DOI: 10.18087/cardio.2661

Бобылев А. А.[1], Рачина С. А.[2], Авдеев С. Н.[3], Козлов Р. С.[4], Младов В. В.[5]
[1] – ГБОУ ВПО «СГМУ» МЗ РФ, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28,
[2] – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,
[3] – ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
[4] – НИИ АХ ГБОУ ВПО «СГМУ» МЗ РФ, 214019, Смоленск, ул. Кирова, д. 46а,
[5] – ЗАО «Биокад», 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д. 17

Определение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности как критерий назначения антибактериальной терапии

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, С-реактивный белок, биомаркеры

Ссылка для цитирования: Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Козлов Р. С., Младов В. В. Определение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности как критерий назначения антибактериальной терапии. Кардиология. 2019;59(2S):40–46

Резюме

Цель. Доказать, что алгоритм назначения системной антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с предполагаемой внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующей ХСН, основанный на дополнительном определении уровня С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови, не влияет на исходы заболевания. *Материалы и методы.* Открытое одноцентровое рандомизированное проспективное исследование не меньшей эффективности включало 160 взрослых пациентов с доказанной ХСН II–IV ФК, госпитализированных с предварительным диагнозом нетяжелой ВП. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: 1 – с дополнительным определением уровня С-РБ (n=80), 2 – с использованием рутинных методов диагностики (n=80). Системная АБТ в группе 1 назначалась только при сывороточной концентрации С-РБ >28,5 мг/л (пороговый уровень биомаркера, рассчитанный на предшествующем этапе исследования), группа 2 получала стандартное лечение. Проверка гипотезы не меньшей эффективности предложенного алгоритма по сравнению с общепринятым проводилась по доле пациентов, достигших клинического успеха на 12–14 день лечения (первичная конечная точка). Граница не меньшей эффективности была принята равной δ=–13,5%. Дополнительно оценивались вторичные конечные точки: ранняя клиническая эффективность терапии на 3–5 день, ранние неблагоприятные исходы в стационаре (развитие осложнений, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть), смерть или повторная госпитализация по поводу рецидива ВП/декомпенсации ХСН на 28 день, летальность на 90, 180 день. Межгрупповые различия по данным показателям, а также по всем остальным параметрам рассчитывались с использованием стандартных статистических методов. *Результаты.* Первичной конечной точки достигли 76 больных в каждой группе. Системную АБТ в группе 1 получал 51 (67,1%) пациент, а в группе 2–76 (100%), p<0,05. Группы 1 и 2 оказались сопоставимы (p>0,05) по всем конечным точкам исследования: клинический успех – 70 (92,1%) и 69 (90,8%), Δ=1,3% (односторонний 97,5% ДИ: – 8,25% для границы не меньшей эффективности δ=–13,5%); ранняя клиническая эффективность – 66 (86,8%) и 68 (89,5%); перевод в ОРИТ – 1 (1,3%) и 1 (1,3%); развитие осложнений – 20 (26,3%) и 22 (28,9%); повторная госпитализация – 5 (6,6%) и 6 (7,9%); летальность в стационаре – 2 (2,6%) и 1 (1,3%), на 28 день – 3 (3,9%) и 2 (2,6%), на 90 день – 5 (6,6%) и 4 (5,3%), на 180 день – 8 (10,5%) и 9 (11,8%) случаев соответственно. *Заключение.* У пациентов с ХСН и предполагаемым диагнозом нетяжелой ВП дополнительное определение сывороточного С-РБ для решения вопроса о необходимости системной АБТ не ухудшало исходы и прогноз заболевания, однако позволяло существенно снизить частоту назначения антимикробных препаратов.

