

Предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії

В. В. Сиволап, Л. О. Курілець, А. О. Ярош, М. С. Потапенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Затяжний перебіг позалікарняної пневмонії спостерігається майже у 30 % хворих та асоціюється зі збільшенням ускладнень, тривалості перебування у стаціонарі, витрат на лікування, смертності.

Мета роботи – з'ясувати предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії.

Матеріали та методи. У рандомізованому контрольованому проспективному відкритому дослідженні взяли участь 100 хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи. Середній вік хворих – 43,63 ± 14,58 року, чоловіків – 59 %. Хворі були поділені на дві групи залежно від характеру перебігу пневмонії: затяжний (понад 21 день) перебіг захворювання мали 15 хворих, решта осіб (n=85) одужали протягом 3 тижнів. У першу добу госпіталізації всім хворим виконали загально-клінічне та рентгенологічне обстеження, лабораторні дослідження, імунограму, АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, дослідження функції зовнішнього дихання, трансторакальну ехокардіографію, розрахована швидкість клубочкової фільтрації за формулою Кокрофт–Голта.

Результати. Хворі на позалікарняну пневмонію 3 групи з затяжним перебігом становили 15 % від загальної кількості пацієнтів, яких залучили до нашого дослідження, та мали на 65 % більшу тривалість стаціонарного лікування. За даними логістичної регресії, предикторами затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є цукор крові натще, швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофт–Голтом, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, індекс ваги тіла, ЧСС, швидкість кровотоку в легеневій артерії, резервний об'єм вдиху. Незалежними факторами ризику затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є такі вихідні показники: вміст цукру крові менший ніж 4,8 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менша за 82 мл/хв, індекс ваги тіла менший за 23,12 кг/м², час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 370 с.

Висновки. Незалежними факторами ризику затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є вміст цукру крові (Odds Ratio = 27,87; p = 0,037), швидкість клубочкової фільтрації (OR = 16,95; p = 0,011), індекс ваги тіла (OR = 19,72; p = 0,030), час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (OR = 37,02; p = 0,011).

Ключові слова:

позалікарняна пневмонія, затяжний перебіг, предиктори.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 143–150

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95673

E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru

Предикторы затяжного течения внебольничной пневмонии

В. В. Сиволап, Л. О. Курілець, А. А. Ярош, М. С. Потапенко

Затяжное течение внебольничной пневмонии наблюдается почти у 30 % больных и ассоциируется с увеличением осложнений, длительностью пребывания в стационаре, расходов на лечение, смертности.

Цель работы – выяснить предикторы затяжного течения внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. В рандомизированном контролируемом проспективном открытом исследовании принимало участие 100 больных внегоспитальной пневмонией 3 группы. Средний возраст больных – 43,63 ± 14,58 года, мужчин – 59 %. Больные были разделены на две группы в зависимости от характера течения пневмонии: затяжное (более 21 дня) течение заболевания было у 15 больных, остальные (n=85) выздоровели в течение 3 недель. В первые сутки госпитализации всем больным выполнено общеклиническое и рентгенологическое обследование, лабораторные исследования, иммунограмма, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, исследование функции внешнего дыхания, трансторакальная эхокардиография, рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт–Голта.

Результаты. Больные внегоспитальной пневмонией 3 группы с затяжным течением составили 15 % от общего количества привлеченных к нашему исследованию пациентов и имели на 65 % большую продолжительность стационарного лечения. По данным логистической регрессии, предикторами затяжного течения внегоспитальной пневмонии является сахар в крови натощак, скорость клубочковой фильтрации по Кокрофт–Голту, время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, индекс массы тела, ЧСС, скорость кровотока в лёгочной артерии, резервный объём вдоха. Независимыми факторами риска затяжного течения внегоспитальной пневмонии являются такие исходные показатели: содержание сахара в крови менее 4,8 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 82 мл/мин, индекс массы тела менее 23,12 кг/м², время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – 370 с.

Выводы. Независимыми факторами риска затяжного течения внегоспитальной пневмонии являются: содержание сахара крови (Odds Ratio = 27,87; p = 0,037), скорость клубочковой фильтрации (OR = 16,95; p = 0,011), индекс массы тела (OR = 19,72; p = 0,030), время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (OR = 37,02; p = 0,011).

Ключевые слова:

внегоспитальная пневмония, затяжное течение, предикторы

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 143–150

Predictors of a prolonged course of community-acquired pneumonia

V. V. Syvolap, L. O. Kurilets, A. O. Yarosh, M. S. Potapenko

Almost 30 % of patients with community-acquired pneumonia have prolonged duration and association with increase of complications, length of hospital stay, treatment costs and mortality.

Aim: To find the predictors of community-acquired pneumonia prolonged course.

Material and Methods. 100 patients with community-acquired pneumonia group 3 were included in the randomized, controlled, prospective open study. The average age of patients was 43.63 ± 14.58 years, 59 % were men. Patients were divided into two

Key words:

pneumonia, prolonged course, predictors.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 143–150

groups depending on the character and severity of pneumonia: prolonged course (more than 21 days) was in 15 patients, other (n=85) recovered within 3 weeks. All patients have been examined on the first day of hospitalization by general clinical and X-ray examination, laboratory tests, immunogram, ADP-induced platelet aggregation, the study of respiratory function, transthoracic echocardiography; glomerular filtration rate was calculated by Cockcroft-Gault formula.

