрийуретический пептид (МНУП) при ВП у лиц с сопутствующей ХСН. Показано значимое повышение уровня ряда биомаркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) и МНУП при развитии ВП. Продемонстрирована наиболее высокая информативность С-РБ в диагностике ВП и декомпенсации ХСН.

В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании подтверждена эффективность и безопасность алгоритма дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН, основанного на количественном определении С-РБ у лиц с сопутствующей ХСН.

Проведено фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследование, продемонстрировавшее высокую долю нерационального назначения АМП и необоснованного повышения медицинских затрат у лиц с ХСН при подозрении на ВП.

С использованием комплексной микробиологической диагностики (культуральное исследование, экспресс-тесты, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) изучена этиология ВП у пациентов с сопутствующей ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены клиничко-лабораторные особенности ВП, развивающейся на фоне ХСН, показана недостаточная информативность рутинных методов исследования (в том числе РГ ОГК) в диагностике заболевания у данной категории больных и дифференциальной диагностике с декомпенсацией ХСН.

Показано значимое негативное влияние ВП на функциональные показатели работы сердца (фракция выброса левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии), что может являться основанием для пересмотра и коррекции терапии, сопутствующей ХСН.

Выявлены сывороточные биомаркеры воспаления и кардиальной дисфункции, уровень которых значимо возрастает у лиц с ХСН при развитии ВП. Проведен сравнительный анализ их чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике ВП и декомпенсации ХСН с выбором наиболее информативного лабораторного маркера и определением его порогового значения.

Установлена высокая частота необоснованного назначения АМП, обусловленная ошибочной диагностикой ВП у лиц с сопутствующей ХСН, продемонстрированы возможности существенного сокращения прямых медицинских затрат на ведение данной категории больных в стационаре.

Разработан и протестирован алгоритм диагностики нетяжелой ВП, возникшей на фоне ХСН, основанный на дополнительном количественном определении С-РБ в сыворотке крови, что позволяет значительно сократить необоснованное назначение системных АМП у данной категории больных.

На основании изучения структуры возбудителей разработаны предложения по оптимизации микробиологической диагностики ВП у лиц с ХСН и рекомендации по выбору антибиотиков (АБ) для эмпирической АБТ.

Методология, материалы и методы исследования

Диссертационная работа состояла из трех этапов. На первом этапе проводилось когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНО α) и кардиальной дисфункции (МНУП) у 70 больных с предполагаемым клиническим диагнозом ВП и подтвержденной ХСН. У всех пациентов, наряду с рутинными процедурами,

определялся уровень сывороточных биомаркеров, наиболее эффективные из которых затем были включены в новый алгоритм диагностики ВП при ХСН. Второй этап работы представлял собой сравнительное рандомизированное исследование, в котором участвовали 160 пациентов с ВП и ХСН, случайно распределенные в две группы в соотношении 1:1. В первой группе системная АБТ назначалась в зависимости от результатов определения диагностически эффективных биомаркеров, во второй группе – в соответствии с рутинной практикой. Третья часть работы включала проспективное исследование этиологии ВП у 50 госпитализированных больных с сопутствующей ХСН с использованием различных микробиологических методов исследования (культуральное, молекулярно-генетическое, экспресс-тесты на клинически значимую антигенурию).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием свободной программной среды для статистических расчётов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и статистического пакета Statistica 6.0.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХСН рутинный алгоритм диагностики ВП, основанный на стандартных методах клинической, рентгенологической и лабораторной оценки, характеризуется недостаточной эффективностью и может приводить к гипо- и гипердиагностике заболевания.

2. Развитие ВП на фоне ХСН сопровождается выраженным и статистически значимым повышением сывороточных концентраций ряда биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6) и кардиальной дисфункции (МНУП) с последующим достоверным снижением их уровня после лечения.

3. У пациентов с ХСН наиболее эффективным сывороточным биомаркером для дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации сердечной недостаточности является С-РБ.

4. Применение диагностического алгоритма, основанного на определении уровня С-РБ в сыворотке крови у пациентов с предполагаемой ВП и сопутствующей ХСН, позволяет существенно снизить частоту необоснованного назначения системных АБ.

5. Основными возбудителями нетяжелой ВП у лиц с сопутствующей ХСН являются *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и респираторные вирусы (метапневмовирус, коронавирус и другие).

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соответствием дизайна исследования поставленным цели и задачам, наличием достаточной и репрезентативной выборки пациентов, корректным выбором методов статистической обработки данных. Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО, госпитальной терапии, факультетской терапии, общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, терапии педиатрического и стоматологического факультетов, пропедевтики внутренних болезней, клинической фармакологии, управления и экономики фармации, НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты работы представлены на международных и всероссийских конференциях: на 25, 26 и 29 Европейских конгрессах по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Копенгаген, 2015 г.; Амстердам, 2016 г.; Амстердам, 2019 г.); Ежегодных конгрессах Европейского респираторного общества (Милан, 2017 г.; Париж, 2018 г.); Ежегодных конгрессах Европейского общества кардиологов «Сердечная недостаточность» (Вена, 2018 г.; Афины, 2019 г.); XXIII, XXIV XXV и XXVII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013 г.; Москва, 2014 г.; Москва, 2015 г.; Санкт-Петербург, 2017 г.), IX Научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (Москва, 2017 г.), XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей научных работников: 14.01.25 – пульмонология (области исследования в пункте 4) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (области исследования в пунктах 17 и 18).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационной работы используются в лечебно-диагностическом процессе в отделениях кардиологического, пульмонологического и терапевтического профиля ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в самостоятельном выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая анализ данных литературы, разработку дизайна, формирование групп сравнения, наблюдение пациентов, проведение статистического анализа полученных данных и их интерпретацию, подготовку публикаций, формирование выводов и практических рекомендаций.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 33 научные работы, в том числе 13 работ в журналах, рекомендованных ВАК, из них 5 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 309 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований с материалами и методами, результатами и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 477 источников, в том числе 90 отечественных и 387 иностранных. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 51 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, выполнялось на базе двух многопрофильных стационаров г. Смоленска в 2013-2018 гг. и состояло из трех частей (этапов), включавших разработку алгоритма диагностики ВП у пациентов с ХСН на основании количественного определения сывороточных биомаркеров воспаления, кардиальной дисфункции, его валидацию, а также исследование структуры возбудителей ВП.

1. Когортное проспективное исследование диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с ХСН и подозрением на ВП

В когортное проспективное исследование последовательно включались лица с ранее верифицированной ХСН, госпитализированные в стационар с предварительным клиническим диагнозом ВП, которые соответствовали следующим критериями: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст 18 лет и старше; появление симптомов заболевания в амбулаторных условиях или в течение 48 ч с момента госпитализации; наличие клинических (появление или усиления кашля, мокроты, одышки, боль в грудной клетке, связанная с кашлем и дыханием, мелкопузырчатые

влажные хрипы/крепитация, укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, шум трения плевры и др.) и/или лабораторных (количество лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ или $<4,5 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 15\%$ незрелых форм нейтрофилов) признаков ИДП; ХСН II-IV функционального класса (ФК) любой этиологии.

К критериям исключения относились: госпитализации по любому поводу в течение предшествующих 14 дней; наличие злокачественных новообразований, требующих хирургического лечения, лучевой или химиотерапии; беременность или период лактации; синдром зависимости от алкоголя, применение наркотических средств, инфицирование вирусом иммунодефицита человека; муковисцидоз, активный туберкулез легких, тромбоэмболия легочной артерии, эмпиема плевры, рак лёгкого и метастатическое поражение лёгких; системная АБТ по поводу данного эпизода ВП продолжительностью более 24 часов в предшествующие 7 суток.

Всем больным рутинно выполнялась РГ ОГК в одной или двух проекциях. Окончательная верификация наличия инфильтрации в легких и диагноза ВП проводились с помощью МСКТ ОГК, на основании результатов которой пациенты распределялись в две клинические группы: группа 1 – с верифицированной ВП, группа 2 – без ВП, с симптомами и признаками других ИДП и/или декомпенсации ХСН. Суммарный период наблюдения за пациентами составлял 4-6 недель и включал три визита: Визит 1 – первые 24 часа с момента госпитализации, Визит 2 – 10-14 день лечения, Визит 3 – 28-42 день лечения.

На Визите 1 выполнялись следующие процедуры: получение письменного информированного согласия на участие в исследовании, сбор анамнестических данных, физическое исследование пациента, оценка и регистрация общего состояния и симптомов респираторной инфекции (кашель, отделение мокроты, одышка, повышение температуры тела), определение основных показателей жизнедеятельности, оценка наличия и выраженности признаков декомпенсации ХСН (одышка, отеки, гепатомегалия и др.), РГ ОГК и МСКТ ОГК, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования, получение образцов венозной крови для общего, биохимического, культурального анализа, определения сывороточных биомаркеров (С-РБ, ПКТ, ФНО α , ИЛ-6, МНУП), регистрация фармакотерапии.

На Визите 2 проводились: оценка динамики общего состояния пациента, клинических симптомов ВП/ИДП и ХСН, эффективности терапии, повторная регистрация основных показателей жизнедеятельности и получение образцов

венозной крови для количественного определения сывороточных биомаркеров, исследовавшихся на первом визите.

Визит 3 включал повторное выполнение ЭхоКГ и получение образцов венозной крови для количественного определения сывороточных биомаркеров.

При ЭхоКГ на Визите 1 и 3 оценивалась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), объем перикардального выпота.

Все данные, полученные во время каждого визита, регистрировались в индивидуальной регистрационной карте. Выбор фармакотерапии, включая системную АБТ, осуществлялся лечащим врачом пациента по стандартам, принятым в данном стационаре.

Назначение системной АБТ считалось необоснованным во всех случаях неподтвержденного методом МСКТ ОГК диагноза ВП. При этом расчет фактических прямых затрат, связанных с неоправданным применением АМП, осуществлялся по стоимости АБТ в стационаре на основании накладных аптек МЛПУ с ценами на лекарственные средства и расходные материалы, закупавшиеся в период выполнения работы. Потенциальные прямые затраты при возможном использовании оригинальных АМП оценивались по средней закупочной цене препарата (источник – www.pharminindex.ru, период проведения анализа – февраль 2019 г.). Медиана затрат на одного пациента рассчитывалась с учетом стоимости самого лекарственного средства, местного анестетика, инфузионных растворов, шприцев, игл и систем, предназначенных для его приготовления и введения.

Определение С-РБ проводилось в лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ФГОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России методом фотометрической иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом анализаторе Humalyzer 2000 (HUMAN, GmbH, Германия) с использованием диагностических наборов HUMAN (Германия). Референсные значения С-РБ составили 0-8 мг/л.

Исследование остальных биомаркеров выполнялось на базе клинко-диагностического центра г. Екатеринбурга. Определение уровня ПКТ проводилось методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе mini-VIDAS (BioMérieux, Франция) с использованием диагностических наборов BioMérieux (VIDAS BRAHMS, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (VIDAS BRAHMS, Франция). Референсные значения ПКТ составили <0,1 нг/мл.

Определение концентрации в сыворотке крови цитокинов (ИЛ-6 и ФНО α) проводилось методом твердофазного «сэндвич» варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов Интерлейкин-6-ИФА-Бест и альфа-ФНО-ИФА-Бест ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на ИФА-ридере Multiscan EX («Thermo Labsystems», Китай). Референсные значения биомаркеров составили: для ИЛ-6 – 0-10 пг/мл, для ФНО α – 0-6 пг/мл.

