

КАКОВЫ ПРИЧИНЫ КЛИНИЧЕСКИХ НЕУДАЧ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВП?

У 15–50 % госпитализированных больных с ВП развиваются те или иные осложнения, а смертность достигает 10–20 % [192, 233–236]. Тем не менее стандартизованные критерии оценки клинических неудач при ВП до сих пор отсутствуют [237].

Одними из определений ранней клинической неудачи являются недостаточный эффект либо ухудшение клинического состояния и/или рентгенологических признаков через 48–72 ч от начала терапии, требующие изменения АБТ либо проведения инвазивных процедур [238]. При этом предлагается отдельно анализировать смертность (от любой причины): раннюю — в первые 48 ч от момента госпитализации и общую — в течение 30 дней от момента госпитализации.

В крупном проспективном исследовании проанализировано 1383 госпитализированных больных с ВП с обычным уровнем иммунитета (1000-коечный госпиталь в Барселоне; февраль 1995 г. — декабрь 2000 г.) [238]. В течение 48 ч от момента госпитализации умерли 3 % больных, из оставшихся 1335 пациентов лихорадка сохранялась у 18 %, респираторные симптомы — у 16 % пациентов. Тем не менее причины ранних клинических неудач (РКН) удалось установить только у 81 пациента (6 %).

Больные с РКН были в целом моложе, в основном — мужского пола, хроническая сердечная недостаточность и ХОЗЛ у них регистрировались реже. В группе чаще встречались курящие и злоупотребляющие алкоголем. ВП при поступлении была тяжелее, шок, дыхательная недостаточность, мультилобарное поражение, плевральный выпот регистрировались чаще.

Пневмококковая этиология заболевания встречалась с одинаковой частотой в группах больных с эффективной стартовой АБТ и ранними клиническими неудачами, *Legionella pneumophila* чаще обнаруживалась в группе лиц с РКН (соответственно 21 и 6 %). У 52 % пациентов с эффективной стартовой АБТ и 26 % — с РКН этиологию заболевания установить не удалось. Ни одного случая РКН не было вызвано резистентностью к β-лактамам антибиотикам и только 1 — к фторхинолонам. Больные с РКН чаще получали дискордантную (то есть неактивную) (в силу разных причин) в отношении возбудителя заболевания) АБТ (31 %), чем пациенты из группы эффективной стартовой АБТ (9 %).

Наиболее частыми причинами РКН были: 1) прогрессирующая пневмония (67 %), которая характеризовалась ухудшением рентгенологических данных, дыхательной недостаточностью, требующей прове-

дения ИВЛ, либо изменения эмпирической АБТ, и 2) эмпиема плевры (22 %). У 16 % больных выявлено более 1 причины РКН.

При мультивариантном анализе установлены следующие факторы риска РКН (табл. 30). Протективное действие оказывали только возраст старше 65 лет и конкордантная терапия, остальные — негативное. При одновариантном анализе факторами риска РКН были также злоупотребление алкоголем, курение и комбинированная АБТ [238].

Таблица 30. Факторы риска ранних клинических неудач у госпитализированных больных с ВП

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Возраст > 65 лет	0,35	0,21–0,60
IV–V классы риска по шкале PSI	2,75	1,60–4,84
Поражение ≥ 2 долей легких	1,81	1,12–2,92
Легионеллезная пневмония	2,71	1,37–5,34
Грамнегативная пневмония	4,34	1,04–18,00
Дискордантная терапия	2,51	1,61–3,94
Конкордантная терапия	0,61	0,44–0,87

Частота РКН в ряде других публикаций была выше [239–241], что, вероятно, объясняется разными определениями РКН и, в частности, тем фактом, что сохранение лихорадки спустя 48–72 ч не обязательно является признаком РКН.

При анализе причин РКН следует учитывать факторы, связанные с пациентом, патогеном и медикаментом. В частности, у больных с пневмококковой бактериемией, а также при заболеваниях, вызванных *Legionella pneumophila* и грамнегативными бактериями, ВП может прогрессировать вопреки адекватной АБТ [242–246]. Однако удельный вес каждой из этих групп факторов остается неизвестным.

В другом исследовании, выполненном в Швейцарии [237], для оценки факторов, связанных с клиническими неудачами, использовались критерии IDSA: 1) сохранение лихорадки на фоне клинического ухудшения; 2) необходимость изменения АБТ вследствие данных микробиологических исследований или токсических эффектов; 3) смерть спустя ≥ 48 ч после начала АБТ.

Из 213 больных, включенных в окончательный анализ, клинические неудачи были зарегистрированы в 23,9 % случаев. Между группами эффективной терапии и клинических неудач не было различий в спектре сопутствующих заболеваний, частоте госпитализаций в ОРИТ, индексе PSI или физических признаках.

При мультивариантном анализе независимая связь с клиническими неудачами была установлена при наличии сопутствующей опухоли (ОШ

3,25; 95% ДИ 1,11–9,56), в случаях аспирационной пневмонии (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,29–6,86) и неврологического заболевания (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,0–5,13); моноцитоз оказывал протективное действие (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,20–0,80).

В целом клинические неудачи вследствие факторов, связанных с патогеном, выявлены у 16,9 % больных, с лекарством — у 18,6 %, с больным — в 64,4 % случаев. Неэффективность эмпирической терапии увеличивала длительность госпитализации в среднем на 4 дня. Авторы заключили, что в регионах со сравнительно низкой частотой MRSA и резистентных пневмококков, неэффективность эмпирической АБТ при ВП определяется главным образом факторами, связанными с больным и с препаратом [237].

