

**Т.О. Перцева,  
К.О. Белослудцева**

## **ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ З УРАХУВАННЯМ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)  
Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"  
facultative therapy and endocrinology department  
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

**Ключові слова:** пневмонія, тяжка пневмонія, антибактеріальна терапія, прокальцитонін, клітинний імунітет

**Key words:** pneumonia, severe CAP, antibiotic therapy, procalcitonin, cellular immunity

**Реферат.** Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу. Перцева Т.А., Белослудцева К.О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії (АБТ) больних тяжкої негоспітальної пневмонією (ТНП) являється актуальним питанням у всьому світі. Сьогодні живо обговорюється роль різних біомаркерів у індивідуалізації АБТ больних ТНП, в тому числі маркерів системного запалення та клітинного імунітету. Однак до цього часу не вивчені їх варіабельність при різних етіологічних факторах ТНП та їх залежність від імунологічної реактивності пацієнтів. Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення діагностичної значимості маркера системного запалення прокальцитоніну (ПКТ) та маркера клітинного імунітету CD4+ у больних ТНП з урахуванням етіологічного фактора та їх ролі у індивідуалізації вибору антибактеріального препарату (АБП) у цих больних. Основну групу склали больні ТНП без ВІЧ та ідентифікованим респіраторним збудителем. Порівняльну групу – ВІЧ-позитивні особи, які склали майже 17% від досліджуваних. За результатами даної роботи виявлено, що ТНП у всіх больних основної групи супроводжувалась вираженою запальною реакцією (що підтверджувалося збільшенням в 250 разів від норми сировоточного рівня ПКТ) та важким імунодефіцитним станом навіть при відсутності ВІЧ. При цьому маркери змінювались залежно від етіології ТНП. При ТНП, викликаній Gr(-) збудителями, рівень ПКТ перевищував норму в 500 разів, а кількість CD4 була менше норми у всіх больних. Висновки: 1) зменшення кількості CD4 менше 200 кл<sup>1</sup> у больних ТНП, що супроводжується різким збільшенням сировоточного рівня ПКТ, являється маркером Gr(-) респіраторного збудителя; 2) дисбаланс між вираженою клінічною симптоматикою та нормальним сировоточним рівнем ПКТ на фоні різко зниженої кількості CD4 являється показанням до пошуку ВІЧ-інфекції та призначення протипневмоцистичної терапії.

**Abstract.** Individualization of antibacterial therapy in severe community acquired pneumonia considering systemic inflammation and immune status. Pertseva T.O., Bielosludtseva K.O. Individualization of antibiotic therapy (ABT) of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP) is a key issue in the world. Today the role of various biomarkers in ABT individualization in patients with CAP, including markers of systemic inflammation and cellular immunity is vividly discussed. But their variability at different etiological factors of CAP according to the immunological reactivity of patients was not studied at all. That's why the aim of our study was to evaluate the diagnostic value of marker of systemic inflammation procalcitonin (PCT) and marker of cellular immunity CD4+ in patients with severe CAP, considering etiological factor and their role in individualization of antibiotic preparation (ABP) choice in these patients. A study group consisted of patients with severe CAP without HIV and identified respiratory pathogen. Comparison group consisted of HIV-positive persons, who accounted nearly 17% of all the patients. According to the results of this work it was revealed that in all patients CAP was accompanied with marked inflammatory response (which is confirmed by 250 times higher than normal serum PCT (level) and severe immunodeficiency state, even in HIV absence. The markers changed depending on CAP etiology. In CAP caused by Gr(-) pathogens PCT levels was 500 times higher than normal, and the number of CD4+ was less than normal in all patients. Conclusions: 1) reduced number of CD4, less than 200 ml<sup>1</sup> in patients with severe CAP, accompanied by a sharp increase in serum PCT level is a marker of Gr(-) respiratory pathogen; 2) the imbalance between clinical symptoms and normal serum PCT level against a sharp decline in CD4+ number is an indication to search for HIV and administration of the antipneumocystic therapy.