Bobylev A. A.[1], Rachina S. A.[2], Avdeev S. N.[3], Kozlov R. S.[4], Mladov V. V.[5]
[1] – Smolensk State Medical University, Krupskaya 28, Smolensk 214019,
[2] – Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
[3] – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991,
[4] – Research Institute of antimicrobial chemotherapy, Smolensk State Medical University, Kirova 46a, Smolensk 214019
[5] – Company Biocad, Italian st., 17, St. Petersburg 191186

C-reactive protein evaluation in community-acquired pneumonia with comorbid chronic heart failure as criterion of antibiotic prescription

Keywords: community-acquired pneumonia, chronic heart failure, C-reactive protein, biomarkers

For citation: Bobylev A. A., Rachina S. A., Avdeev S. N., Kozlov R. S., Mladov V. V. C-reactive protein evaluation in community-acquired pneumonia with comorbid chronic heart failure as criterion of antibiotic prescription. Kardiologiia. 2019;59(2S):40–46

Summary

Aim. To prove that diagnostic algorithm based on additional measurement of serum C-reactive protein (CRP) for administration of systemic antibacterial therapy (ABT) to patients with suspected community-acquired pneumonia (CAP) and concomitant chronic heart failure (CHF) does not influence outcomes of disease. *Materials and methods.* This open, single-center, randomized, prospective, non-inferiority study included 160 adult patients with documented functional class II–IV CHF who had been admitted with a preliminary diagnosis of non-severe CAP. Patients were randomized at 1:1 to two groups; group 1 – with additional measurement of CRP (n=80) and group 2 – with the use of routine diagnostic methods (n=80). In group 1, systemic ABT was administered only when serum CRP was >28.5 mg/l (threshold level of the biomarker calculated at the previous stage of the study); group 2 received a standard treatment. Non-inferiority test result for both algorithms was evaluated by the number of patients with clinical success on days 12–14 (primary endpoint). Non-inferiority margin was δ=–13.5%. In addition secondary endpoints (early clinical response on days 3–5; early in-hospital adverse events (development of complications; admission to intensive care unit (ICU); death), death, recurrent CAP or CHF worsening with readmission at 28 day; mortality at 90 and 180 days) were estimated. Standard statistical tools were used for all intergroup comparisons. *Results:* 76 patients of each group reached the primary endpoint. Systemic ABT was administered to 51 (67.1%) patients in group 1 and 76 (100%) patients in group 2 (p<0.05). Both groups were comparable (p>0.05) regarding all endpoints: clinical success, 70 (92.1%) vs. 69 (90.8%), Δ=1.3% (one-sided 97.5% CI: – 8.25% for non-inferiority margin δ=–13.5%); early clinical response, 66 (86.8%) vs. 68 (89.5%); admission to ICU, 1 (1.3%) vs. 1 (1.3%); development of complications, 20 (26.3%) vs. 22 (28.9%); readmission, 5 (6.6%) vs. 6 (7.9%); in-hospital mortality, 2 (2.6%) vs. 1 (1.3%), mortality at 28 day, 3 (3.9%) vs. 2 (2.6%), at 90 day, 5 (6.6%) vs. 4 (5.3%), at 180 day, 8 (10.5%) vs. 9 (11.8%) cases, respectively. *Conclusion:* additional measurement of serum CRP in patients with CHF and suspected non-severe CAP was able to reduce rate of systemic ABT administration without outcomes and prognosis worsening.

Объективные трудности диагностики внебольничной пневмонии (ВП) приобретают особую актуальность у пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы, которая относится к ведущим факторам, определяющим как риск развития самой ВП, так и ее прогноз. Одним из таких заболеваний является ХСН [1]. Рентгенологические методы исследования органов грудной полости (ОГП), применяемые в рутинной клинической практике, у данной категории пациентов характеризуются недостаточно высокой специфичностью, что нередко приводит к гипердиагностике пневмонии [2]. Основным неблагоприятным следствием данной проблемы является необоснованное назначение системной антибактериальной терапии (АБТ), повышающее риск селекции антибиотикорезистентности и неблагоприятных лекарственных реакций [3].

Включение в стандартный алгоритм обследования пациентов с предположительным диагнозом ВП определения различных сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин, цитокины) позволяет существенно повысить эффективность диагностических моделей, основанных на рутинных клинических, рентгенологических и лабораторных методах [4, 5]. Одним из наиболее изученным в данном аспекте следует считать С-РБ.

В ряде исследований были рассмотрены различные пороговые значения данного белка, позволяющие с вариабельным уровнем эффективности подтверждать ВП, дифференцировать ее от других инфекций дыхательных путей (ИДП) и заболеваний неинфекционной этиологии (в том числе с декомпенсацией ХСН) [4–8]. Некоторыми авторами предложены алгоритмы, включавшие определение С-РБ в сыворотке крови с целью решения вопроса о целесообразности назначения системной АБТ при ИДП [9, 10]. В то же время в доступной литературе не представлены данные об аналогичных исследованиях, выполненных на субпопуляции больных, страдающих ХСН.