Results and Discussion. Patients with community-acquired pneumonia group 3 with a prolonged duration represented 15 % of the total number involved in our study patients, and had 65 % more length of hospital stay. According to logistic regression model the predictors of prolonged duration of community-acquired pneumonia are a fasting blood sugar, glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault, time of ADP-induced platelet aggregation, body mass index, heart rate, blood flow in the pulmonary artery, the reserve volume of inhalation. There are independent risk factors for community-acquired pneumonia with prolonged duration: blood glucose level less than 4.8 mmol/L, glomerular filtration rate less than 82 mL/min, body mass index less than 23.12 kg/m², the time of ADP-induced platelet aggregation is 370 s.

Conclusions. Independent risk factors for community-acquired pneumonia with prolonged duration are: blood glucose level (Odds Ratio=27.87; p=0.037), glomerular filtration rate (OR=16.95; p=0.011), body mass index (OR=19.72; p=0.030), time of ADP-induced platelet aggregation (OR=37.02; p=0.011).

Під «затяжною» або «повільно регресуючою» позалікарняною пневмонією розуміють такі випадки захворювання, коли рентгенологічні зміни зберігаються достатньо тривалий час і перевищують очікувані терміни зворотного розвитку вогнищево-інфільтративних змін у легенях [1]. Затяжна пневмонія, на думку S. N. Kirtland і R. H. Winterbauer, це – «повільний регрес рентгенологічних змін в імункомпетентних хворих, що характеризується зменшенням розмірів пневмонічної інфільтрації менш ніж на 50 % на кінець другого тижня та неповним регресом на четвертому тижні від початку захворювання за умов поліпшення клінічної картини, зокрема досягнення апірексії тощо, на тлі антибактеріальної терапії» [2].

Тільки 30 % хворих на позалікарняну пневмонію мають задовільний рентгенологічний регрес інфільтрації легень на 10 добу та майже 70 % – через місяць від початку захворювання [3], тобто майже у 30 % хворих спостерігається затяжний перебіг позалікарняної пневмонії. Провідна роль у розвитку затяжних пневмоній належить зниженню імунної відповіді внаслідок змін специфічних і неспецифічних факторів захисту: зниження активності Т-і В-лімфоцитів, зменшення синтезу інтерферонів, пригнічення комплементу та фагоцитозу, порушення активності макрофагів, що сприяє повільному регресу запального вогнища в легенях. Чинники уповільненого відновлення легеневої тканини дуже різноманітні та пов'язані з характеристиками збудника, факторами макроорганізму, особливостями клінічного перебігу захворювання [4]. Але остаточно не визначено прогностичне значення низки інструментальних, лабораторних показників, що можуть мати потенційний вплив на перебіг позалікарняної пневмонії та її наближені та віддалені наслідки.

Мета роботи

З'ясувати предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії.

Матеріали і методи дослідження

У проспективному відкритому дослідженні взяли участь 100 хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи. Хворі залучались до дослідження після підписання інформованої згоди. Дослідження виконане в пульмонологічному відділенні КУ «6 міська лікарня» м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ (завідувач кафедри – професор

В. В. Сиволан). Середній вік хворих становив 43,63 ± 14,58 року (M ± SD), чоловіків було 59 (59 %). Хворих поділили на дві групи залежно від характеру перебігу пневмонії. До першої групи увійшли хворі (n=15) на позалікарняну пневмонію 3 групи з затяжним (понад 21 день) перебігом захворювання. Середній вік хворих першої групи становив 44,33 ± 14,24 року (M ± SD), чоловіків – 8 (53,3 %). До другої групи увійшло 85 хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи, які одужали протягом двох–трьох тижнів лікування. Середній вік хворих другої групи – 43,14 ± 14,29 року (M ± SD), чоловіків було 51 (60 %). Групи хворих зіставні за віком і статтю, за вагою тіла (69,00 ± 13,10 кг проти 77,61 ± 18,53 кг, p=0,088), індексом ваги тіла (23,37 ± 4,23 кг/м² проти 25,82 ± 5,55 кг/м², p=0,107), площею поверхні тіла, супутньою патологією. Діагноз позалікарняної пневмонії встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних даних згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [5].

У першу добу госпіталізації всім хворим виконали загально-клінічне та рентгенологічне обстеження, лабораторні дослідження (загальні аналізи крові та сечі, креатинін, загальний холестерин і його фракції, тригліцериди, глюкоза, натрій, калій крові, визначення вмісту АЛТ, загальний білок крові), дослідження функції зовнішнього дихання, трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному приладі "My Lab 50 CV XVision" (Esaote, Італія) з використанням фазованого датчика PA230E 2–4 МГц (Esaote, Італія) в М; В; РW; СW; CFM; TV режимах, виконані розрахунки показників за шкалою PORT, швидкості клубочкової фільтрації – за формулою Кокрофт–Голта.

Дослідження імунограми виконані шляхом фенотипування лімфоцитів у тестах розеткоутворення з частками, що вкриті моноклональними антитілами. Для фенотипування лімфоцитів використані корпускулярні діагностикуми, котрі вкриті моноклональними антитілами до CD3 (загальні Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (цитотоксичні Т-лімфоцити, супресори), CD16 (природні кілери), CD22 (В-лімфоцити), CD25 (рецептор до інтерлейкіну-2). Титр комплементу визначений за 50 % гемолізу. Імуноглобуліни класів G, A, M визначені методом радіальної імунодифузії в агаровому гелі за Манчіні з використанням моноспецифічних сироваток. Для визначення рівнів циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові використаний метод нефелометрії, що заснований на різній розчинності мономерів імуноглобулінів у складі імунних комплексів за наявності в середовищі

поліетиленгліколю (ПЕГ-6000). Показники фагоцитарної активності нейтрофілів оцінені в тестах спонтанного та стимульованого мікробними полісахаридами фагоцитозу. Визначили поглинальну здатність нейтрофілів із підрахунком фагоцитарного показника, фагоцитарного індексу, бактеріальної активності нейтрофілів за допомогою тесту відновлення ними нітросинього тетразоліа [6].