Проблема антибактеріальної терапії (АБТ) негоспітальних пневмоній (НП) актуальна як і раніше. Часті помилки при лікуванні цього захворювання чинять істотний вплив на його результат. Особливо гостро це питання постає при тяжкій негоспітальній пневмонії (ТНП), коли час йде на хвилини. Наявність великого арсеналу антибактеріальних препаратів (АБП), з одного боку, розширює можливості терапії, а з іншого – вимагає від лікаря уміння підібрати етіотропне лікування індивідуально для кожного хворого [4, 5, 10].

Вибір конкретного АБП, розробка критеріїв ефективності та достатності АБТ, тобто індивідуалізація етіотропного лікування, є найбільш дискусійним моментом при веденні хворих на ТНП на сучасному етапі у всьому світі [1, 2, 14].

Саме тому в зарубіжній літературі останнього часу жваво обговорюється роль різних біомаркерів в індивідуалізації АБТ хворих на НП та ТНП [13, 15]. Вже доведена роль маркера системного запалення прокальцитоніну (ПКТ) як критерію ефективності та достатності АБТ у хворих на НП. Однак зовсім не вивчена його варіабельність при різних етіологічних факторах ТНП, тобто можливість вибору АБП за рівнем ПКТ [11, 12].

У літературі також зустрічається думка науковців про те, що неефективність емпіричної АБТ при ТНП останнім часом пов'язана зі зміною профілю збудників, а саме: з більшою частотою *Gr(-)* та атипової флори, що може бути пов'язано з низькою імунологічною реактивністю пацієнтів [2, 14]. Однак взаємозв'язок рівня клітинного імунітету та респіраторного збудника у хворих на ТНП також не вивчався.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення діагностичної значущості маркера системного запалення прокальцитоніну та маркера клітинного імунітету CD4+ у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію з урахуванням етіологічного фактору та їх ролі в індивідуалізації вибору антибактеріального препарату у цих хворих.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 59 хворих, які надійшли з діагнозом ТНП. Під час дослідження проводилось уточнення клінічного діагнозу. Формулювання діагнозу проводилось згідно з національними рекомендаціями [8].

Проводились аналіз об'єктивних даних, оцінка результатів загальноклінічних методів досліджень (загального аналізу крові, харкотиння, даних рентгенограм органів грудної порожнини),

ідентифікація респіраторних збудників, визначення сироваткового рівня ПКТ, підрахунок CD4+ в цільній крові, експрес-тестування на ВІЛ.

Для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO, згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балів, низький ризик – 1 балу, середній ризик – 2 балам, високий ризик – 3 балам, дуже високий – 4 та більше [16].

Ідентифікація етіологічного збудника проводилась шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних патогенів у харкотинні за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції.

Виразність системного запалення оцінювалась шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «Elecsys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина), а також сироваткового рівня С-реактивного протеїну (СРП) імунотурбодиметричним методом [3, 15]. Для цього проводився забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування до призначення АБТ.

Для оцінки імунного статусу хворих на ТНП проводився підрахунок субпопуляцій лімфоцитів Т-хелперів (CD 4+) методом проточної лазерної цитофлуориметрії [6].

Оцінка результатів проводилась відносно встановлених норм [3, 6, 15].

Оцінка ВІЛ-статусу проводилась шляхом експрес-тестування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Усі хворі дали письмову згоду на проведення досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [7, 9].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При надходженні до ВРІТ усі хворі мали одну або декілька клінічних ознак ТНП в сукупності з рентгенологічними ознаками двобічних інфільтративних змін у легенях. Однак за результатами експрес-тестування хворих на ВІЛ виявилось, що серед 59 хворих є 10 ВІЛ-позитивних осіб, які вийшли з основної групи. За результатами до-

слідження харкотиння неВІЛ-інфікованих хворих у 30 хворих з продуктивним кашлем, респіраторний збудник виділився у 24 осіб, які увійшли до основної групи. Таким чином, основну групу склали 24 хворих на ТНП без ВІЛ та з ідентифікованим респіраторним збудником (вік  $56,5 \pm 3,7$  року, чоловіків – 16 (66,7%), жінок – 8 (33,3%)), порівняльну групу склали 10 ВІЛ-інфікованих хворих з пневмонією (вік  $37,1 \pm 2,6$  року, чоловіків – 5 (50%), жінок – 5 (50%)).