Цель исследования: доказать, что алгоритм назначения системной АБТ у пациентов с предполагаемой ВП и сопутствующей ХСН, основанный на дополнительном определении уровня С-РБ в сыворотке крови, не влияет на исходы заболевания.

Материалы и методы

Проспективное исследование проводилось на базе стационара г. Смоленска в 2016–2018 гг. В нем 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 Лайкерта как «возможный» или «вероятный». На догоспитальном этапе системные АМП больные не получали Диагноз ХСН соответствовал критериям, представленным в национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [11]. Методом случайной рандомизации пациенты распределялись в 2 равные группы: 1 группа, в которой дополнительно определялся С-РБ сыворотки крови, и 2 группа, диагностический поиск в которой выполнялся с использованием рутинных методов. Пороговый уро-

вень С-РБ, достаточный для назначения системной АБТ в группе 1, был рассчитан на предшествующем этапе исследования и составил 28,5 мг/л (чувствительность метода – 85%, специфичность – 91%) [2].

Всем больным выполнялись стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Выбор фармакотерапии осуществлялся лечащим врачом согласно стандартам, принятым в лечебном учреждении. Пациентам группы 1 с уровнем сывороточного С-РБ ≤28,5 мг/л системная АБТ не назначалась или отменялась в течение первых 24 часов. При этом все больные получали адекватную кардиотропную терапию.

Первичной конечной точкой исследования являлась эффективность лечения на 10–14 сутки, определяемая долей больных с клинической 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. В качестве вторичных конечных точек исследования рассматривались: 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: 1 визит – первые 24 часа с момента госпитализации (включение в исследование), 2 визит – 3–5 день лечения (оценка ранней клинической эффективности), 3 визит – 10–14 день лечения (оценка исхода заболевания), 4 визит – 29–36 день с момента госпитализации (повторная оценка исхода заболевания (при необходимости), оценка летальности, частоты рецидивов ВП и эпизодов декомпенсации ХСН (повторная госпитализация)), 5 визит – 91–98 день с момента госпитализации (оценка летальности), 6 визит – 181–188 день с момента госпитализации (оценка летальности).

Для расчета количества пациентов применялся подход с фиксированной границей не меньшей эффективности. При этом для демонстрации не меньшей эффективности необходимо было сохранить как минимум 85% эффекта стандартного алгоритма. При соотношении объема выборок 1:1 с одинаковой предполагаемой долей клинического успеха на уровне 90% для достижения не менее 80% мощности (β=0,2) при односторонней ошибке I рода α=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 возможного выбывания до оценки первичной конечной точки.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Смоленской областной клинической больницы, от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 и свободной программной среды для статистических расчетов Microsoft R Open 3.5.1. Проверка гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. С учетом полученных данных, не соответствующих нормальному закону, количественные переменные были представлены медианой и интерквартильным размахом (первым и третьим квартилями), сравнительный анализ проводился непараметрическими методами. Для межгрупповых сравнений использовался критерий Манна–Уитни. Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот проводилось с использованием точного критерия Фишера. Все статистические тесты проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p<0,05$).

Результаты

В исследование последовательно было включено 160 пациентов, 8 из которых выбыло до момента оценки первичной конечной точки 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). Весь статистический анализ проводился на выборке, включавшей 152 пациента, рандомизированных в 2 группы (по 76 человек в каждой) в зависимости от используемого диагностического алгоритма.