Анализ МНУП выполнялся методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе ADVIA Centaur XP (Siemens, США) с использованием диагностических наборов Siemens (закрытая система) и аттестованных контрольных материалов BIO-RAD (США). Референсные значения биомаркера составили: 0-80 пг/мл для лиц в возрасте до 60 лет и 0-100 пг/мл для лиц в возрасте старше 60 лет.

2. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности нового алгоритма диагностики ВП у лиц с сопутствующей ХСН

В сравнительном рандомизированном исследовании эффективности алгоритма диагностики ВП у лиц с ХСН, основанного на дополнительном определении биомаркеров, принимали участие госпитализированные пациенты в возрасте 40 лет и старше с подтвержденной ХСН II-IV ФК и предварительным клиническим диагнозом нетяжелой ВП, который оценивался по 4-уровневой шкале Ликерта как «возможный» или «вероятный» (критерии включения/исключения аналогичны первому этапу исследования). В период, предшествующий госпитализации, АМП больные не получали. Методом случайной рандомизации пациенты распределялись в две группы в соотношении 1:1: группа 1, в которой системная АБТ назначалась на основании дополнительного определения диагностически значимого биомаркера, и группа 2, в которой использовался рутинный алгоритм назначения АМП.

Всем больным выполнялись стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Выбор режимов фармакотерапии осуществлялся лечащим врачом согласно стандартам, принятым в лечебном учреждении. Пациентам группы 1 с уровнем диагностически значимого биомаркера ниже порогового системная АБТ не назначалась или отменялась в течение первых 24 часов. При этом все больные получали адекватную симптоматическую и патогенетическую терапию ХСН.

Первичной конечной точкой исследования являлась эффективность лечения на 10-14 сутки, определяемая долей больных с клиническим успехом (положительная динамика респираторных симптомов без ухудшения рентгенологической картины). При положительной клинической и отрицательной рентгенологической динамике эффективность терапии не оценивалась, и первичная конечная точка считалась недостигнутой. К вторичным конечным точкам относились: ранняя клиническая эффективность терапии (доля больных с клиническим улучшением на 3-5 сутки лечения); частота ранних неблагоприятных исходов в стационаре (развитие осложнений, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть); частота неблагоприятных исходов в течение 28 дней от момента госпитализации в стационар (повторная госпитализация по поводу ВП, декомпенсации ХСН, смерть); показатель летальности в течение 90 и 180 дней от момента госпитализации в стационар.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляла 6 месяцев и предполагала шесть визитов: Визит 1 – первые 24 часа с момента госпитализации, Визит 2 – 3-5 день лечения (оценка ранней клинической эффективности), Визит 3 – 10-14 день лечения (оценка исхода заболевания), Визит 4 – 29-36 день с момента госпитализации, Визит 5 – 91-98 день с момента госпитализации, Визит 6 – 181-188 день с момента госпитализации (оценка конечных точек).

На Визите 1 осуществлялось получение письменного информированного согласия на участие в исследовании, сбор анамнестических данных, физическое исследование пациента, оценка и регистрация общего состояния и симптомов ИДП, определение основных показателей жизнедеятельности, оценка наличия и выраженности признаков декомпенсации ХСН (одышка, отеки гепатомегалия и др.), РГ ОГК, ЭКГ и ЭхоКГ, получение образцов венозной крови для общего, биохимического, культурального анализа, определения диагностически значимых биомаркеров (в группе 1), регистрация предшествующей и сопутствующей фармакотерапии.

Визит 2 включал оценку клинической динамики, регистрацию фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения, а также проведение РГ ОГК и получение образцов крови для общего и биохимического анализа крови (только в случае ранней клинической неэффективности терапии).

На Визите 3 проводились те же манипуляции, что и на Визите 2, однако повторная РГ ОГК и получение образцов крови выполнялось у всех больных.

Кроме того, осуществлялась оценка исхода ВП и клинической эффективности терапии.

На Визите 4 выполнялась повторная оценка исхода ВП и РГ ОГК в случае выявления клинической неэффективности терапии на Визите 3, а также анализ частоты рецидивов ВП, эпизодов декомпенсации ХСН (повторная госпитализация) и 28-дневной летальности.

Визит 5 и Визит 6 включали оценку 90-дневной и 180-дневной летальности соответственно.

3. Проспективное исследование структуры возбудителей ВП у госпитализированных больных с сопутствующей ХСН

У пациентов с верифицированной ВП на фоне ХСН до начала системной АБТ осуществлялось получение свободно отделяемой или индуцированной мокроты (при ее наличии) для бактериологического исследования. По клиническим показаниям дополнительно культуральным методом исследовалось не менее двух образцов венозной крови из периферических вен. Получение образцов для микробиологического исследования осуществлялось как можно раньше с момента верификации диагноза ВП и не позднее 24 ч с момента госпитализации.

Микробиологическое исследование включало бактериоскопию мазков мокроты, окрашенных по Граму для оценки ее качества, посев клинического материала, выделение и идентификацию возбудителей согласно общепринятым методам. Для получения культур аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовались селективные и дифференциально-диагностические среды. Критерием качества респираторного образца считалось выявление при просмотре не менее 10 полей зрения под малым увеличением микроскопа 25 и более полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток.

У большинства пациентов проводился иммунохроматографический экспресс-тест на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) серогруппы 1 в моче с использованием коммерческих наборов BinaxNOW®*S.pneumoniae* и BinaxNOW®*Legionella* (Alere Scarborough, Inc. США).

Выявление “атипичных” бактериальных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*)) и респираторных вирусов осуществлялась методом ПЦР. В качестве образцов для исследования использовалась мокрота, при ее отсутствии – орофарингеальный

мазок, а также цельная кровь. Исследование образцов осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с инструкциями к наборам реагентов. Использовали наборы, выявляющие нуклеиновые кислоты основных респираторных вирусов и бактерий (АмплиСенс, ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия): «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae/ Chlamydomphila pneumoniae-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A/H1-swine-FL».

В количественном формате методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации также выявляли дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) («АмплиСенс® Пневмо-квант-FL»), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) («АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL»).

Культуральное исследование мокроты и крови, а также иммунохроматографические экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в моче проводились в микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск). ПЦР-диагностика респираторных образцов и крови выполнялась в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва).

Этиологический диагноз считался достоверным при выявлении клинически значимых возбудителей культуральным методом в крови и положительных экспресс-тестах на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, вероятным – при обнаружении в качественном образце мокроты “типичных” бактериальных возбудителей при культуральном исследовании, респираторных вирусов и “атипичных” возбудителей – методом ПЦР.

4. Статистическая обработка данных

Ввод, обработка и анализ данных осуществлялся отделом информационных технологий НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) с использованием свободной программной среды для статистических расчётов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и статистического пакета Statistica 6.0. Проверка гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сводные статистические данные были представлены количеством единиц наблюдений, средним значением и стандартным отклонением, медианой и интерквартильным размахом (первым и третьим квартилями). Сравнительный

анализ в зависимости от нормальности распределения в выборках проводился параметрическими или непараметрическими методами.

При внутригрупповых сравнениях использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок с поправкой по методу Холма при множественных сравнениях или t-критерий Стьюдента. Для межгрупповых сравнений применялся критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента.

Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот осуществлялось с использованием точного критерия Фишера.

Для определения статистической значимости биомаркеров в диагностике ВП выполнялся анализ на основе логистической регрессии. Оценка эффективности каждого биомаркера проводилась независимо от остальных. Таким образом, было построено пять отдельных моделей с одной переменной-предиктором в каждой. Классифицирующая способность статистически значимых биомаркеров оценивалась методом анализа кривых Receiver Operation Characteristic (ROC). Для количественной интерпретации результата ROC-анализа использовался показатель area under curve (AUC) – площадь под ROC-кривой (с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ)).

Все статистические тесты проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

Для расчёта количества пациентов, необходимых для второго этапа исследования, применялся подход с фиксированной границей не меньшей эффективности. При этом для демонстрации не меньшей эффективности необходимо было сохранить как минимум 85% эффекта стандартного алгоритма диагностики ВП. При соотношении объема выборок 1:1 с одинаковой предполагаемой долей клинического успеха на уровне 90% для достижения не менее 80% мощности ($\beta=0,2$) при односторонней ошибке I рода $\alpha=2,5\%$ и коэффициенте сохранения эффекта стандартного алгоритма 0,85 граница не меньшей эффективности (δ) соответствовала -13,5%. Для реализации данного дизайна в исследование необходимо было включить 152 пациента (по 76 в каждой группе), отобранных согласно критериям включения/исключения и достигших первичной конечной точки. Поскольку анализ проводился по протоколу, а не по намерению лечить, запланированное количество больных было увеличено на 5% (до 160) с учетом их возможного выбывания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Результаты когортного проспективного исследования диагностической ценности сывороточных биомаркеров у лиц с ХСН и подозрением на ВП

В когортное проспективное исследование включено 70 больных в возрасте от 50 до 90 лет с подтвержденной ХСН и предварительным клиническим диагнозом ВП: 46 (65,7%) женщин и 24 (34,3%) мужчин. На основании результатов МСКТ ОГК пациенты были разделены на две группы (по 35 человек каждая): с подтвержденной ВП (группа 1) и без ВП, с симптомами и признаками других ИДП/декомпенсации ХСН (группа 2).

Исходные демографические, клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Исходные характеристики пациентов первого этапа исследования

Характеристика		Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=35)	<i>p</i>
Возраст, годы		78,0 (64,0; 82,0)	77,0 (71,0; 82,0)	>0,05
Женщины, N (%)		24 (68,6)	22 (62,9)	>0,05
Продолжительность симптомов ВП/ИДП, сутки		7,0 (2,5; 8,5)	5,0 (3,0; 7,0)	>0,05
Длительность анамнеза ХСН, месяцы		64,0 (48,0; 137,5)	64,0 (49,0; 125,0)	>0,05
ФК ХСН, N (%)	II	21 (60,0)	17 (48,6)	>0,05
	III	12 (34,3)	17 (48,6)	>0,05
	IV	2 (5,7)	1 (2,8)	>0,05
Наличие одышки, N (%)		35 (100)	35 (100)	>0,05
Наличие кашля, N (%)		33 (94,3)	31 (88,6)	>0,05
Наличие мокроты, N (%)		14 (40)	12 (34,3)	>0,05
Наличие отёков, N (%)		29 (82,9)	28 (80)	>0,05
Влажные хрипы, N (%)		34 (97,1)	30 (85,7)	>0,05
Температура тела, °С		36,8 (36,6; 37,2)	36,4 (36,3; 36,8)	0,0007
Инфильтрация на РГ ОГК, N (%)		28 (80)	32 (91,4)	>0,05
Плеврит/гидроторакс, N (%)		22 (62,9)	15 (42,9)	>0,05
Уровень лейкоцитов, ×10 ⁹ /л		8,4 (7; 11,2)	8,3 (7,0; 9,5)	>0,05
Незрелые формы лейкоцитов, %		7,0 (5,0; 9,8)	6,0 (1,0; 10,0)	>0,05

Обозначения: *p* – достоверность различий между группой 1 и группой 2

Данные таблицы указывают на отсутствие достоверных различий по абсолютному большинству исходных параметров в обеих группах, за исключением результатов термометрии. Однако медианы значений температуры тела соответствуют физиологическим, что нивелирует клиническую ценность полученных данных. Таким образом, когорты больных с доказанной ВП и другими ИДП оказались сопоставимыми по клиническим, лабораторным и рентгенографическим характеристикам, что указывает на недостаточную эффективность рутинного алгоритма диагностики пневмонии у лиц с ХСН.