Після верифікації діагнозу всім хворим оцінювались результати лабораторних даних, проводився забір крові для визначення рівня ПКТ та кількості CD4+. Хворим основної групи призначалась емпірична комбінована парентеральна АБТ згідно з національними рекомендаціями: «захищений» амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланова кислота або ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефтриаксон) у поєднанні з макролідом; як альтернативна терапія використовувалась комбінація фторхінолону III або IV покоління із «захищеним» амінопеніциліном або цефалоспорином III покоління [8].

За результатами бальної оцінки шкали SMRT-SO хворі основної та порівняльної груп мали високий ризик потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах ( $5,1 \pm 0,2$  бала та  $7,4 \pm 0,3$  бала відповідно).

Згідно з результатами ідентифікації респіраторних збудників хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи: підгрупу 1 склали 15 (62,5%) хворих, у яких виділились Гр(+)бактерії (*Streptococcus pneumoniae* (n = 10), *Staphylococcus aureus* (n = 5)), підгрупу 2 – 10 (37,5%)

хворих, у яких виділились Гр(-)бактерії (*Pseudomonas aeruginosa* (n = 3), *Klebsiella pneumoniae* (n = 3), *Neisseria meningitidis* (n = 2), *Acinetobacter* (n = 1), *Enterobacteriaceae* (n = 1)).

За результатами ПЛР-дослідження харкотиння у всіх хворих порівняльної групи виділилась *Pneumocystis jirovecii* (n=10).

У всіх хворих основної групи дані загального аналізу крові вказували на наявність вираженої запальної реакції: лейкоцитоз ( $11,1 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ ) з паличкоядерним зсувом ( $28,0 \pm 3,0\%$ ), що супроводжувався значно прискореною швидкістю осідання еритроцитів ( $40,7 \pm 3,0$  мм/г). Значно підвищеним був і сироватковий рівень маркера запалення ПКТ, який становив у цілому по групі  $25,2 \pm 6,4$  нг/мл, що значущо перевищувало загальноприйнятну норму (до 0,1 нг/мл) ( $p < 0,001$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Привернуло увагу те, що у хворих підгрупи 2 цей показник був вищим за норму більше ніж у 500 разів і становив  $51,5 \pm 11,6$  нг/мл, тоді як у хворих підгрупи 1 рівень ПКТ перевищував норму тільки в 90 разів і становив  $9,5 \pm 2,6$  нг/мл.

У хворих порівняльної групи, незважаючи на виражену тяжкість клінічного стану, рівні показників загального запалення майже не відрізнялись від нормальних, а їхній рівень ПКТ майже не відрізнявся від норми та становив  $0,5 \pm 0,2$  нг/мл.

Медіани, квартилі та викиди сироваткового рівня ПКТ хворих основної та порівняльної груп представлені на рис. 1.