Агрегацію тромбоцитів визначали за методом G. Vorn [7]. Дослідження здійснили на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 «SOLAR» (Республіка Білорусь). Як індуктор агрегації використовували АДФ у кінцевій концентрації 5,0 мкмоль/л. Для отримання розчину АДФ використовували бактеріальну 5'-динатрієву сіль аденозин дифосфорної кислоти (Sigma-Aldrich, США). Розчин, що одержали, зберігали у склянках із льодом. Дослідження виконували не пізніше двох годин після забору крові. На отриманих агрегатограмах оцінювали максимальний ступінь ($A_{g_{max}}$), час, швидкість агрегації, а також ступінь агрегації на п'ятій хвилині для АДФ.

Усі хворі отримували антибактеріальну терапію відповідно до стандартів лікування (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.) з урахуванням індивідуальної стерпності лікарських засобів та особливостей алерго-анамнезу. У кожному випадку аналізувався перебіг захворювання, динаміка рентгенологічної картини, тривалість перебування у стаціонарі (кількість ліжок-днів).

Статистичне опрацювання матеріалів здійснювали із застосуванням пакетів програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США) та MedCalc.10.2.0.0. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) для показників, що мали нормальний розподіл, та медіани з міжквартильним розмахом – $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ для параметрів із розподілом, що відрізняється від нормального. Порівняння показників у групах здійснили з застосуванням критеріїв Стюдента та Манна-Уїтні відповідно. Для визначення предикторів затяжного перебігу позалікарняної пневмонії використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включались до багатфакторної моделі зворотним покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані наведені у вигляді відношення шансів та їхніх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що включали до багатфакторного логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Хворі на позалікарняну пневмонію з затяжним перебігом становили 15% (15 із 100) від загальної кількості залучених до нашого дослідження пацієнтів. Аналогічні результати отримані в дослідженнях [8–11], у них зафіксовано затяжний перебіг позалікарняної пневмонії у 7% амбулаторних хворих та у 10–24% хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні.

У нашому дослідженні хворі на позалікарняну пневмонію з затяжним перебігом мали на 65% більшу тривалість стаціонарного лікування, ніж хворі без за-

тяжного перебігу пневмонії (25,33 ± 4,99 ліжок-днів проти 15,35 ± 2,89 ліжок-днів, $p = 0,001$).

За даними наукової літератури, затяжний перебіг позалікарняної пневмонії та подовження тривалості стаціонарного лікування пов'язані із неефективністю терапії. Неефективність лікування хворих на позалікарняну пневмонію є важливим прогностичним фактором смертності, що досягає майже 40% [8]. Значущість неефективності лікування також може бути підкреслена рівнем захворюваності, яка пов'язана з цим фактором, пролонгацією тривалості перебування у стаціонарі, необхідністю виконання інтенсивної терапії, ускладненнями і (непрямим чином) збільшенням витрат на лікування [10].

За переважною більшістю вихідних показників ехокардіографії, спірографії, імунограми, загальних аналізів крові та сечі, біохімічних аналізів крові групи хворих на позалікарняну пневмонію з затяжним перебігом і без вірогідно не розрізнялись між собою. Але у хворих на затяжну позалікарняну пневмонію був вірогідно нижчим на 12,0% рівень цукру у крові натще (4,34 ± 0,61 ммоль/л проти 4,95 ± 0,94 ммоль/л, $p = 0,033$), менша на 23,6% швидкість клубочкової фільтрації (68,85 ± 19,07 мл/хв проти 90,13 ± 27,92 мл/хв, $p = 0,01$), менша на 13,8% лінійна швидкість кровотоку в легеневій артерії (0,676 ± 0,213 м/с проти 0,784 ± 0,166 м/с, $p = 0,028$), нижчий на 12,7% індекс фагоцитарної активності нейтрофілів (79,03 ± 29,78 % проти 90,49 ± 11,07 %, $p = 0,012$).

У хворих на затяжну позалікарняну пневмонію та на пневмонію без затяжного перебігу майже досягла межі статистичної вірогідності різниця показників вмісту креатиніну сироватки крові (0,111 ± 0,048 мкмоль/л проти 0,097 ± 0,019 мкмоль/л, $p = 0,056$), часу уповільнення трансмітрального потоку крові у фазу раннього наповнення лівого шлуночка, DT (0,178 ± 0,049 мс проти 0,157 ± 0,041 мс, $p = 0,085$), резервного об'єму вдиху (0,882 [0,400; 1,370] л проти 1,400 [0,804; 1,880] л, $p = 0,092$), ЧСС (100,27 ± 20,00 уд./хв проти 109,94 ± 20,09 уд./хв, $p = 0,088$), часу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (433 [236; 567] с проти 250 [57; 464] с, $p = 0,085$).