На фоне лечения в обеих группах регистрировалась положительная клиническая динамика: на Визите 2 у подавляющего большинства пациентов отмечалось полное разрешение или существенное уменьшение выявленных на Визите 1 симптомов и нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной систем.

При оценке эффективности терапии ВП и ИДП в сочетании с ХСН по ранним исходам заболеваний были получены следующие результаты: улучшение – 34 случая (97,1%) в группе 1 и 32 случая (92,4%) в группе 2 ($p>0,05$), ухудшение – 0 случаев (0%) в группе 1 и 2 случая (5,7%) в группе 2 ($p>0,05$), смерть – 1 случай (2,9%) в группе 1 и 1 случай (2,9%) в группе 2 ($p>0,05$).

Результаты сопоставления изменений, выявляемых при рутинной РГ ОГК и МСКТ ОГК, представлены на рисунке 1.

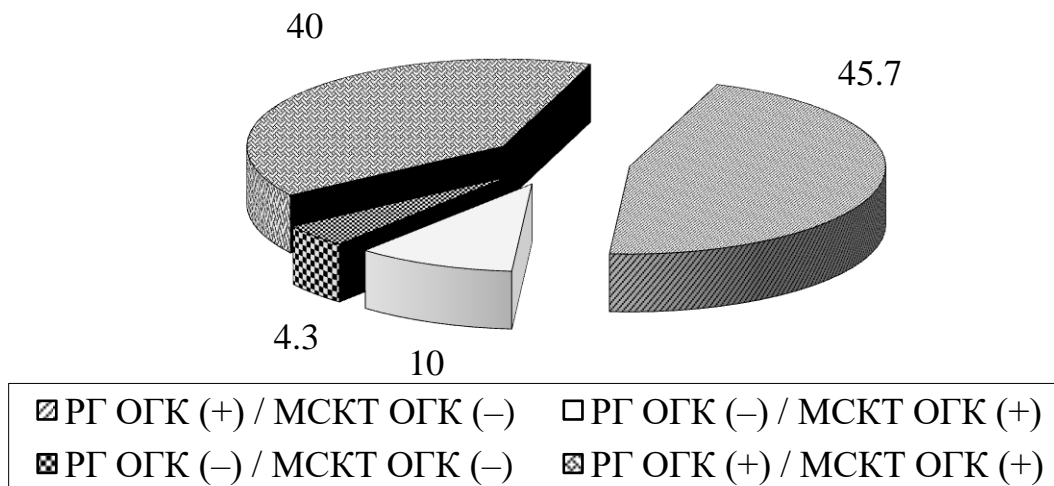


Рисунок 1 – Сопоставление результатов РГ ОГК и МСКТ ОГК по выявлению изменений в легких, характерных для ВП у пациентов с ХСН (% случаев, N=70)

Примечание: РГ ОГК (+) – положительный результат РГ ОГК
 РГ ОГК (-) – отрицательный результат РГ ОГК
 МСКТ ОГК (+) – положительный результат МСКТ ОГК
 МСКТ ОГК (-) – отрицательный результат МСКТ ОГК

Таким образом, в общей популяции больных совпадение результатов РГ ОГК и МСКТ ОГК отмечено менее чем у половины больных (44,3%). Гипердиагностика ВП при выполнении РГ ОГК имела место в 45,7, гиподиагностика – в 10% случаев.

Параметры, отражающие функциональные изменения миокарда, анализировались с учетом разделения каждой группы на две подгруппы в зависимости от показателей систолической функции левого желудочка: с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) и с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ССФЛЖ). На рис. 2 показана динамика ФВ ЛЖ в обеих группах на фоне лечения.

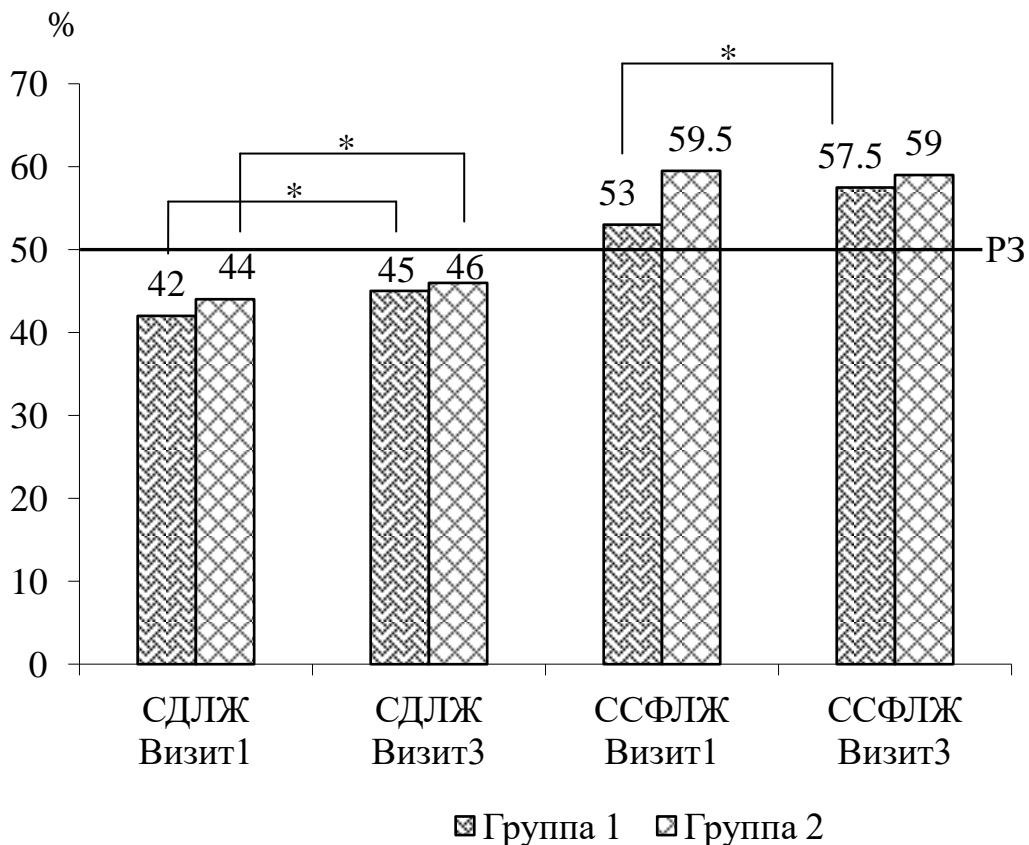


Рисунок 2 – Оценка ФВ ЛЖ в обеих группах в динамике

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

P3 – интервал референсных значений

На фоне терапии отмечалась статистически значимое повышение ФВ ЛЖ у большинства пациентов, за исключением лиц с ССФЛЖ группы 2. При этом межгрупповые сравнения достоверных различий не продемонстрировали.

Аналогичные данные по сравнительной оценке уровня СДЛА в зависимости от показателей систолической функции левого желудочка отражены на рис. 3.

Динамика СДЛА после лечения в стационаре также оказалась положительной: отмечалось статистически значимое снижение данного показателя на Визите 3 в большинстве подгрупп. При межгрупповых сравнениях достоверных различий получено не было.

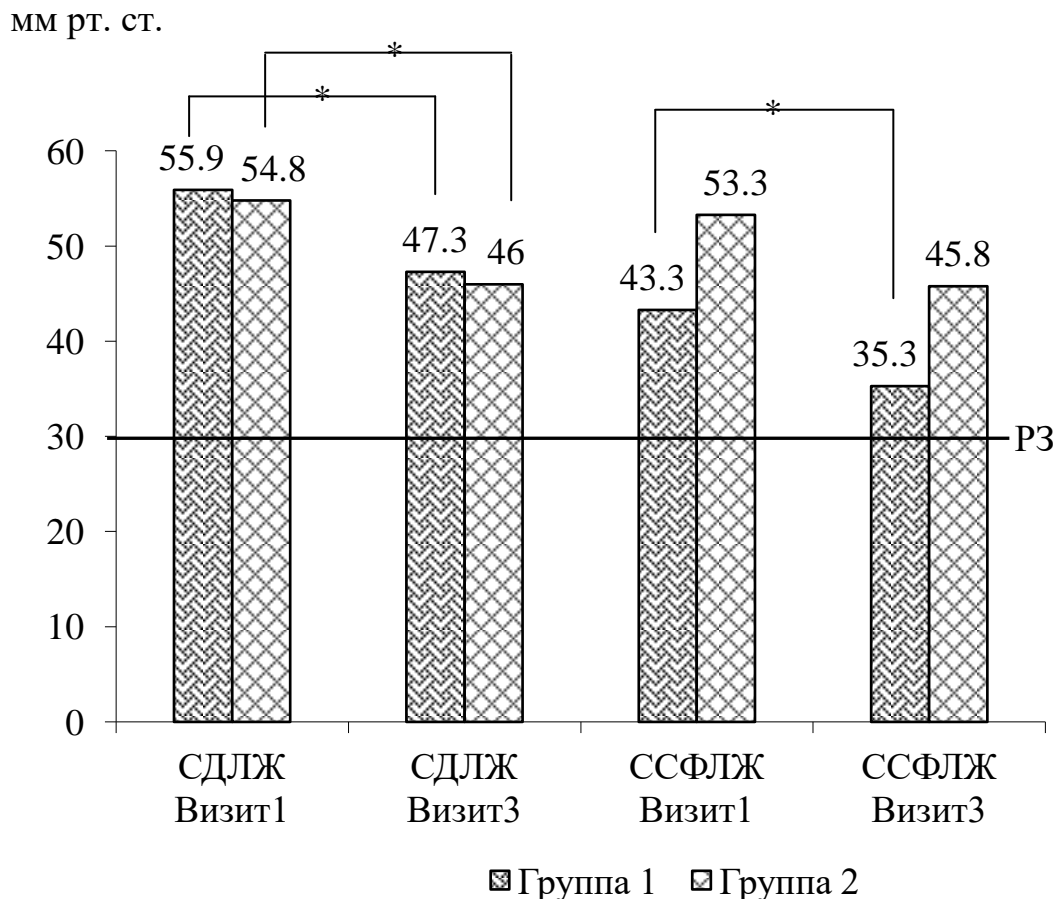


Рисунок 3 – Оценка СДЛА в обеих группах в динамике

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

P3 – интервал референсных значений

мм рт. ст. – миллиметры ртутного столба

Определение сывороточных биомаркеров на Визите 1 выполнялось всем 70 пациентам, включенным в первый этап исследования. На Визите 2 у 4 больных анализ биомаркеров в динамике не проводился вследствие летального исхода (2 случая) и развития в стационаре интеркуррентных бактериальных инфекций (2

случая). На финальном этапе из дальнейшего исследования были исключены еще 3 пациента в связи с неявкой на Визит 3.