Таблица 1. Исходные демографические и анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (n=76)	Группа 2 (n=76)	p
Мужчины, n (%)		37 (48,7)	29 (38,2)	–
Женщины, n (%)		39 (51,3)	47 (61,8)	–
Возраст, годы		75,5 (66,0; 81,0)	78 (70,5; 82,0)	>0,05
Длительность анамнеза ХСН, месяцы		77,5 (40,0; 95,5)	69,0 (37,0; 90,5)	>0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года		0 (0;2)	1 (0;2)	>0,05
ФК ХСН, n (%)	II	49 (64,5)	38 (50)	>0,05
	III	19 (25)	28 (36,8)	
	IV	8 (10,5)	10 (13,2)	
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года (%)	Да	28 (36,8)	28 (36,8)	>0,05
	Нет	47 (61,9)	48 (63,2)	
	Нет данных	1 (1,3)	0 (0)	
Сопутствующие заболевания				
СД, n (%)		22 (29)	29 (38,2)	>0,05
Анемия, n (%)		26 (34,2)	22 (29)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)		69 (90,8)	70 (92,1)	>0,05
Онкологические заболевания, n (%)		5 (6,6)	3 (4)	>0,05
Цереброваскулярные заболевания, n (%)		49 (64,5)	53 (69,7)	>0,05
Заболевания почек, n (%)		15 (16,7)	13 (17,1)	>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)		7 (9,2)	5 (6,6)	>0,05
Бронхиальная астма, n (%)		13 (17,1)	17 (22,4)	>0,05

Таблица 2. Исходные клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (n=76)	Группа 2 (n=76)	p
Кашель, n (%)		64 (84,2)	54 (71,1)	>0,05
Наличие мокроты, n (%)		37 (48,7)	27 (35,5)	>0,05
Одышка, n (%)		76 (100)	73 (96,1)	>0,05
Наличие отеков, n (%)		41 (54)	51 (67,1)	>0,05
Распространенность отеков, n (%)	Только стопы	9 (21,9)	8 (15,7)	–
	Стопы и голени	28 (68,3)	35 (68,6)	–
	Анасарка	4 (9,8)	8 (15,7)	–
Повышение температуры тела, n (%)		41 (54,7)	32 (42,7)	>0,05
Температура тела, °C		36,8 (36,5; 37,5)	36,7 (36,5; 37,4)	>0,05
Частота дыхательных движений, в минуту		20,0 (20,0; 22,0)	20,0 (20,0; 22,0)	>0,05
Частота сердечных сокращений, в минуту		88,0 (81,0; 96,0)	92,0 (80,5; 100,0)	>0,05
Сатурация крови кислородом, %		97,0 (96,0; 98,0)	97,0 (96,0; 98,0)	>0,05
Крепитация/влажные хрипы при аускультации, n (%)		51 (67,1)	47 (61,8)	>0,05
Инфильтрация при рентгенографии ОГП, n (%)		73 (96,1)	71 (93,4)	>0,05
Плевральный выпот при рентгенографии ОГП, n (%)		17 (22,4)	19 (25,0)	>0,05
Лейкоциты периферической крови, $\times 10^9$/л		8,5 (6,1; 11,8)	7,8 (5,9; 10,4)	>0,05
Уровень С-РБ в сыворотке крови, мг/л		44,5 (15,5; 73,0)	–	–

Исходные демографические и анамнестические характеристики больных обеих групп представлены в таблице 1. Таблица 2 отражает исходные клинические, рентгенологические и лабораторные показатели в рассматриваемых когортах. По всем указанным характеристикам различий в исследуемых группах не получено. В соответствии с результатами диагностики системную АБТ более суток в группе 1 получал 51 (67,1%) пациент, а в группе 2 – все 76 больных (100%), полученные различия оказались достоверными (p<0,05).

Результаты анализа эффективности лечения и летальности представлены на рисунках 1 и 2. Осложненное течение ВП отмечалось в 20 (26,3%) случаях (группа 1) и 22 (28,9%) случаях (группа 2), p>0,05. В переводе в ОРИТ нуждались по 1 (1,3%) человеку из каждой когорты (p>0,05). Повторная госпитализация потребо-

валась 5 (6,6%) больным из группы 1 и 6 (7,9%) пациентам из группы 2 (p>0,05). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между выборками по всем рассматриваемым показателям.

Обсуждение

В выполненном нами исследовании было продемонстрировано отсутствие достоверных различий между когортами пациентов с ХСН, в одной из которых системная АБТ предполагаемой ВП назначалась на основании дополнительного определения С-РБ, а в другой использовались рутинные диагностические методы. При этом сопоставимость групп по исходным демографическим, анамнестическим, клиническим, лабораторным и рентгенологическим характеристикам свидетельствовала об их однородности, что предполагалось первоначальным дизайном и реализовывалось методом случайной рандомизации больных.