Критичні значення (cut-off value) вищезазначених кількісних показників визначались за допомогою ROC-аналізу. Отримали такі точки розподілу: цукор крові $\leq 4,8$ ммоль/л (чутливість 92,3%, специфічність 47,9%), площа під ROC-кривою 0,707 (95% ДІ 0,599–0,800; $p = 0,003$); швидкість клубочкової фільтрації ≤ 82 мл/хв (чутливість 84,6%, специфічність 55,7%), площа під ROC-кривою 0,708 (95% ДІ 0,603–0,797; $p = 0,0027$); швидкість кровотоку в легеневій артерії $\leq 0,73$ м/с (чутливість 66,7%, специфічність 65,1%), площа під ROC-кривою 0,666 (95% ДІ 0,563–0,758; $p = 0,0172$); резервний об'єм вдиху $\leq 0,646$ л (чутливість 46,15%, специфічність – 86,15%), площа під ROC-кривою 0,672 (95% ДІ 0,557–0,774; $p = 0,0218$); індекс ваги тіла $\leq 23,12$ кг/м² (чутливість 66,7%, специфічність 64,7%), площа під ROC-кривою 0,646 (95% ДІ 0,537–0,733; $p = 0,0527$); час уповільнення трансмітрального потоку крові у фазу раннього наповнення лівого шлуночка, DT $> 0,177$ мс (чутливість 46,7%, специфічність 65,1%), площа під ROC-кривою 0,615 (95% ДІ 0,511–0,712; $p = 0,163$); індекс фагоцитарної активності нейтрофілів ≤ 93 (чутливість 73,3%, специфічність 50,7%), площа під ROC-кривою 0,599 (95% ДІ 0,489–0,702; $p = 0,197$); час АДФ-індукованої

Таблиця 1. Дані уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу

Показник, одиниці вимірювань	Уніваріантний аналіз			Мультіваріантний аналіз		
	Відношення шансів, OR	Вірогідність, p	95% довірчий інтервал, CI	Відношення шансів, OR	Вірогідність, p	95% довірчий інтервал, CI
Цукор, ммоль/л	11,05	0,003	1,36–89,46	27,87	0,037	1,21–644,75
Час агрегації тромбоцитів, с	7,17	0,010	1,58–32,52	37,02	0,011	2,22–617,26
ШКФ, мл/хв	6,91	0,005	1,44–33,25	16,95	0,011	1,91–150,56
Індекс ваги тіла, кг/м ²	3,67	0,023	1,15–11,72	19,72	0,030	1,33–292,45
Резервний об'єм вдиху, л	5,33	0,013	1,46–19,53			
Швидкість кровотоку в легеневій артерії, м/с	3,724	0,022	1,16–11,93			
ЧСС, уд./хв	3,31	0,036	1,04–10,56			

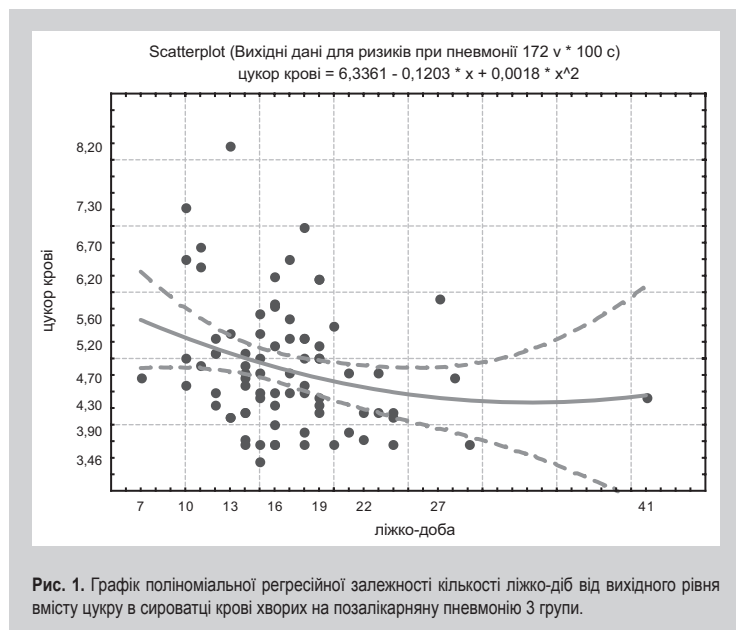


Рис. 1. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідного рівня вмісту цукру в сироватці крові хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

агрегації тромбоцитів >370 с (чутливість 75 %, специфічність 65,8 %), площа під ROC-кривою 0,639 (95 % ДІ 0,529–0,738; $p = 0,129$); ЧСС ≤ 100 уд./хв (чутливість 66,67 %, специфічність 62,35%), площа під ROC-кривою 0,636 (95 % ДІ 0,534–0,730; $p = 0,0601$).

За допомогою логістичного регресійного аналізу визначили предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії. Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включалися до багатфакторної моделі для визначення незалежних предикторів. У таблиці 1 наведені дані уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу.

Отже, до предикторів затяжного перебігу позалікарняної пневмонії потрапили такі показники: цукор крові натще, швидкість клубочкової фільтрації, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, індекс ваги тіла, ЧСС, швидкість кровотоку в легеневій артерії, резервний об'єм вдиху.

Відповідно до мультіваріантного логістичного регресійного аналізу (табл. 1) незалежними факторами ризику затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є такі вихідні показники: вміст цукру крові менший за 4,8 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менша за 82 мл/хв, індекс ваги тіла менший за 23,12 кг/м², час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 370 с.

Асоціація затяжного перебігу позалікарняної пневмонії з вірогідним зниженням вихідного рівня цукру крові на 12,0 %, можливо, пов'язана з енергодефіцитним станом,

що виникає в умовах зниженого рівня цукру. Коефіцієнт кореляції між рівнем цукру та кількістю «ліжко-днів» дорівнює ($r = -0,24$; $p = 0,033$), зв'язок зворотний (рис. 1).

За результатами дослідження [28,30], рівні глікемії, електролітів і печінкових трансаміназ не показали діагностичного значення. Однак вони можуть виступати як вирішальні фактори щодо рішення про госпіталізацію пацієнтів із супутньою патологією.