Результаты повизитного определения С-РБ в обеих группах в динамике представлены на рис. 4

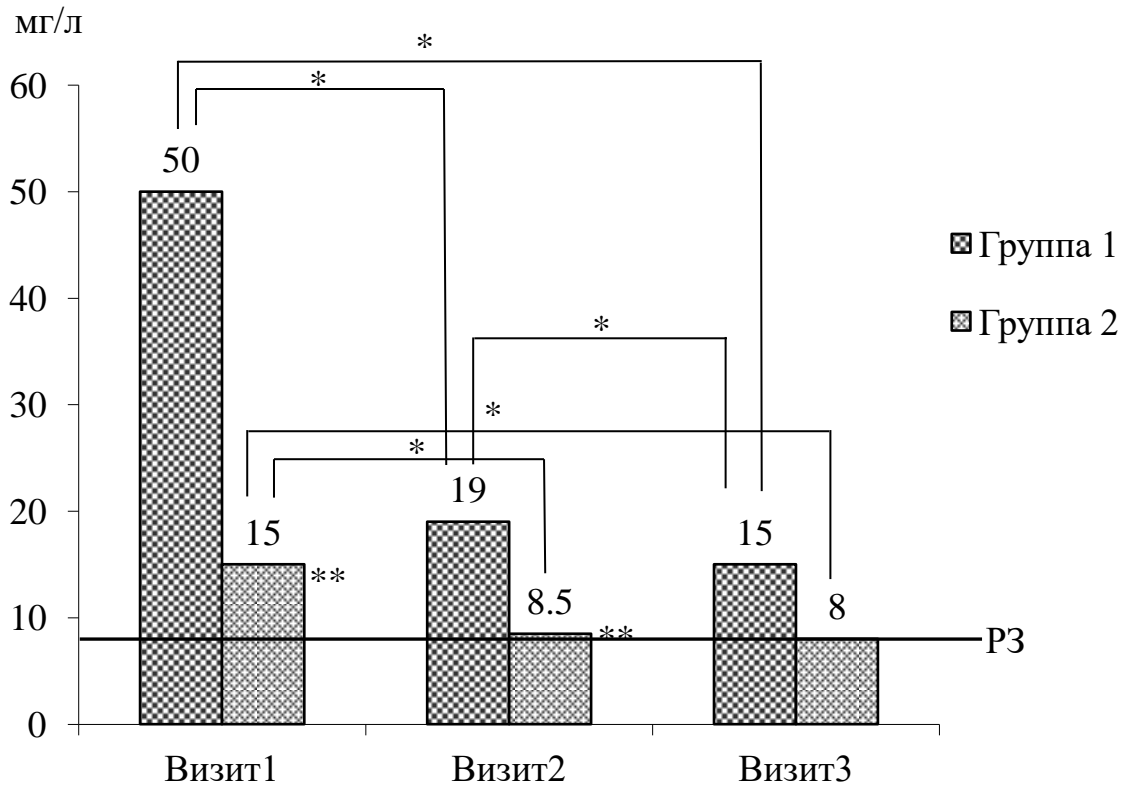


Рисунок 4 – Уровень С-РБ сыворотки крови в динамике у больных обеих групп

Примечание: * – достоверность внутригрупповых различий, $p < 0,05$

** – достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$

P3 – интервал референсных значений

Данные диаграммы свидетельствуют о повышении исходного уровня С-РБ в обеих группах, при этом у пациентов с доказанной ВП данный показатель значительно превосходил таковой у лиц с другими ИДП без ВП. На фоне лечения (Визит 2) отмечалось статистически значимое снижение сывороточных концентраций биомаркера, которые однако не достигали референсного интервала. На Визите 3 отмечалось дальнейшее снижение рассматриваемого показателя, который достигал референсных значений в группе 2, оставаясь несколько повышенным в группе 1.

Динамика уровня ПКТ сыворотки крови в группе 1 и группе 2 представлена на рис. 5.

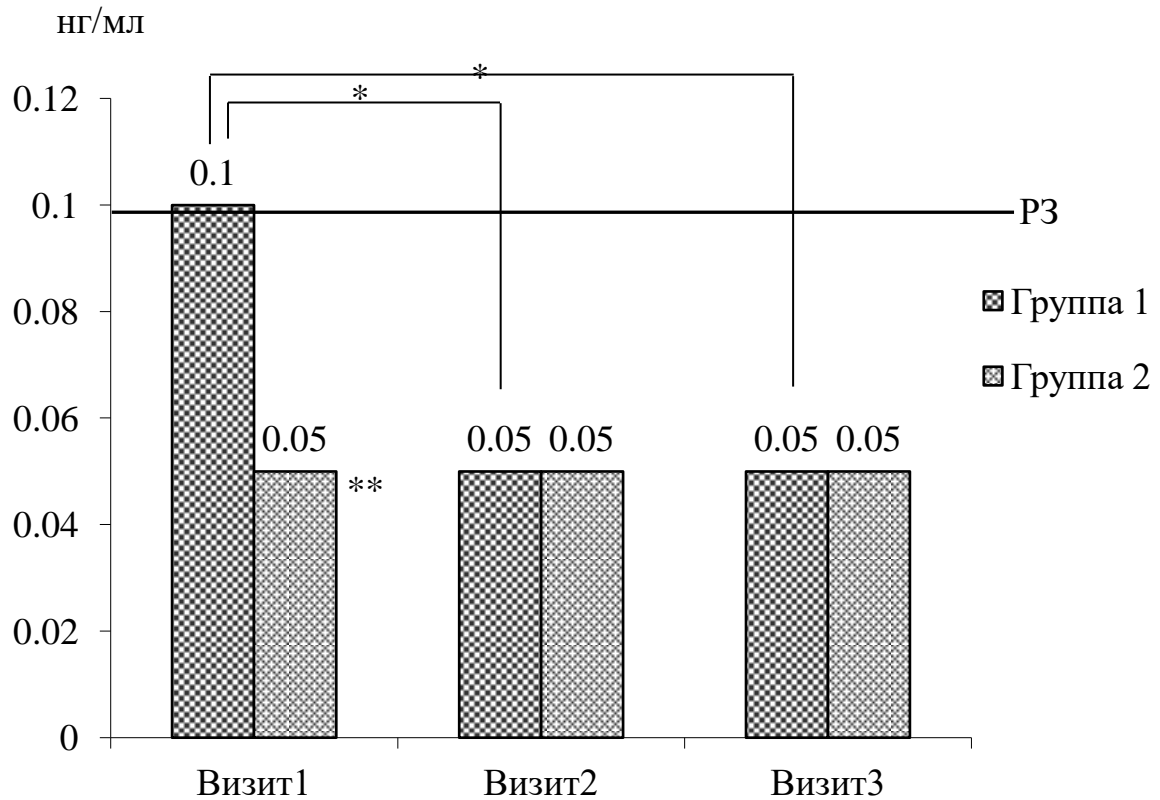


Рисунок 5 – Уровень ПКТ сыворотки крови в динамике у больных обеих групп

Примечание: обозначения те же

Повышение уровня ПКТ исходно выявлялось только у пациентов с верифицированной ВП. У лиц с ХСН и другими ИДП сывороточная концентрация биомаркера не выходила за пределы референсного интервала и была достоверно ниже, чем в группе 1. После лечения (на Визите 2 и Визите 3) регистрировалось значимое снижение данного показателя по сравнению с исходным. При этом в группе 2 уровень ПКТ в динамике не изменялся.

На рис. 6 показаны результаты анализа сывороточных концентраций ИЛ-6 у лиц, включенных в исследование.

Диаграмма демонстрирует повышение уровня ИЛ-6 на Визите 1, гораздо более выраженное у больных с подтвержденным диагнозом ВП. На фоне терапии (Визит 2) регистрировалась достоверное снижение данного показателя в обеих группах. При последующем наблюдении (Визит 3) сывороточные концентрации ИЛ-6 статистически значимо не изменялись.

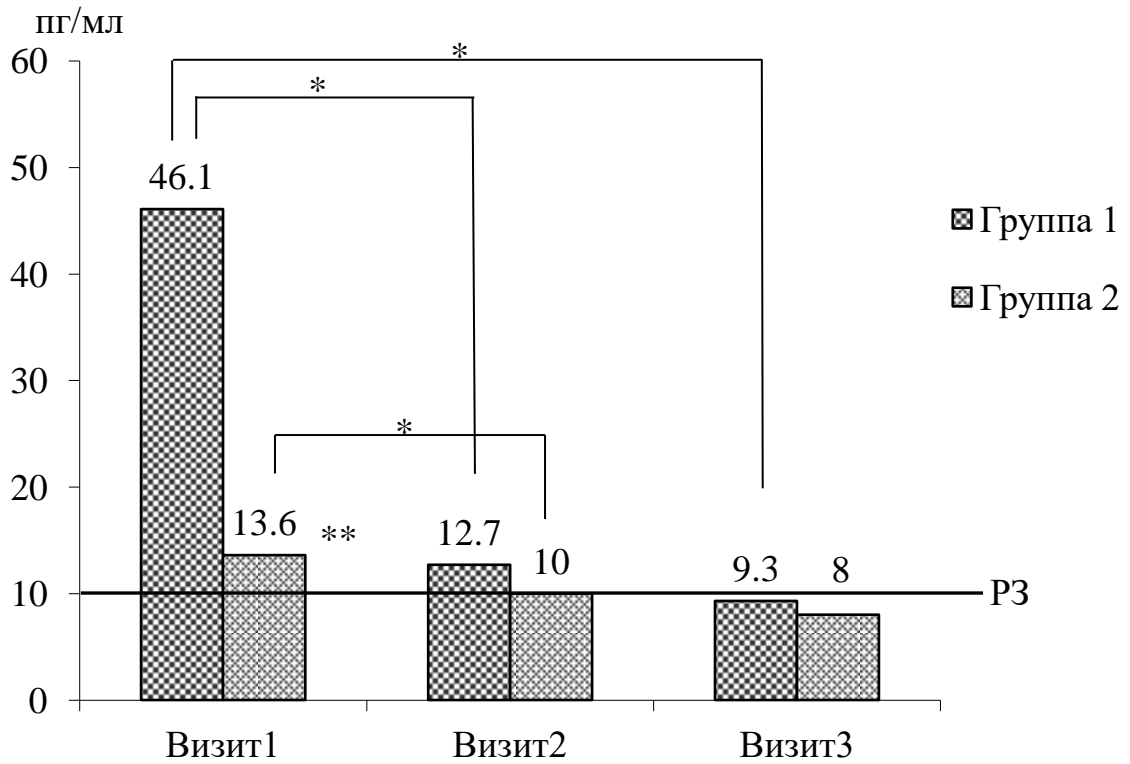


Рисунок 6 – Уровень ИЛ-6 сыворотки крови в динамике у больных обеих групп

Примечание: обозначения те же

Результаты определения ФНО α представлены на рис. 7.