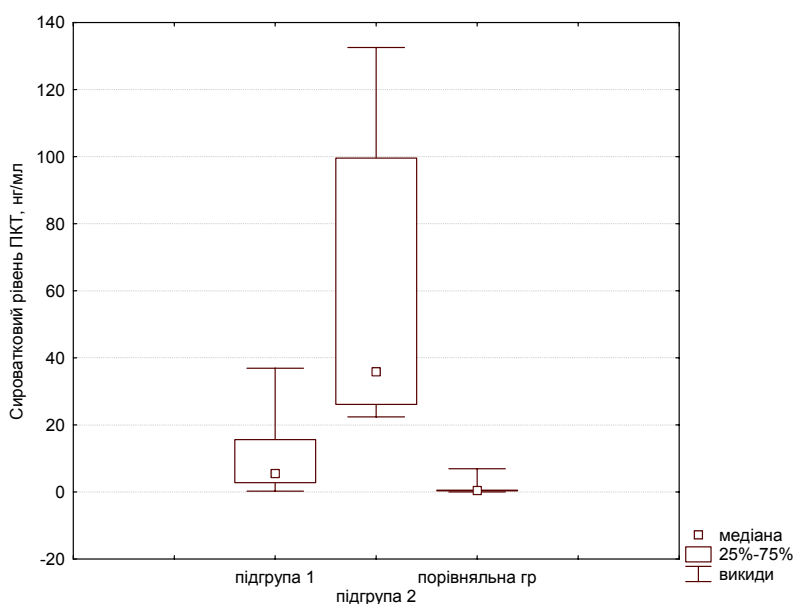


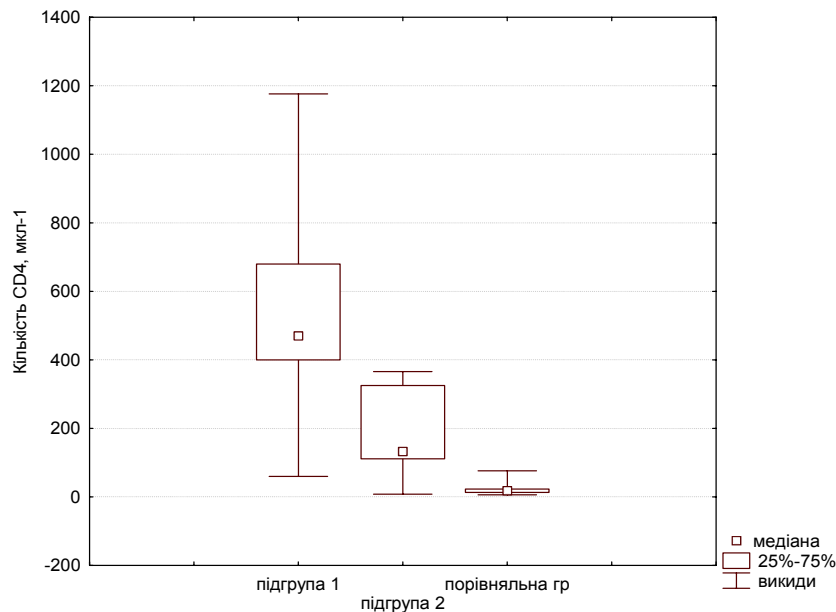
Рис. 1. Сироваткові рівні ПКТ у хворих на ТНП та пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції

Кількість CD4+ загалом по основній групі становила  $388,7 \pm 58,3$  мкг<sup>-1</sup>, тобто не досягала норми. Однак аналіз за підгрупами показав, що кількість CD4+ у хворих підгрупи 1 не відрізнялась від нормальних значень і становила  $531,1 \pm 73,8$  мкг<sup>-1</sup>, а у хворих підгрупи 2 –  $175,0 \pm 36,7$  мкг<sup>-1</sup>, що було значно меншим за норму.

Мінімальна кількість CD4+ спостерігалась у хворих порівняльної групи за наявності ВІЛ і становила  $25,7 \pm 7,0$  мкг<sup>-1</sup>.

Медіани, кватили та викиди кількісного рівня CD4+ хворих основної та порівняльної груп представлені на рис. 2.

Результати лабораторних досліджень за групами представлені в таблиці.



**Рис. 2. Кількість CD4 у хворих на ТНП та пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції**

Крім того, у хворих основної групи спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю CD4 та рівнем ПКТ ( $r = -0,70$ ,

$p < 0,05$ ) (рис. 3), тоді як у хворих порівняльної групи такий зв'язок не спостерігався.