В ретроспективном многоцентровом исследовании у больных, госпитализированных с ВП на протяжении одного года в 10 госпиталей в Испании (ноябрь 2001 г. — ноябрь 2002 г.), анализировали факторы, связанные с увеличением срока пребывания в стационаре и внутригоспитальной смертностью [247]. Длительность пребывания в стационаре (ДПС) определяли как количество суток, проведенных в больнице. Увеличение ДПС выражали в количестве суток свыше верхней границы 95% доверительного интервала средней ДПС. Под ранней смертностью понимали смерть от любой причины в течение первых 2 суток госпитализации, поздней смертностью — смерть от любой причины спустя 2 суток от момента госпитализации, общей смертностью — смерть от любой причины за время госпитализации.

Всего в исследование включили 3233 больных старше 18 лет, средний возраст — $66,6 \pm 18,5$ года, 63,8 % — мужчины. При мультивариантном анализе установлены следующие факторы риска продолжительного пребывания в стационаре (табл. 31). У больных с IV и V классами риска по шкале PSI ДПС увеличилась в среднем на 7 суток, при госпитализации в ОРИТ — на 19,9 суток, при поражении 2 и более долей легких — на 4,4 суток, при злоупотреблении алкоголем — на 6,3 суток. Напротив, активное курение ассоциировалось с сокращением ДПС. Это наблюдение трудно комментировать, поскольку влияние курения на ДПС изучено мало, хотя оно является предиктором госпитализации в ОРИТ [248].

В разных стационарах средние величины ДПС у больных с ВП не будут одинаковыми. Различия могут быть связаны с тяжестью госпитализированных пациентов, профилем стационара/отделения, его оснащенностью, возникновением осложнений во время пребывания в стационаре, переводом в ОРИТ, потребностью в кислородотерапии и др. [249, 250, с дополнениями].

Таблица 31. Факторы риска продолжительного пребывания в стационаре

	ОР	95% ДИ
IV и V классы риска по шкале PSI	1,51	1,40–1,63
Положительная гемокультура	1,22	1,00–1,49
Госпитализация в ОРИТ	2,25	1,82–2,78
Мультилобарная инфильтрация при рентгенологическом исследовании	1,24	1,11–1,39
Курение	0,85	0,77–0,94
Злоупотребление алкоголем	1,34	1,15–1,56

Перечисленные выше факторы риска продолжительного пребывания в стационаре были (за исключением злоупотребления алкоголем) связаны и со смертностью (табл. 32). Злоупотребление алкоголем сопровождается увеличением заболеваемости и тяжести течения бактериальных ВП вследствие угнетения воспалительного ответа на инфекцию [251, 252], но не влияет на смертность [253].

Таблица 32. Факторы риска смертности во время пребывания в стационаре (мультивариантный анализ)

	Ранняя смертность, ОР (95% ДИ)	Поздняя смертность, ОР (95% ДИ)	Общая смертность, ОР (95% ДИ)
IV и V классы риска по шкале PSI	13,0 (4,0–42,6)	6,1 (4,0–9,3)	7,3 (4,9–10,9)
Положительная гемокультура	–	3,8 (1,9–7,6)	3,4 (1,7–6,5)
Госпитализация в ОРИТ	4,6 (2,1–9,9)	6,7 (4,4–10,5)	7,7 (5,0–11,7)
Эмпирический выбор стартовых антибиотиков в соответствии с рекомендациями IDSA/ATS	–	0,6 (0,5–0,8)	0,7 (0,5–0,9)
Мультилобарная инфильтрация при рентгенологическом исследовании	2,8 (1,4–5,5)	2,0 (1,4–2,9)	2,3 (1,6–3,3)
Установление этиологического диагноза	–	0,5 (0,3–0,8)	0,5 (0,3–0,8)
Курение	–	0,5 (0,3–0,9)	0,5 (0,3–0,8)
Злоупотребление алкоголем	–	–	–

Ранняя смертность в значительной степени зависит от клинического состояния пациента при его госпитализации. Напротив, поздняя смертность в большей степени зависит от клинического ведения больного в стационаре, в частности от соблюдения действующих рекомендаций и установления этиологического диагноза. При этом курение оказывает

протективное действие, а положительный результат посева крови ассоциируется с возрастанием поздней смертности [247].

Как и у многих других описанных выше КИ, главное ограничение анализируемой работы — ретроспективный дизайн. Такие исследования пригодны не для проверки гипотез, а только для их предварительного анализа.

Антибактериальная терапия, вероятно, не оказывает значимого влияния на смертность в первые несколько дней [149]. Косвенные подтверждения этой гипотезы получены в ряде исследований [160, 247]. В частности, в первом из них было показано, что монотерапия левофлоксацином или комбинацией цефуроксима с азитромицином ассоциируется со снижением поздней, но не ранней смертности.

Установление этиологического диагноза, по данным ретроспективных [60, 61, 254, 255] и проспективных [193, 256–258] исследований, не улучшало исходы у больных с тяжелой ВП, хотя в некоторых работах такая связь прослеживалась [259–261]. Обнаружение грампозитивных диплококков при окрашивании мазка по Граму коррелирует с более быстрым ответом на монотерапию антибиотиком [260], а забор образцов крови для культурального исследования в первые сутки от момента госпитализации ассоциируется со статистически значимым снижением смертности в течение 30 дней [261].

Стандартизованные критерии оценки клинических неудач при ВП до сих пор отсутствуют. К факторам риска клинических неудач относятся тяжелое течение заболевания, мультилобарная инфильтрация при рентгенологическом исследовании и многие другие. Ранняя смертность в значительной степени зависит от клинического состояния пациента при его госпитализации. Напротив, поздняя смертность в большей степени определяется качеством оказания медицинской помощи больному в стационаре.