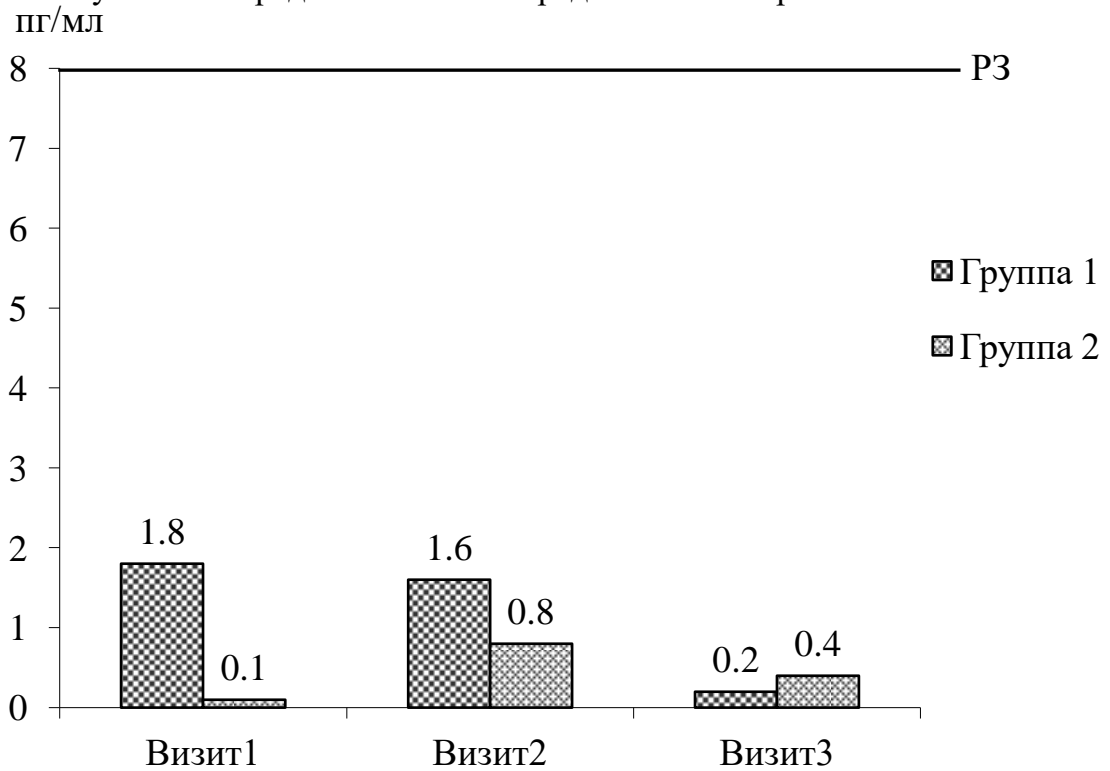


Рисунок 7 – Уровень ФНО α сыворотки крови в динамике у больных обеих групп

Примечание: обозначения те же

Согласно полученным данным сывороточные концентрации ФНО α на всех визитах не выходили за пределы интервала референсных значений независимо от наличия/отсутствия ВП.

Рис. 8 отражает динамику МНУП у пациентов обеих групп.

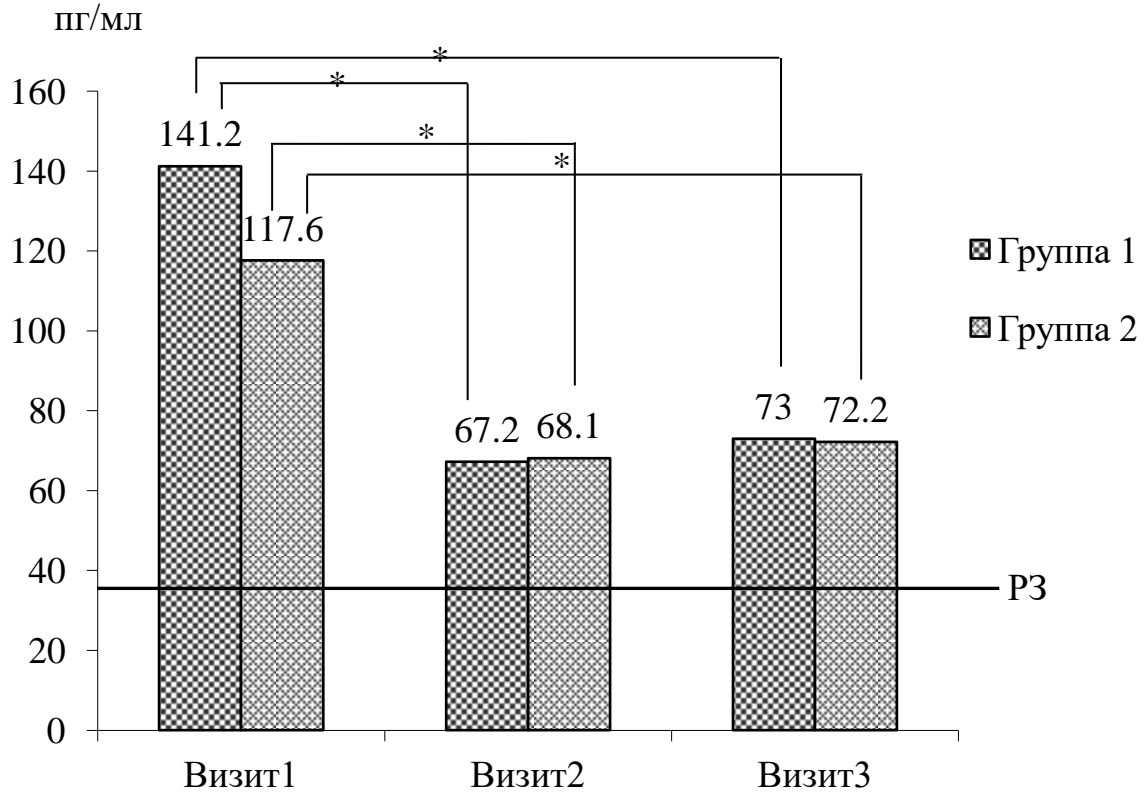


Рисунок 8 – Уровень МНУП сыворотки крови в динамике у больных обеих групп

Примечание: обозначения те же

Содержание МНУП в сыворотке крови у всех больных превышало референсные значения на всех этапах исследования, но не различалось в обеих когортах. При этом как у пациентов с подтвержденной ВП, так и у лиц контрольной группы, регистрировалось достоверное снижение данного показателя на Визите 2 и Визите 3 по сравнению с Визитом 1.

Основным этапом исследования биомаркеров являлась сравнительная оценка их эффективности и выбор оптимального показателя для верификации ВП у лиц с сопутствующей ХСН. После проведения регрессионного анализа с созданием пяти независимых моделей, включавших по одному предиктору, диагностическая ценность каждого биомаркера соответствовала: С-РБ – $p=0,0001$, ПКТ – $p=0,042$, ИЛ-6 – $p=0,003$, ФНО α – $p=0,092$ и МНУП – $p=0,339$. Таким образом, потенциально эффективными для диагностики ВП оказались С-РБ, ПКТ и ИЛ-6 ($p<0,05$).

На рис. 9 показаны кривые регрессионного анализа (ROC кривые), отражающие классифицирующую способность каждого из выше упомянутых биомаркеров как предиктора ВП у лиц с ХСН.

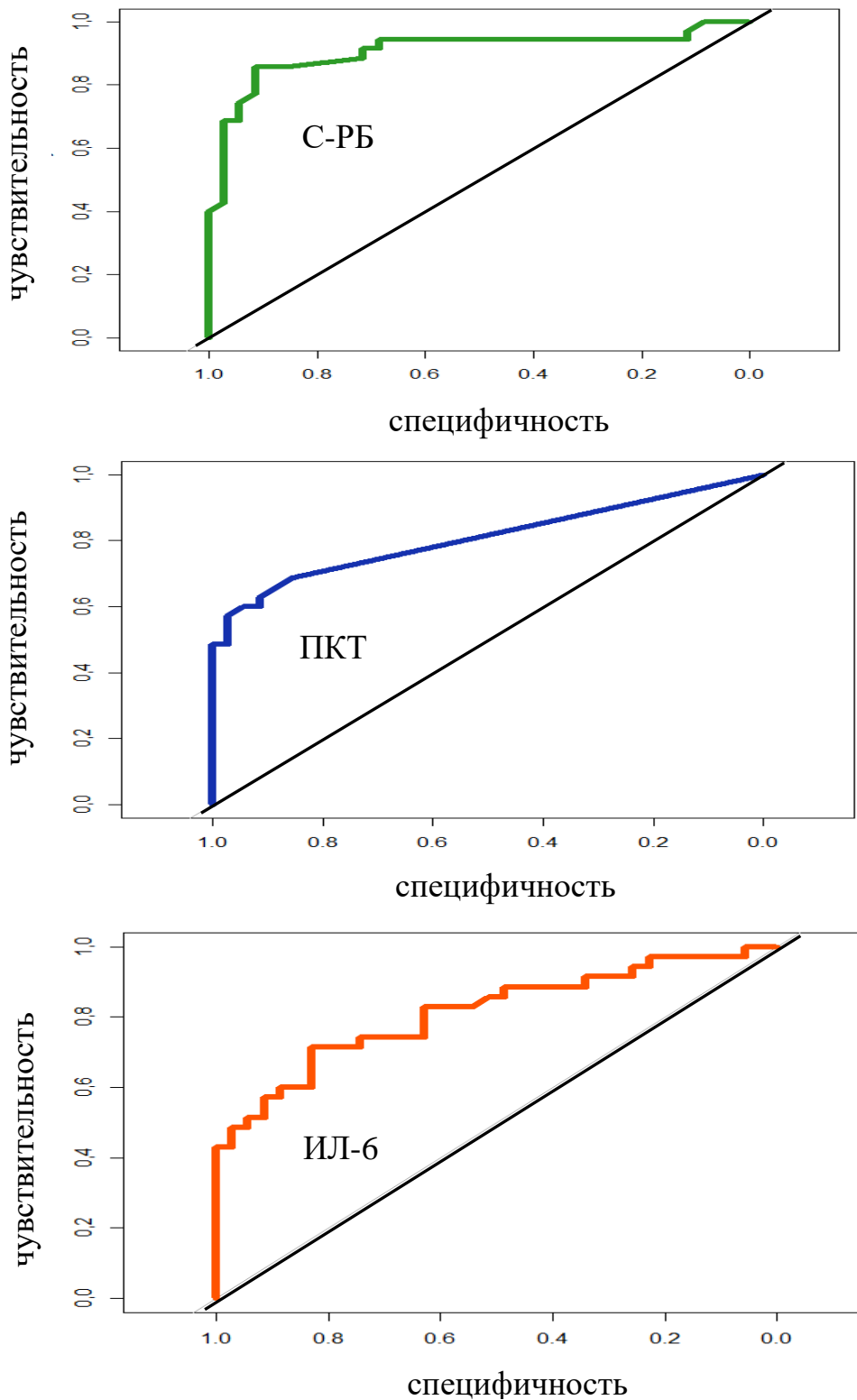


Рисунок 9 – ROC-кривые, отражающие классифицирующую способность С-РБ, ПКТ, ИЛ-6 для предикции ВП на фоне ХСН

При количественной интерпретации результатов анализа ROC-кривой показатель AUC составил: 0,91 (95% ДИ – 0,83-0,98) для С-РБ (отличная классифицирующая способность признака-предиктора ($AUC \geq 0,9$)), 0,81 (95% ДИ – 0,72-0,9) для ПКТ и 0,81 (95% ДИ – 0,71-0,91) для ИЛ-6 (хорошая классифицирующая способность признака-предиктора ($AUC \geq 0,8$)).

В таблице 2 продемонстрированы возможные пороговые уровни С-РБ, ПКТ и ИЛ-6, соответствующие определенным рангам чувствительности и специфичности.