За результатами дослідження [29], загально-клінічні та біохімічні аналізи крові показують низьку чутливість і специфічність, однак є корисними як критерії оцінювання важкості перебігу захворювання та терапевтичної відповіді. Так, лейкопенія (<4,000 лейкоцитів/мм³) асоціюється з поганим прогнозом.

Отримали вірогідне зниження на 13,8 % лінійної швидкості кровотоку в легеневій артерії під час затяжного перебігу позалікарняної пневмонії, що свідчить про зниження перфузії в малому колі кровообігу, яка, своєю чергою, викликає уповільнення репаративних процесів у вогнищі запалення. Коефіцієнт кореляції між показниками ліжко-днів та швидкості кровотоку в легеневій артерії становив ($r = -0,24$; $p = 0,024$), що свідчить про наявність зворотного зв'язку (рис. 2).

Безумовно, суттєвий вплив на перебіг позалікарняної пневмонії чинить зниження швидкості клубочкової фільтрації. Ми вилучали з дослідження хворих із супутньою патологією нирок, що було одним із критеріїв невключення в дослідження. За нашими результатами, у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи зниження ШКФ (за Кокрофт–Голтом) навіть на 23,6 % асоціюється зі збільшенням у 6,91 раза відношення шансів затяжного перебігу захворювання, кореляційний зв'язок ШКФ і кількості ліжко-днів прямий (рис. 3).

Обстежені хворі на затяжну позалікарняну пневмонію мали більший вміст креатиніну сироватки крові ($0,111 \pm 0,048$ ммоль/л проти $0,097 \pm 0,019$ ммоль/л, $p = 0,056$), ніж хворі зі звичайним перебігом пневмонії. Ця різниця майже досягла межі статистичної вірогідності. Між кількістю ліжко-днів і вмістом креатиніну виявили прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,38$; $p = 0,0001$). За результатами іншого дослідження [29], рівень сечовини більший ніж 65 мг/дл (відповідно >11 ммоль/л) був серйозним маркером тяжкості перебігу позалікарняної пневмонії.

Зниження резервного об'єму видиху є віддзеркаленням вентиляційних порушень «рестриктивного типу» та дає змогу опосередковано судити про об'єм ураження легеневої тканини. Шанси затяжного перебігу позалікарняної пневмонії збільшуються пропорційно збільшенню об'єму вогнища запалення. R. Menendez і співавт. у проспективному дослідженні (1145 пацієнтів) виявили,

що задишка, плевральний випіт, залучення у процес декількох часток легенів, 3–4 груп ризику порівняно з 1–2, а також відсутність дотримання основних принципів лікування позалікарняної пневмонії були незалежними предикторами більш тривалого часу досягнення клінічної стабілізації. Однак вік не ввійшов до цього переліку предикторів [12]. Ми також не отримали статистичного підтвердження впливу віку хворих на тривалість їхнього перебування у стаціонарі.

В іншому дослідженні (2006), що охоплювало пацієнтів тільки з важкою позалікарняною пневмонією, М. Hoogewerf і співавт. виявили, що зміна психічного стану, ацидоз і низький парціальний артеріальний тиск кисню були незалежно пов'язані зі збільшенням часу досягнення клінічної стабілізації [13].

Деякі клінічні дослідження вивчали предиктори смертності та затяжного перебігу позалікарняної пневмонії, ґрунтуючись на таких лабораторних показниках, як концентрація тромбоцитів, прокальцитонін, середній вміст проадреномедуліну, PaCO_2 [14,15].

Патологічні зміни вмісту тромбоцитів у крові хворих на позалікарняну пневмонію є двофазним предиктором смертності: концентрації менше ніж 100 000 клітин/мл і більш ніж 400 000 клітин/мл асоціюються зі збільшенням ризику смертності протягом 30 днів [17].

У дорослих підвищення концентрації тромбоцитів у крові асоціювалось із високою смертністю, високим показником ризику легневих ускладнень і подовженням термінів перебування на лікуванні [18].

Смертність відповідала J-подібній кривій із мінімальним рівнем ризику смертності при концентрації тромбоцитів у крові в межах 250 г/л [19].

Також тромбоцитоз може бути предиктором значно важчого та затяжного перебігу пневмонії. Крім того, тромбоцитоз може бути індукований тривалою гіпоксією та виступати фактором ризику смертності в пацієнтів із важкими загостреннями ХОЗЛ [20].

Маркери активації тромбоцитів, у тому числі плазма-розчинний Р-селектин, розчинний CD 40 ліганд і сироватковий тромбоксан V_2 значуще підвищуються в пацієнтів, які госпіталізовані з приводу негоспітальної пневмонії [16,21].

Водночас тромбоцитопенія – важливий фактор ризику тяжкого перебігу сепсису [22], а моноцитоз поліпшує прогноз [9].

Ми отримали дані, що свідчать про вплив змін агрегаційних властивостей тромбоцитів на перебіг пневмонії, зокрема подовження часу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 370 с вірогідно збільшувало відношення шансів затяжного перебігу пневмонії в 7,17 рази ($p=0,01$). Але групи обстежених хворих на позалікарняну пневмонію без і з затяжним перебігом не розрізнялись вірогідно за кількістю тромбоцитів.

Цікавим є також факт збільшення ймовірності затяжного перебігу позалікарняної пневмонії у хворих з індексом ваги тіла меншим ніж $23,12 \text{ кг/м}^2$.