Относительно низкий уровень сывороточного С-РБ, полученный в группе 1 (44,5 (15,5; 73,0) мг/л), вероятно, свидетельствовал о недостаточной эффективности стандартного алгоритма диагностики ВП. На основании определения биомаркера в данной когорте ВП была наиболее вероятна у 51 (67,1%) больного. Соответственно, предполагаемая гипердиагностика заболевания составила 32,9%. Полученный показатель согласуется с данными литературы, указывающими на значительный удельный вес диагностических ошибок при верификации ВП в общей популяции (до 30%), риск возникновения которых увеличивается прямо пропорционально возрасту пациента [12–14].

Наряду с этим, на предыдущем этапе исследования, выполненном нами на аналогичной группе больных с ХСН, уровень гипердиагностики ВП оказался несколько выше, составив 45,7%. При этом в качестве метода окончательного подтверждения/исключения заболевания использовалась мультиспиральная компьютерная томография ОГП [2]. Данный факт может объясняться некоторыми различиями в дизайне, а именно исключением из рандомизации на втором этапе когорты больных, у которых исходно диагноз пневмонии оценивался по 4-уровневой шкале Лайкерта как «маловероятный». Подобный подход не являлся фактором ограничения нашего исследования, а напротив, подтверждал позицию других авторов о необходимости дополнительного определения С-РБ лишь в сомнительных случаях дифференцирования ИДП. В частности, G. Falk с соавт. рекомендуют его проведение при клинической вероятности ВП не менее 10%, так как рутинное назначения анализа данного биомаркера в лечебных учреждениях первичного звена не повышает выявляемость заболевания настолько, чтобы модифицировать тактику ведения пациента (назначение системной АБТ, направление на госпитализацию) [15].

Рис. 1. Показатели оценки эффективности лечения (% случаев)

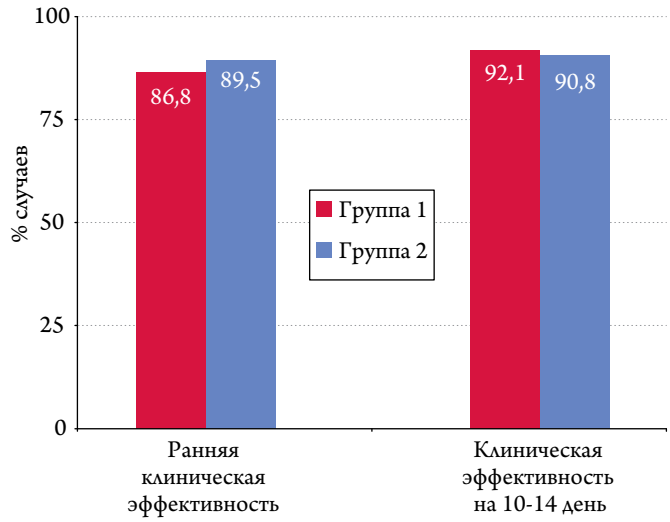
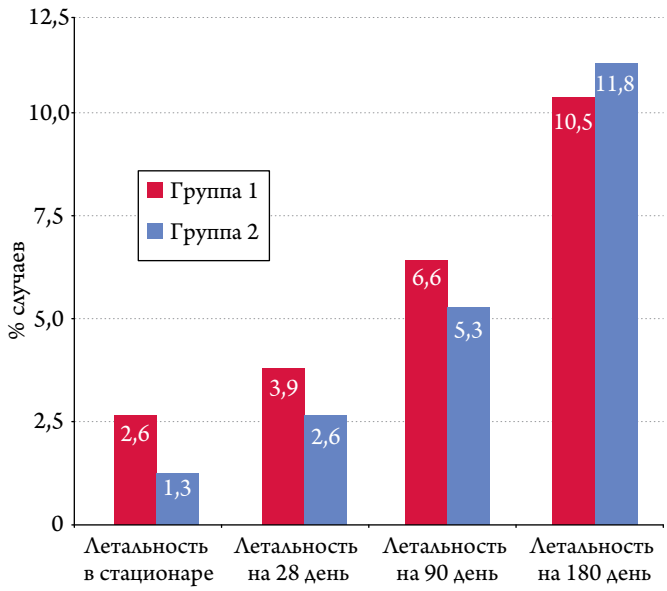


Рис. 2. Показатели оценки летальности (% случаев)



Таким образом, с учетом результатов применения двух различных диагностических алгоритмов пролонгированная (продолжительностью более суток) системная АБТ в группе 1 назначалась гораздо реже, чем в группе 2, диагноз пневмонии в которой считался доказанным у всех пациентов. Полученные различия оказались достоверными, что являлось принципиально важным для оценки эффективности дополнительного определения С-РБ в сыворотке крови при выявлении симптомов ИДП у больных ХСН.