Таблица 2 – Уровни диагностической эффективности пороговых значений биомаркеров

С-РБ, мг/л			ПКТ, нг/мл			ИЛ-6, пг/мл		
Ч, %	С, %	ПЗ	Ч, %	С, %	ПЗ	Ч, %	С, %	ПЗ
94,3	34,3	11,5	68,6	85,7	0,050	85,7	51,4	13,9
94,3	48,6	14,5	62,9	91,4	0,055	82,9	54,3	14,4
94,3	57,1	17,5	60	91,4	0,065	82,9	57,1	15,1
94,3	68,6	21	60	94,3	0,075	82,9	60	15,9
91,4	71,4	23,5	57,1	97,1	0,085	80	62,9	18,7
88,6	71,4	24,5	54,3	97,1	0,095	74,3	65,7	20,2
85,7	85,7	25,5	48,6	97,1	0,115	74,3	68,6	21,5
85,7	88,6	26,5	48,6	100	0,145	74,3	74,3	23,9
85,7	91,4	28,5	45,7	100	0,185	71,4	77,1	26,3
80	91,4	31,5	42,9	100	0,220	71,4	82,9	27,6
77,1	91,4	33,5	40	100	0,235	65,7	82,9	28,4
74,3	94,3	35,5	37,1	100	0,265	60	82,9	31,9
71,4	94,3	38	34,3	100	0,335	60	85,7	35,7
68,6	97,1	40,5	31,4	100	0,395	57,1	88,6	39,3
62,9	97,1	45	28,6	100	0,460	54,3	91,4	42,5

Обозначения: Ч – чувствительность
С – специфичность
ПЗ – пороговое значение

С учетом изложенного выше, оптимальным биомаркером для подтверждения ВП у пациентов с сопутствующей ХСН был признан С-РБ с пороговым значением $>28,5$ мг/л (чувствительность – 85,7%, специфичность – 91,4%, положительная прогностическая значимость – 90,9%, отрицательная прогностическая значимость – 86,4%). ПКТ и ИЛ-6 как предикторы ВП характеризовались худшей классифицирующей способностью и отсутствием пороговых значений с приемлемым соотношением чувствительность/ специфичность.

На рис. 10 показана частота назначения различных АБ у 35 лиц с неподтвержденной ВП.

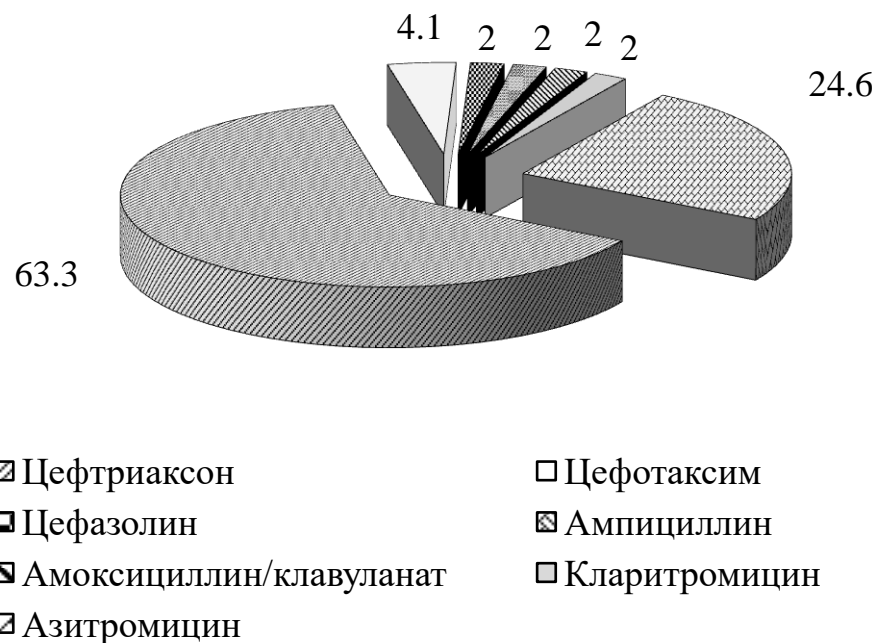


Рисунок 10 – Структура системных АМП, применявшихся у пациентов с неподтвержденным диагнозом ВП (% , N=49)

В таблице 3 представлена стоимость различных режимов системной АБТ у пациентов с неподтвержденным диагнозом ВП.

Медиана фактических прямых медицинских затрат, связанных с необоснованным назначением системной АБТ, составила 216 (158; 293) руб. (минимальные – 29 руб., максимальные – 957 руб.), а потенциальных (при использовании оригинальных лекарственных препаратов) – 7343 (4196; 9931) руб. (минимальные – 1067 руб., максимальные – 13871 руб.) из расчета на одного пациента.

Таблица 3 – Стоимость системной АБТ у пациентов с неподтвержденным диагнозом ВП

Наименование АБ	Режим дозирования	Медиана длительности АБТ, дни	Стоимость АБ/сутки, руб. ФЗ/ ПЗ	Стоимость введения АБ/сутки, руб. ФЗ/ ПЗ	Стоимость АБТ/сутки, руб. ФЗ/ ПЗ
Азитромицин	0,5 г 1 р/д внутрь	3	8/163	0/0	8/163
Кларитромицин	0,5 г 2 р/д внутрь	8	34/334	0/0	34/334
Ампициллин	0,5 г 4 р/д в/м	6	30/184	26/244	56/428
Цефазолин	1 г 3 р/д в/м	7	33/195	20/183	53/378
Цефтриаксон	2 г 1 р/д в/в	8	22/1006	5/10	27/1016
	2 г 1 р/д в/м	5,5	22/1006	7/61	29/1067
Цефотаксим	2 г 3 р/д в/м	7	67/924	20/183	87/1107
Амоксициллин/ клавуланат	0,625 г 3 р/д внутрь	3	40/56	0/0	40/56

Обозначения:

- ФЗ – фактические затраты
- ПЗ – потенциальные затраты
- р/д – раз в день
- в/в – внутривенно
- в/м – внутримышечно

2. Результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования эффективности нового алгоритма диагностики ВП у пациентов с сопутствующей ХСН

Во второй этап исследования последовательно было включено 160 пациентов в возрасте от 50 до 96 лет с предварительным диагнозом нетяжелой ВП и подтвержденной ХСН в анамнезе (по 80 пациентов в группу 1 и группу 2 соответственно). Системная АБТ в группе 1 назначалась только пациентам с уровнем С-РБ, превышающим 28,5 мг/л, а в группе 2 – рутинно.

До момента оценки первичной конечной точки из каждой группы выбыло 4 человека по следующим причинам: выявление туберкулеза легких (2 случая), смерть от острого нарушения мозгового кровообращения (2 случая), смерть от тромбоэмболии легочной артерии (1 случай), выявление острого миокардита при исключении ВП (1 случай), выявление гнойного эпидурита (1 случай), отказ от дальнейшего участия в исследовании (1 случай). Таким образом, весь статистический анализ проводился на выборке, состоявшей из 152 больных (по 76 человек в каждой).

Исходные демографические, клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики больных представлены в таблице 4.

Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между когортами пациентов.

В соответствии с протоколом исследования, курс системной АБТ продолжительностью более 24 часов назначался 51/76 (67,1%) пациентам группы 1 и всем 76 (100%) больным группы 2 ($p < 0,0001$).

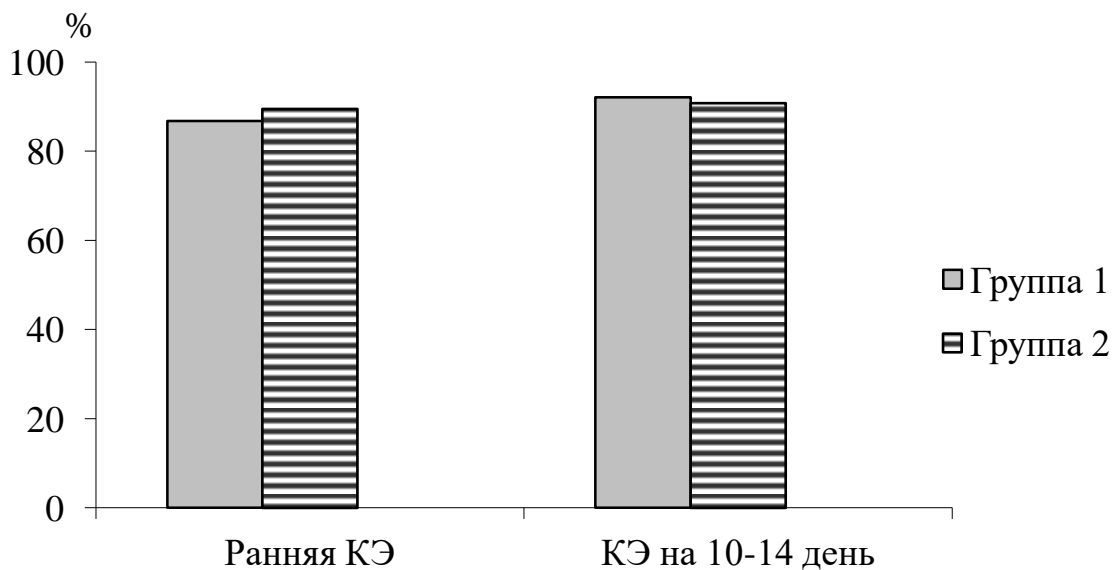
На рис. 11 представлены результаты оценки клинической эффективности (ранней (на 3-5 день госпитализации) и на 10-14 день) лечения ВП/ИДП на фоне ХСН.

Согласно данным диаграммы, в группе 1 и группе 2 ранняя клиническая эффективность отмечалась в 66/76 (86,8%) и 68/76 (89,5%) случаев. Клиническая эффективность на 10-14 день госпитализации (первичная конечная точка) регистрировалась у 70/76 (92,1%) и 69/76 (90,8%) больных соответственно ($\Delta = 1,3\%$ (односторонний 97,5% ДИ: -8,25% для границы не меньшей эффективности $\delta = -13,5\%$)). Различия для обеих категорий сравнения оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Исходные характеристики пациентов второго этапа исследования

Характеристика		Группа 1 (N=76)	Группа 2 (N=76)	<i>p</i>
Возраст, годы		75,5 (66,0; 81,0)	78,0 (70,5; 82,0)	>0,05
Женщины, N (%)		39 (51,3)	47 (61,8)	>0,05
Продолжительность симптомов ВП/ИДП, сутки		7,0 (4,0; 10,5)	8,0 (4,5; 11,0)	>0,05
Длительность анамнеза ХСН, месяцы		77,5 (40,0; 95,5)	69,0 (37,0; 90,5)	>0,05
ФК ХСН, N (%)	II	49 (64,5)	38 (50,0)	>0,05
	III	19 (25,0)	28 (36,8)	>0,05
	IV	8 (10,5)	10 (13,2)	>0,05
Наличие одышки, N (%)		76 (100)	73 (96,1)	>0,05
Наличие кашля, N (%)		64 (84,2)	54 (71,1)	>0,05
Наличие мокроты, N (%)		37 (48,7)	27 (35,5)	>0,05
Наличие отёков, N (%)		41 (54,0)	51 (67,1)	>0,05
Влажные хрипы, N (%)		51 (67,1)	47 (61,8)	>0,05
Температура тела, °С		36,8 (36,5; 37,5)	36,7 (36,5; 37,4)	>0,05
Сатурация крови кислородом, %		95,0 (93,5; 96,0)	96,0 (93,0; 97,0)	>0,05
Инфильтрация на РГ ОГК, N (%)		73 (96,1)	71 (93,4)	>0,05
Плеврит/гидроторакс, N (%)		17 (22,4)	19 (25)	>0,05
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9$ /л		8,5 (6,1; 11,8)	7,8 (5,9; 10,4)	>0,05
Незрелые формы лейкоцитов, %		1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	>0,05

Обозначения: *p* – достоверность различий между группой 1 и группой 2

**Рисунок 11** – Показатели эффективности лечения в обеих группах (% случаев)

Примечание: КЭ – клиническая эффективность

Результаты анализа всех показателей летальности отражены на рис. 12.