Заслуговує на увагу асоціація затяжного перебігу позалікарняної пневмонії з вірогідно меншою ЧСС у дебюті захворювання (на тлі інтоксикації та гіпертермії) та збільшенням часу уповільнення трансмітрального потоку крові у фазу раннього наповнення лівого шлуночка ($\text{DT} > 0,177 \text{ мс}$), останнє свідчить про значущі

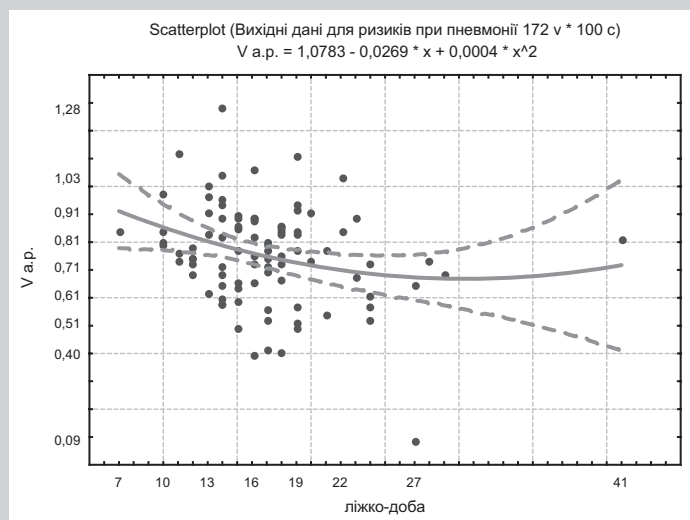


Рис. 2. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідної швидкості кровотоку в легеневій артерії у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

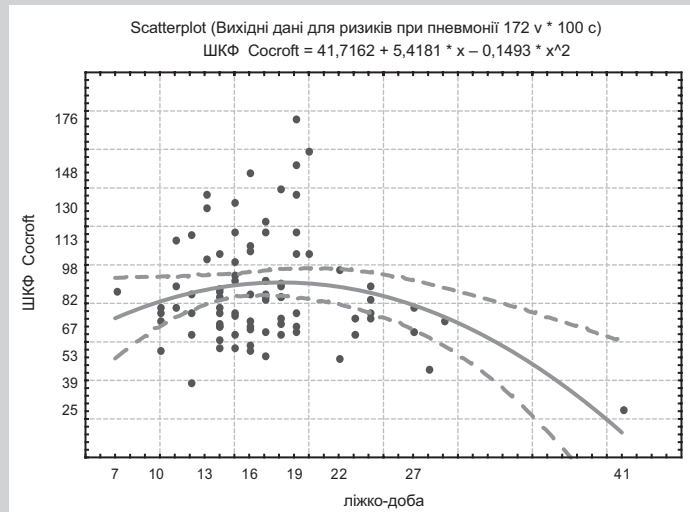


Рис. 3. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідної швидкості клубочкової фільтрації (за Кокрофт–Голтом) у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

порушення діастолічної функції лівого шлуночка в цієї категорії хворих.

Беззаперечним доказом порушень імунологічної відповіді як провідного фактора у розвитку затяжних пневмоній є нижчий індекс фагоцитарної активності нейтрофілів у цієї категорії хворих ($79,03 \pm 29,78 \%$ проти $90,49 \pm 11,07 \%$, $p=0,012$). В обстежених нами хворих, які мали затяжний перебіг позалікарняної пневмонії, цей показник був нижчим на 12,7%. Ми виявили негативний кореляційний зв'язок між кількістю ліжко-днів та індексом завершеності фагоцитозу ($r = -0,33$; $p = 0,005$). Залежність кількості ліжко-днів у хворих на позалікарняну пневмонію та від фагоцитарного індексу наведена на *рисунок 4*.

У хворих на позалікарняну пневмонію дуже добре вивчені маркери запальної активності. С-реактивний білок має прогностичне значення для подальшого лікування. Високий рівень С-реактивного білка через 3–4 дні лікування або його зменшення більш ніж на 50% від

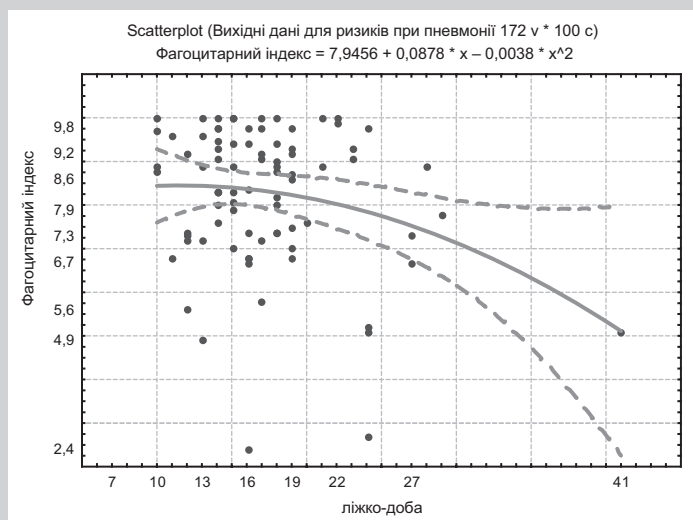


Рис. 4. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідного рівня фагоцитарного індексу у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

вихідного асоціюється з погіршенням прогнозу або розвитком ускладнень. Однак перш ніж С-реактивний білок може бути використаний у клінічній практиці, необхідно надалі вивчити та визначити його граничних значень. До того ж, є брак даних: а чи може, чи ні рівень С-реактивного білка допомогти у вирішенні питання щодо використання антибіотиків [23,24].