Следует отметить, что исследования, посвященные оптимизации рутинной диагностики ВП с использо-

ванием различных новых маркеров достаточно широко представлены в литературе. При этом основной их целью (равно как и нашей работы) являлось ограничение необоснованного назначения системных АМП, которое сопряжено не только с селекцией антибиотикорезистентности и нежелательными лекарственными реакциями, но и с неоправданными затратами в сфере здравоохранения [3, 16, 17]. В качестве дополнительных критериев диагностики ВП в них предлагались различные показатели, наиболее эффективными из которых, вероятно, следует считать биомаркеры воспаления: С-РБ, прокальцитонин, цитокины [5, 8, 18, 19].

Некоторыми авторами проводились исследования, в которых сравнивались два алгоритма верификации пневмонии (один из которых включал дополнительное определение какого-либо из перечисленных сывороточных белков) для решения вопроса о целесообразности назначения системной АБТ. Наиболее известным из них является многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ProHOSP, включавшее 1 359 пациентов, госпитализированных в отделения неотложной терапии с инфекциями нижних дыхательных путей, преимущественно, тяжелого течения. Целью его являлось доказательство не меньшей эффективности алгоритма диагностики и ведения данной категории пациентов (назначение, пролонгирование и отмена системной АБТ) на основании дополнительного определения уровня прокальцитонина сыворотки крови (при первичном осмотре и в динамике лечения). Согласно дизайну данного исследования, назначение системной АБТ пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей считалось обязательным при исходном уровне биомаркера >0,5 нг/мл и настоятельно рекомендованным при повышении его концентрации >0,25 нг/мл (референсные значения – <0,1 нг/мл) [16].

В исследовании D. Stolz с соавт., включавшем 243 больных, госпитализированных по поводу вероятной инфекции нижних дыхательных путей, также было предложено использовать анализ сывороточных биомаркеров (прокальцитонина и С-РБ) для решения вопроса о целесообразности назначения АМП. Для прокальцитонина использовались следующие пороговые значения: <0,1 нг/мл – бактериальная инфекция исключалась (системная АБТ не требовалась), >0,25 нг/мл – показана обязательная системная АБТ. Исходный уровень С-РБ, определенно подтверждающий бактериальную этиологию заболеваний и необходимость начала АБТ, по мнению авторов, соответствовал 100 мг/л, в то время как сывороточная концентрация биомаркера <50 мг/л была признана приемлемой для отказа от назначения АМП без ухудшения прогноза [9]. Оба этих исследования доказали эффективность предложенных алгоритмов с определением биомаркеров для диагностики ВП и последующего решения вопроса о целесообразности начала системной АБТ.

Тем не менее следует отметить, что в доступной литературе не было найдено исследований не меньшей эффективности с использованием именно С-РБ для диагностики ВП или выполненных на субпопуляции больных с сопутствующей ХСН. Отдельно необходимо указать, что исходно с той же целью нами тестировались и другие биомаркеры (прокальцитонин, фактор некроза опухолей α, интерлейкин-6, мозговой натрийуретический пептид), однако оптимальным для подтверждения ВП на фоне ХСН был признан С-РБ [2].

Главной задачей финального этапа представленной работы являлась оценка исходов заболевания в обеих группах на основании анализа конечных точек, характеризующих различные категории прогноза в рассматриваемой субпопуляции в зависимости от периода последующего наблюдения. В качестве основной (первичной) конечной точки рассматривался клинический успех на 10–14 сутки лечения пациента. Его уровень не отличался в исследуемых когортах, составляя 91–92%, что соответствовало верхнему порогу диапазона данного показателя, представленного в зарубежной литературе: 82–92% [20, 21]. Полученные результаты, вероятно, были обусловлены избирательным включением в наше исследование пациентов с нетяжелой ВП, а также менее строгими подходами при оценке показаний для госпитализации пациентов в Российской Федерации.