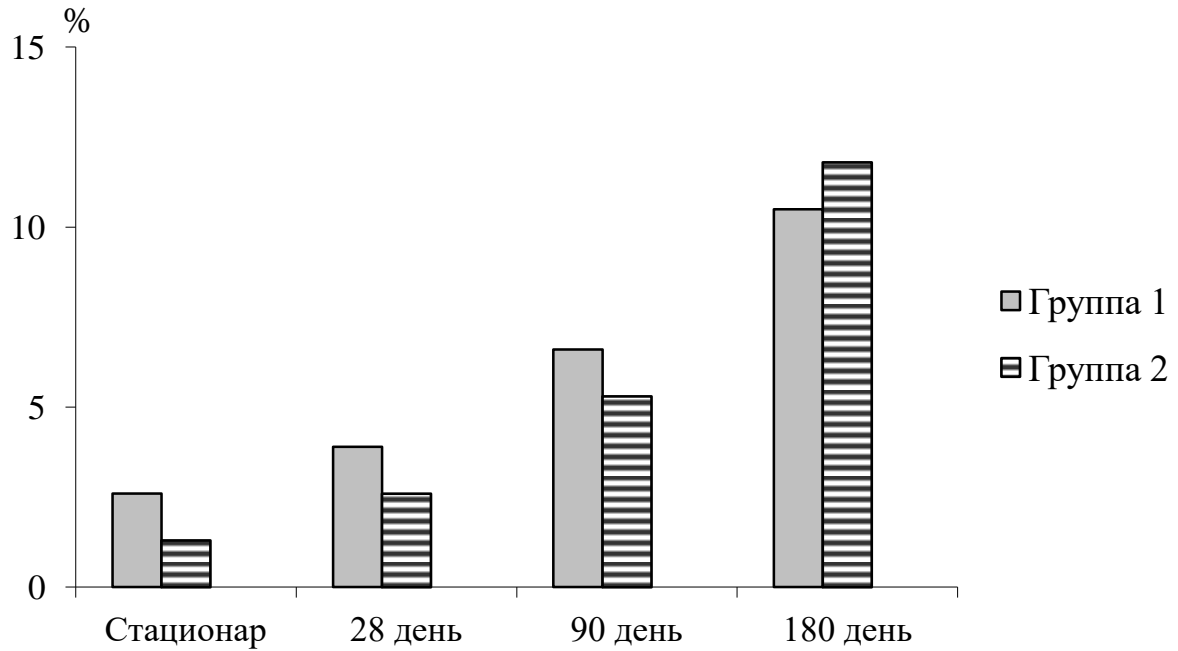


Рисунок 12 – Показатели летальности в обеих группах (% случаев)

Исследуемые выборки также оказались полностью сопоставимыми по уровню летальности независимо от периода последующего наблюдения. Данные показатели для группы 1 и группы 2 характеризовались следующими значениями: смерть в стационаре – 2/76 (2,6%) и 1/76 (1,3%) случаев, на 28 день – 3/76 (3,9%) и 2/76 (2,6%) случаев, на 90 день – 5/76 (6,6%) и 4/76 (5,3%) случаев, на 180 день – 8/76 (10,5%) и 9/76 (11,8%) случаев соответственно.

Результаты оценки остальных конечных точек отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели оценки вторичных конечных точек исследования

Конечная точка	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Развитие осложнений, N (%)	20 (26,3)	22 (28,9)	>0,05
Перевод в ОРИТ, N (%)	1 (1,3)	1 (1,3)	>0,05
Повторная госпитализация по поводу ВП и/или декомпенсации ХСН, N (%)	5 (6,6)	6 (7,9)	>0,05
Длительность госпитализации, сутки	11,0 (10,0;12,0)	11,0 (10,0;12,0)	>0,05

Таким образом, по всем указанным в таблице 5 конечным точкам исследования достоверных различий между группами сравнения выявлено не было.

3. Результаты проспективного исследования структуры возбудителей ВП у госпитализированных больных с сопутствующей ХСН

Рассматриваемая в исследовании когорта включала 50 человек (средний возраст $72,20 \pm 9,48$ лет). Исходные демографические, анамнестические и клинические характеристики рассматриваемой популяции больных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Исходные характеристики пациентов микробиологического этапа исследования

Характеристика		Количество (N)	Удельный вес (%)
Женщины		27	54
ФК ХСН	II	34	68
	III	12	24
	IV	4	8
Локализация пневмонической инфильтрации	более одной доли	24	48
	правая верхняя доля	4	8
	средняя доля	3	6
	правая нижняя доля	8	16
	левая верхняя доля	5	10
	левая нижняя доля	6	12
Наличие плеврита/гидроторакса		17	34
Локализация плеврита/ гидроторакса	правосторонний	8	16
	левосторонний	3	6
	двусторонний	6	12

Никому из пациентов на догоспитальном этапе системная АБТ не назначалась, получение образцов мокроты и крови для культурального исследования осуществлялось до введения первой дозы АМП в стационаре.

Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики ВП представлены в таблице 7.

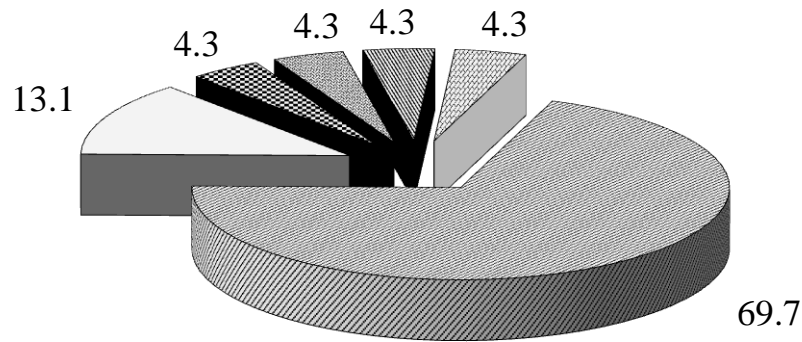
Согласно данным таблицы, самым распространенным микробиологическим методом в проведенном исследовании оказалось определение растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче, а наиболее результативным – ПЦР-исследование мокроты.

Таблица 7 – Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики ВП на фоне ХСН

Метод	Частота применения		Положительный результат		Отрицательный результат	
	N	%	N	%	N	%
Бактериоскопия, культуральное исследование мокроты	23	46	9	39,1	14	60,8
Культуральное исследование крови	8	16	0	0	8	100
Исследование мокроты методом ПЦР	16	32	12	75	4	26,7
Исследование орофарингеального образца методом ПЦР	11	22	7	63,6	4	36,4
Исследование крови методом ПЦР	26	52	0	0	26	100
Определение антигена <i>S. pneumoniae</i> в моче	47	94	14	29,8	33	70,2
Определение антигена <i>L. pneumophila</i> в моче	30	60	0	0	30	100

При интерпретации этиологической структуры ВП, возникшей у лиц с недостаточностью кровообращения, учитывались только результаты ПЦР-диагностики на наличие атипичных бактериальных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) и респираторных вирусов (в мокроте). С учетом изложенного выше, этиологический диагноз данного заболевания был верифицирован в 23/50 (46%) случаев.

Структура возбудителей заболевания у данной категории больных представлена на рис. 13.



- | | | |
|------------------------|------------------------|----------------------------|
| ▣ <i>S. pneumoniae</i> | □ PB | ▣ <i>H. influenzae</i> |
| ▣ <i>S. aureus</i> | ▣ <i>K. pneumoniae</i> | ▣ <i>S. pneumoniae</i> +PB |

Рисунок 13 – Структура возбудителей ВП у пациентов с ХСН (% случаев, N=23)

Примечание: *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*

PB – респираторные вирусы

Наиболее частыми возбудителями ВП у пациентов с ХСН оказались *S. pneumoniae* и респираторные вирусы, среди которых в мокроте были идентифицированы метапневмовирус (1 случай), коронавирус (1 случай, в сочетании с 7 lg ДНК *S. pneumoniae* и 8 lg ДНК *H. influenzae*) и вирус парагриппа человека тип 3 (1 случай, в ассоциации с 7 lg ДНК *S. pneumoniae*).

Дополнительно при исследовании мазков из ротоглотки у трех пациентов были выявлены риновирусы (в одном случае в сочетании с 4 lg ДНК *S. pneumoniae* и 5 lg *H. influenzae*), и вирус парагриппа человека тип 3 (1 случай, в ассоциации с 8 lg ДНК *S. pneumoniae*). Случаи идентификации респираторных вирусов в орофарингеальных образцах не рассматривались в качестве вероятных возбудителей ВП в изучаемой субпопуляции больных, однако могли свидетельствовать о ко-инфекции нижних дыхательных путей.

Таким образом, на долю пневмококка и респираторных вирусов (в виде моноинфекции и ассоциации) приходилось 87,1% случаев пневмонии установленной этиологии. *H. pneumoniae*, *S. aureus*, энтеробактерии (*K. pneumoniae*) идентифицировались редко.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН при развитии ВП частота выявления таких симптомов и признаков, как одышка, кашель, продукция мокроты, влажные хрипы при аускультации легких достоверно не отличалась от таковой при декомпенсации сердечной недостаточности (100% и 100%, 94% и 89%, 40% и 34%, 97% и 86% соответственно).

2. Развитие ВП у пациентов с сопутствующей ХСН характеризовалось невыраженным лабораторно-воспалительным синдромом с отсутствием температурной реакции (медиана – 36,8°C), значимого повышения уровня лейкоцитов (медиана – $8,4 \times 10^9$ /л) и/или их молодых форм (медиана – 7%) в общем анализе крови.

3. Рентгенография ОГК при верификации ВП на фоне ХСН обладала низкой информативностью по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией; расхождение диагноза при сравнении методов регистрировалось в 55,7% случаев (гипердиагностика пневмонии – в 45,7%, гиподиагностика – в 10% случаев).

4. Развитие ВП у лиц с сопутствующей ХСН сопровождалось усугублением имеющихся функциональных изменений миокарда с последующим достоверным улучшением их после лечения: фракции выброса левого желудочка с 45% до 42%, систолического давления в легочной артерии с 55,9 мм рт. ст. до 47,3 мм рт. ст.

5. При ВП наблюдалось повышение уровня таких сывороточных биомаркеров воспаления как С-РБ (50,0 (35,5; 98,5) мг/л), ПКТ (0,10 (0,05; 0,54) нг/мл) и ИЛ-6 (46,1 (21,4; 150,3) пг/мл), при декомпенсации ХСН отмечалось менее значимое увеличение концентраций С-РБ (15,0 (9,5; 25,0) мг/л) и ИЛ-6 (13,6 (9,5; 25,0) пг/мл); гиперпродукция МНУП регистрировалась как при ВП, так и при декомпенсации ХСН (141,2 (51,6; 362,1) пг/мл и 117,6 (47,7; 256,8) пг/мл соответственно).