Високий рівень прокальцитоніну корелює з ризиком розвитку ускладнень і смертності [25]. Рівень прокальцитоніну є кращим маркером тяжкості перебігу захворювання, ніж С-реактивний білок, лактат, ІЛ-6 [26].

Біологічні маркери показали також своє значення у визначенні ризику неефективності лікування в пацієнтів із негоспітальною пневмонією. У дослідженні [27] показано, що рівень С-реактивного білка більше ніж 21,9 мг/мл у першу добу лікування був прогностичним критерієм неефективності лікування. Рівень С-реактивного протеїну більший ніж 21,9 мг/мл і рівень прокальцитоніну більший ніж 2,2 нг/мл також були предикторами неефективності терапії на ранніх етапах.

Отже, зтяжний перебіг позалікарняної пневмонії асоціюється з низкою гуморальних зсувів, з яких найсуттєвіший вплив чинять зменшений рівень цукру, збільшений вміст креатиніну, зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, а також функціональних порушень: зниження швидкості клубочкової фільтрації нирок, перфузії легень (за показником швидкості кровотоку в легеневій артерії), резервного об'єму вдишу. Зтяжний перебіг позалікарняної пневмонії асоціюється зі зниженням індексу ваги тіла, але не залежить від віку.

Висновки

1. Зтяжний перебіг позалікарняної пневмонії у хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, спостерігався в 15 % випадків. Тривалість перебування у стаціонарі хворих на позалікарняну пневмонію з зтяжним перебігом вірогідно збільшувалась на 65 % ($p=0,001$).

2. Предикторами зтяжного перебігу позалікарняної пневмонії є: цукор крові натще $\leq 4,8$ ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофт–Голтом ≤ 82 мл/хв, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів >370 с, індекс ваги тіла $\leq 23,12$ кг/м², ЧСС ≤ 100 уд./хв, швидкість кровотоку в легеневій артерії $\leq 0,73$ м/с, резервний об'єм вдишу $\leq 0,646$ л.

3. Незалежними факторами ризику зтяжного перебігу позалікарняної пневмонії є вміст цукру крові (OR=27,87; $p=0,037$), швидкість клубочкової фільтрації (OR=16,95; $p=0,011$), індекс ваги тіла (OR=19,72; $p=0,030$), час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (OR=37,02; $p=0,011$).

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні залежних і незалежних факторів ризику (особливо модифікованих) зтяжного перебігу позалікарняної пневмонії з метою своєчасної їх корекції, що може сприяти поліпшенню результатів лікування цього захворювання, зменшенню кількості ускладнень і смертності.

Список літератури

- [1] Radiographic resolution of community-acquired pneumonia / R.L. Mittl, R.J. Schwab, J.S. Duchin, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 149(630). – P. 5.
- [2] Kirtland S.N. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia / S.N. Kirtland, R.H. Winterbauer // *Clin. Chest. Med.* – 1991. – Vol. 12. – P. 303–318.
- [3] Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia / A.H. Bruns, J.J. Oosterheert, M. Prokop, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 45(983). – P. 91.
- [4] Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // *Российский медицинский журнал.* – 2009. – №5. – С. 361–367.
- [5] Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» від 19.03.2007 р. №128 // *Лікарська справа.* – 2008. – №5/6. – С. 108–130.
- [6] Герасимов И.Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов / И.Г. Герасимов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2006. – №2. – С. 34–36.
- [7] Born G.V. Light on platelets / G.V. Born // *J. Physiol.* – 2005. – №568(3). – С. 713–714.
- [8] Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications / F. Arancibia, S. Ewig, J.A. Martinez, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – №162(1). – С. 154–160.
- [9] Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia / D. Genné, R. Sommer, L. Kaiser, et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 25(3). – P. 159–166.
- [10] Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome / R. Menéndez, A. Torres, R. Zalacain, et al. // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59(11). – P.960–965.
- [11] Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / B. Rosón, J. Carratalá, N. Fernández-Sabé, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164(5). – P. 502–508.
- [12] Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients / R. Menendez, A. Torres, F. Rodriguez de Castro, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1783–1790.
- [13] Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia / M. Hoogewerf, J.J. Oosterheert, E. Hak, et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1097–1104.
- [14] Kolditz M. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers / M. Kolditz, S. Ewig, G. Hoffken // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 974–984.
- [15] Bender M.T. Outcomes in community-acquired pneumonia / M.T. Bender, M.S. Niederman // *Curr Opin Pulm Med.* – 2016. – Vol. 22. – №3. – P. 235–242.
- [16] Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease / A.O. Brown, E.R. Millett, J.K. Quint // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191. – P. 739–745.