Вторичные конечные точки являлись менее значимыми для сравнительной оценки обоих диагностических алгоритмов. Тем не менее при их анализе также не было выявлено достоверных различий ни по показателю ранней клинической эффективности терапии, ни по развитию неблагоприятных явлений и событий, ни по уровню летальности от момента госпитализации до 180 дня последующего наблюдения. Представленные данные дополнительно подтвердили не меньшую эффективность алгоритма, включавшего определение сывороточного С-РБ, в сравнении с общепринятыми стандартами диагностики пневмонии для субпопуляции больных с недостаточностью кровообращения.

Заключение

У пациентов с ХСН и предполагаемым диагнозом нетяжелой ВП дополнительное определение сывороточного С-РБ для решения вопроса о необходимости системной АБТ не ухудшало исходы и прогноз заболевания, однако позволяло существенно снизить частоту назначения АМП.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Gau J-T, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao T-C. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. BMC Geriatrics. 2010;10(1). DOI: 10.1186/1471-2318-10-45
2. Bobylev A. A., Rachina S. A., Avdeev S. N., Mladov V. V. Prospects for the use of biomarkers for the diagnosis of community-acquired pneumonia background chronic heart failure. Clinical pharmacology and therapy. 2018;27(3):16–25. [Russian: Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Младов В. В. Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(3):16-25]
3. Wenzel RP. The Antibiotic Pipeline — Challenges, Costs, and Values. New England Journal of Medicine. 2004;351(6):523–6. DOI: 10.1056/NEJMp048093
4. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer MR et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. Chest. 2011;139(6):1410–8. DOI: 10.1378/chest.10-1747
5. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64(7):556–8. DOI: 10.1136/thx.2008.110254
6. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infectious Diseases. 2007;7(1):10. DOI: 10.1186/1471-2334-7-10
7. Kang YA, Kwon S-Y, Yoon HI, Lee JH, Lee C-T. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia. The Korean Journal of Internal Medicine. 2009;24(4):337–42. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.4.337
8. Lee YJ, Lee J, Park YS, Lee S-M, Yim J-J, Yoo C-G et al. Predictors of Cardiogenic and Non-Cardiogenic Causes in Cases with Bilateral Chest Infiltrates. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2013;74(1):15–22. DOI: 10.4046/trd.2013.74.1.15
9. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. Swiss Medical Weekly. 2006;136(27–28):434–40. DOI: 2006/27/smw-11271
10. Steurer J, Held U, Spaar A, Bausch B, Zoller M, Hunziker R et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. BMC Medicine. 2011;9(1):56. DOI: 10.1186/1741-7015-9-56
11. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(S6):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
12. Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin A. E., Rachina S. A. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (Manual for doctors). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2010;12(3):186–225. [Russian: Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин А. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(3):186-225]
13. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of Community-Acquired Pneumonia and Inappropriate Utilization of Antibiotics. Chest. 2007;131(6):1865–9. DOI: 10.1378/chest.07-0164
14. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: Epidemiology, microbiology, and outcomes. The American Journal of Medicine. 2004;117(5):305–11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.029
15. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. Family Practice. 2008;26(1):10–21. DOI: 10.1093/fampra/cmn095
16. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I et al. Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. JAMA. 2009;302(10):1059–66. DOI: 10.1001/jama.2009.1297
17. Kristoffersen KB, Søgaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial. Clinical Microbiology and Infection. 2009;15(5):481–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02709.x
18. Castro-Guardiola null, Armengou-Arxé null, Viejo-Rodríguez null, Peñarroja-Matutano null, Garcia-Bragado null. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. European Journal of Internal Medicine. 2000;11(6):334–9. PMID: 11113658
19. Maisel A, Neath S-X, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. European Journal of Heart Failure. 2012;14(3):278–86. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177
20. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cabezas P, Geijo P et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. European Journal of Internal Medicine. 2010;21(6):548–52. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.09.006
21. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. Thorax. 2008;63(5):447–52. DOI: 10.1136/thx.2007.086785

Материал поступил в редакцию 01/11/2018