6. Исходный уровень биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6) при ВП был достоверно выше ($p < 0,05$), чем при декомпенсации ХСН без пневмонии; на фоне эффективной терапии ВП выявлялось достоверное снижение сывороточных концентраций С-РБ до 15,0 (8,0; 18,5) мг/л, ПКТ до 0,05 (0,05; 0,05) нг/мл, ИЛ-6 до 9,3 (7,1; 15,0) пг/мл.

7. С-РБ являлся оптимальным сывороточным биомаркером воспаления для верификации ВП на фоне сопутствующей ХСН и при пороговом значении

>28,5 мг/л характеризовался следующими показателями диагностической эффективности: чувствительность – 85,7%, специфичность – 91,4%, положительная прогностическая значимость – 90,9%, отрицательная прогностическая значимость – 86,4%.

8. Доля необоснованного назначения системной АБТ у лиц с ХСН при подозрении на ВП составила 50%; медиана фактических прямых затрат на избыточную АБТ – 216 руб., потенциальных (при использовании оригинальных лекарственных средств) – 7343 руб. из расчета на одного пациента.

9. Алгоритм дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН, основанный на количественном определении С-РБ, позволил снизить необоснованное назначение системных АМП на 32,9% и не оказывал неблагоприятного влияния на прогноз: летальность в стационаре (2,6% и 1,3%), на 28 день (3,9% и 2,6%), 90 день (6,6% и 5,3%), 180 день (10,5% и 11,8%), частоту осложнений (26,3% и 28,9%), частоту перевода в ОРИТ (1,3% и 1,3%), частоту повторных госпитализаций (6,6% и 7,9%).

10. Наиболее частыми возбудителями нетяжелой ВП у лиц с ХСН являлись *Streptococcus pneumoniae* и респираторные вирусы (метапневмовирус, коронавирус, вирус парагриппа человека), на их долю (в виде моно- и ко-инфекции) приходится 87,1% случаев пневмонии установленной этиологии; другие микроорганизмы (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) выявлялись в единичных случаях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая отсутствие существенных различий при рутинном клиническом обследовании лиц с декомпенсацией ХСН и ВП, а также отсутствие лихорадки и значимых изменений в общем анализе крови у пациентов с ВП на фоне сопутствующей ХСН, стандартный алгоритм обследования и диагностические критерии ВП в данной субпопуляции пациентов являются недостаточно информативными и требуют модификации.

2. Рентгенография ОГК ввиду низкой специфичности метода не должна рассматриваться как надежный метод верификации или исключения ВП у лиц с сопутствующей ХСН.

3. Для дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН оптимальным сывороточным биомаркером воспаления является С-РБ – его уровень

>28,5 мг/л можно рассматривать как пороговый для решения вопроса о назначении системной АБТ.

4. В качестве диагностической альтернативы рутинному рентгенографическому исследованию в случаях сомнительного (возможного, вероятного) диагноза ВП у пациентов с ХСН следует применять мультиспиральную компьютерную томографию ОГК или использовать определение уровня С-РБ в сыворотке крови в дополнение к стандартному диагностическому алгоритму как менее затратный метод.

5. Вследствие высокой доли *Streptococcus pneumoniae* в структуре возбудителей нетяжелой ВП и низкой эффективности культурального метода исследования мокроты у лиц с сопутствующей ХСН для этиологической верификации необходимо шире применять экспресс-тесты выявления растворимого антигена пневмококка в моче; рутинный скрининг на наличие “атипичных” бактериальных возбудителей ввиду их низкой частоты встречаемости не рекомендуется.

6. Для стартовой эмпирической АБТ нетяжелой ВП у больных с ХСН следует использовать монотерапию β-лактамами в соответствии с клиническими рекомендациями и стратификацией риска; дополнительная комбинация их с макролидами в данной субпопуляции пациентов нецелесообразна.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рачина, С.А. Особенности внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*: обзор литературы и результаты собственных исследований / С.А. Рачина, А.А. Бобылев, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль, С.Б. Яцышина, О.Г. Шелякина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 4–13.
2. Бобылев, А.А. Описание вспышки, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, в Смоленской области / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, И.А. Эйдельштейн, Р.С. Козлов, С.В. Герман, А.Г. Погодин // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 97–100.
3. Эйдельштейн, И.А. *Mycoplasma pneumoniae* как этиологический фактор групповой заболеваемости внебольничными пневмониями / И.А. Эйдельштейн, А.А. Бобылев, С.В. Герман, А.Г. Погодин, С.А. Рачина, Р.С. Козлов // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2014». – М., 2014. – Т. 1. – С. 330–331.
4. Бобылев, А.А. Оценка обоснованности назначения системных антибиотиков пациентам с внебольничной пневмонией на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, М.В. Поляков, Н.Н. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 2 (Приложение 1). – С. 15–16.
5. Бобылев, А.А. Оценка параметров кардиальной дисфункции у больных с внебольничной пневмонией на фоне хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич // Сборник трудов XIV конгресса «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2014». – М., 2014. – С. 24–25.
6. Бобылев, А.А. Внебольничная пневмония на фоне хронической сердечной недостаточности: особенности течения, диагностики и лечения / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич // Медицинский совет. – 2014. – № 17. – С. 23–27.
7. Bobilev, A. Assessment of serum C-reactive protein level to improve community-acquired pneumonia diagnostics in patients with chronic heart failure / A. Bobilev, S. Rachina, R. Kozlov, Y. Belkova // Proceedings of 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Copenhagen, Denmark, 2015 – P1436.

8. Бобылев, А.А. Диагностическое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α для диагностики внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2 (Приложение 1). – С. 19.
9. Рачина, С.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич, А.А. Бобылев, О.Д. Барашко // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 3. – С. 63–74.
10. Бобылев, А.А. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 261–276.
11. Бобылев, А.А. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов // Сборник трудов XXV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2015. – С. 179–180.
12. Бобылев, А.А. Определение мозгового натрийуретического пептида у лиц с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и внебольничной пневмонией / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов // Сборник трудов конгресса «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2015». – М., 2015. – С. 92.
13. Rachina, S. How do Russian physicians evaluate the severity of community-acquired pneumonia in clinical practice? / S. Rachina, N. Dekhnich, R. Kozlov, A. Bobylev, G. Batischeva, S. Gordeeva, Y. Kulakov, M. Lebedeva, U. Portnyagina, I. Zaharenkov // Proceedings of 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Amsterdam, Netherlands, 2016 – EV0199.
14. Bobylev, A. Utility of different serum biomarkers in patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure / A. Bobylev, S. Rachina, S. Avdeev, R. Kozlov, V. Mladov // Proceedings of 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Amsterdam, Netherlands, 2016 – EP0020.
15. Бобылев, А.А. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, В.В. Младов, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич, И.А. Захаренков, П.В. Антошкина, А.В. Мордовский //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 2 (Приложение 1). – С. 17.

16. Бобылев, А.А. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Н.Н. Дехнич // Клиническая фармакология и терапия. – 2016 –Т. 25, № 2. – С. 32–42.

17. Рачина, С.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения / С.А. Рачина, А.А. Бобылев // Практическая пульмонология. – 2016 –№ 2. – С. 20–27.

18. Бобылев, А.А. Выраженность кардиальной дисфункции и уровень биомаркеров у лиц с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и внебольничной пневмонией / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, Р.С. Козлов С.Н. Авдеев // Сборник трудов конгресса «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2016». – М., 2016. – С. 84.

19. Рачина, С.А. Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации / С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич, Р.С. Козлов, А.А. Бобылев, Г.А. Батищева, С.А. Гордеева, Ю.В. Кулаков, М.С. Лебедева, У.С. Портнягина, И.А. Захаренков // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 521–528.

20. Рачина, С.А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования SERIA / С.А. Рачина, И.А. Захаренков, Н.Н. Дехнич, А.А. Бобылев, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов, С.Б. Яцышина, М.А. Елькина, М.С. Лебедева, У.С. Портнягина, С.А. Гордеева, М.А. Якунина // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2017». – М., 2017. – Т. 1. – С. 256–267.

21. Бобылев, А.А. Этиология внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Бобылев, М.В. Сухорукова, С.Б. Яцышина, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19 (Приложение 1). – С. 14.

22. Бобылев, А.А. Диагностическая ценность рутинной рентгенографии и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки при внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев // Сборник трудов XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 116–117.

23. Bobylev, A. Diagnosis on community-acquired pneumonia (CAP) in patients with congestive heart failure (CHF) / A. Bobylev, S. Rachina, S. Avdeev, V. Mladov // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50 (Suppl. 61). – PA4521.
24. Kobalava, Z.D. Utility of serum biomarkers for diagnosis of community-acquired pneumonia in patients with concomitant chronic heart failure / Z.D. Kobalava, A.A. Bobylev, S.A. Rachina, S.N. Avdeev, S. Omar, O.T. Zorya // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. S1). – P. 98.
25. Бобылев, А.А. Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, В.В. Младов // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 16–25.
26. Бобылев, А.А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, А.А. Петров // *Клиническая медицина*. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 197–207.
27. Bobylev, A. C-reactive protein (C-RP) in patients with chronic heart failure (CHF) and community-acquired pneumonia (CAP): usefulness to guide antibiotic prescription / A. Bobylev, S. Rachina, S. Avdeev, S. Rachin, D. Smirnova // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52 (Suppl. 62). – PA2610.
28. Бобылев, А.А. Определение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности как критерий назначения антибактериальной терапии / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов, В.В. Младов // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 2S. – С. 40–46.
29. Bobylev, A. Unnecessary antibiotic prescription in patients with chronic heart failure and suspected community-acquired pneumonia: what's the utility of serum biomarker-based algorithm? / A. Bobylev, S. Rachina, S. Avdeev, R. Kozlov // *Proceedings of 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – Amsterdam, Netherlands, 2019 – P0464.
30. Bobylev, A.A. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure / A.A. Bobylev, S.A. Rachina, S.N. Avdeev, M.V. Sukhorukova, S.B. Yatsyshina, S. Omar, O.T. Zorya, A.E. Solovjeva // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. S1). – P. 101.
31. Рачина, С.А. Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых – нужны ли новые препараты? / С. А. Рачина, И. А.

Захаренков, С. Б. Яцышина, А. А. Бобылев, Ю. В. Хрулева // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 3-4. – С. 37–46.

32. Бобылев, А.А. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов, М.В. Сухорукова, С.Б. Яцышина, М.А. Елькина, Т.А. Юданова // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 293–301.

33. Бобылев, А.А. Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Р.С. Козлов // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 391–402.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – area under curve (площадь под кривой регрессионного анализа)
N – объем выборки
ROC – Receiver Operation Characteristic
АБ – антибиотики
АБТ – антибактериальная терапия
АМП – антимикробные препараты
ВП – внебольничная пневмония
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИДП – инфекции дыхательных путей
ИЛ-6 – интерлейкин-6
МНУП – мозговой натрийуретический пептид
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОГК – органы грудной клетки
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ – прокальцитонин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РГ – рентгенография
С-РБ – С-реактивный белок
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка
ССФЛЖ – сохраненная систолическая функция левого желудочка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиографическое исследование
ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

Заказ № _____ Объем _____ п.л. Тираж 100 экз.
Выходные данные типографии