- [17] Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia / E. Prina, M. Ferrer, O.T. Ranzani, et al. // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. – P. 767–775.
- [18] Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia / M. Mirsaedi, P. Peyrani, S. Aliberti, et al. // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 416–420.
- [19] Platelets and the immune continuum / J.W. Semple, J.E. Italiano, J. Freedman // *Nat Rev Immunol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 264–274.
- [20] Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? / M.T. Harrison, P. Short, P.A. Williamson, et al. // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69. – P. 609–615.
- [21] Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease / A.O. Brown, E.R. Millett, J.K. Quint, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2015. – Vol. 191. – P. 739–745.
- [22] Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia / N. Brogly, P. Devos, N. Boussekey, et al. // *J Infect*. – 2007. – Vol. 55. – P. 136–140.
- [23] Chalmers J.D. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia / J.D. Chalmers, A. Singanayagam, A.T. Hill // *Am. J. Med*. – 2008. – Vol. 121. – P. 219–225.
- [24] Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia / J. Almirall, I. Bolibar, P. Toran, et al. // *Chest*. – 2004. – Vol. 125(4). – P. 1335–1342.
- [25] Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia / B. Müller, S. Harbarth, D. Stolz, et al. // *BMC Infect Dis*. – 2007. – Vol. 7. – P. 10.
- [26] Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia / P. Schuetz, I. Suter-Widmer, A. Chaudri, et al. // *Eur Respir J*. – 2011. – Vol. 37. – P. 384–392.
- [27] Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia / R. Menéndez, M. Cavalcanti, S. Reyes, et al. // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63(5). – P. 447–452.
- [28] Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia / A. Capelastegui, P.P. España, J.M. Quintana, et al. // *Eur Respir J*. – 2006. – Vol. 27(1). – P. 151–157.
- [29] Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia / M.L. Metersky, A. Ma, D.W. Bratzler, P.M. Houck // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2004. – Vol. 169(3). – P. 342–347.
- [30] Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment / F.W. Arnold, J.A. Ramirez, L.C. McDonald, E.L. Xia // *Chest*. – 2003. – Vol. 124(1). – P. 121–124.
- [31] hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med*, 164(5), 502–508. doi: 10.1001/archinte.164.5.502.
- [12] Menendez, R., Torres, A., Rodríguez de Castro, F., Zalacain, R., Aspa, J., Martín Villasclaras, J. J., et al. (2004). Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis*, 39, 1783–1790. doi: 10.1086/426028.
- [13] Hoogwerf, M., Oosterheert, J. J., Hak, E., Hoepelman, I. M., & Bonten, M. J. (2006). Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 12, 1097–1104. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x.
- [14] Kolditz, M., Ewig, S., & Hoffken, G. (2013). Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *Eur Respir J*, 41, 974–984. doi: 10.1183/09031936.00104412.
- [15] Bender, M. T., & Niederman, M. S. (2016). Outcomes in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*, 22(3), 235–242. doi: 10.1097/MCP.0000000000000257.
- [16] Brown, A. O., Millett, E. R., Quint, J. K., & Orihuela, C. J. (2015). Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 191, 739–745. doi: 10.1164/rccm.201411-1951PP.
- [17] Prina, E., Ferrer, M., Ranzani, O. T., Polverino, E., Cillóniz, C., Moreno, E., et al. (2013). Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*, 143, 767–775. doi: 10.1378/chest.12-1235.
- [18] Mirsaedi, M., Peyrani, P., Aliberti, S., Filardo, G., Bordon, J., Blasi, F., & Ramirez, J. A. (2010). Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 137, 416–420. doi: 10.1378/chest.09-0998.
- [19] Semple, J. W., Italiano, J. E., & Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 11, 264–274. doi: 10.1038/nri2956.
- [20] Harrison, M. T., Short, P., Williamson, P. A., Singanayagam, A., Chalmers, J. D., & Schembri, S. (2014). Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*, 69, 609–615. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996.
- [21] Brown, A. O., Millett, E. R., Quint, J. K., & Orihuela, C. J. (2015). Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 191, 739–745. doi: 10.1164/rccm.201411-1951PP.
- [22] Brogly, N., Devos, P., Boussekey, N., Georges, H., Chiche, A., & Leroy, O. (2007). Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect*, 55, 136–140. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.011.
- [23] Chalmers, J. D., Singanayagam, A., & Hill, A. T. (2008). C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med*, 121, 219–225. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.033.
- [24] Almirall, J., Bolibar, I., Toran, P., Pera, G., Boquet, X., Balanzó, X., & Saucá G. (2004). Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 125(4), 1335–1342. doi:10.1378/chest.125.4.1335.
- [25] Müller, B., Harbarth, S., Stolz, D., Bingisser, R., Mueller, C., Leuppi, J., et al. (2007). Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*, 7, 10. doi: 10.1186/1471-2334-7-10.
- [26] Schuetz, P., Suter-Widmer, I., Chaudri, A., Christ-Crain, M., Zimmerli, W., & Mueller, B. (2011). Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 37, 384–392. doi: 10.1183/09031936.00035610.
- [27] Menéndez, R., Cavalcanti, M., Reyes, S., Mensa, J., Martínez, R., Marcos, M. A., et al. (2008). Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*, 63(5), 447–452. doi: 10.1136/thx.2007.086785.
- [28] Capelastegui, A., España, P. P., Quintana, J. M., Areitio, I., Gorordo, I., Egurrola, M., & Bilbao, A. (2006). Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 27(1), 151–157. doi: 10.1183/09031936.06.00062505.
- [29] Metersky, M. L., Ma, A., Bratzler, D. W., & Houck, P. M. (2004). Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(3), 342–347. doi: 10.1164/rccm.200309-1248OC.
- [30] Arnold, F. W., Ramirez, J. A., McDonald, L. C., & Xia, E. L. (2003). Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest*, 124(1), 121–124. doi: 10.1378/chest.124.1.121.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Курілець Л. О., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ярош А. О., студентка 4 курсу лікувального факультету,
Запорізький державний медичний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. онкології
та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет,
Україна.

Сведения об авторах:

Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики
внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский
государственный медицинский университет, Украина.

Курилец Л. О., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики
внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский
государственный медицинский университет, Украина.

Ярош А. А., студентка 4 курса лечебного факультета,
Запорожский государственный медицинский университет,
Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии
и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский
университет, Украина.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department
of Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical
University.

Kurilets L. O., MD, PhD, Assistant, Department of Propedeutics
of Internal Diseases with the Course of Patients' Care,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yarosh A. O., a fourth year student, Zaporizhzhia State Medical
University, Ukraine.

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant, Department of Oncology
and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 19.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 01.02.2017