**Кількість CD4 та сироватковий рівень ПКТ у хворих на ТНП та пневмонію на фоні ВІЛ-інфекції (M±m)**

Показник	Норма	Основна група		Порівняльна група (n=10)
		підгрупа 1 (n=15)	підгрупа 2 (n=10)	
CD4, мкл <sup>-1</sup>	500–1200	$531,1 \pm 73,8^{\wedge}$	$175,0 \pm 36,4^{* \wedge}$	$25,7 \pm 7,0^*$
РСТ, нг/мл	до 0,1	$9,5 \pm 2,6^{* \wedge}$	$51,5 \pm 11,6^{* \wedge}$	$0,5 \pm 0,7$

Примітки: \* –  $p_{1,2-н} < 0,05$  за U-критерієм Манна-Уїтні; <sup>^</sup> –  $p_{1,2-н} < 0,05$  за U-критерієм Манна-Уїтні; п – порівняльна група; н – нормальні величини

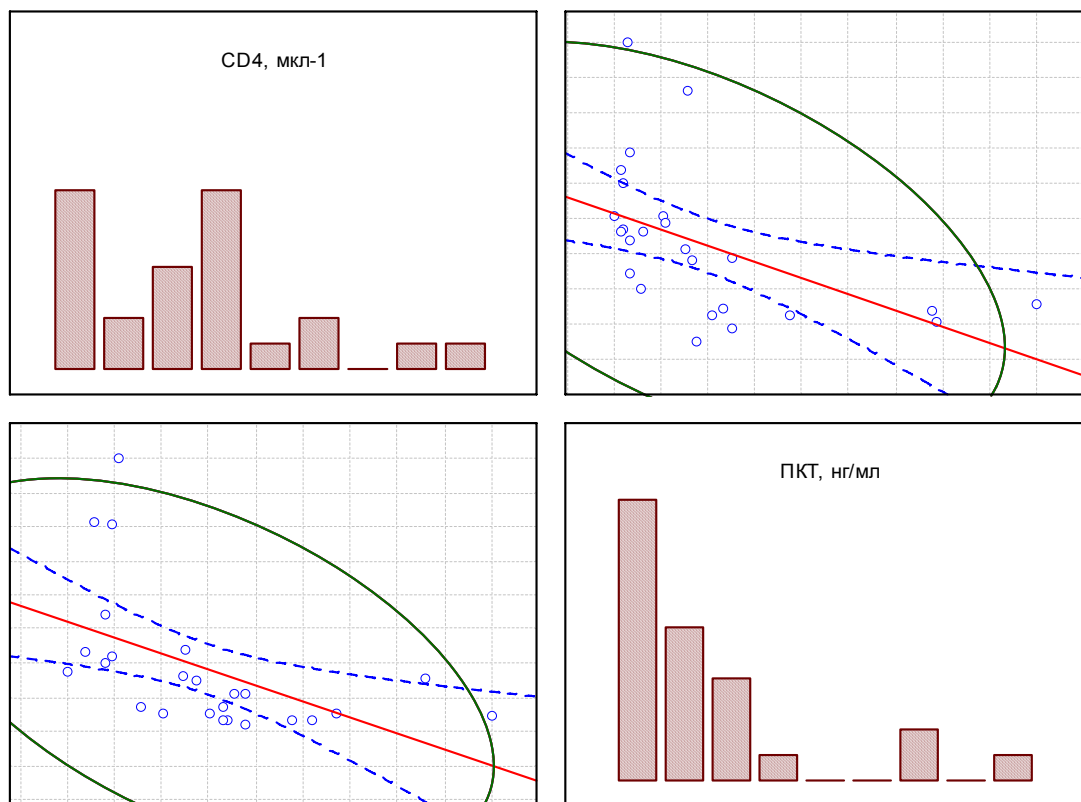


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між кількістю CD4 та рівнем ПКТ у хворих на ТНП

#### ВИСНОВКИ

1. ТНП у певної частини хворих супроводжується тяжким імунodefіцитним станом навіть за відсутності ВІЛ.

2. У хворих на ТНП збільшення сироваткового рівня ПКТ у 500 разів та зменшення кількості CD4 менше 200 мкл-1 є критерієм вклю-

чення у терапію АБП, активного по відношенню до Гр(-) респіраторного збудника.

3. Дисбаланс між вираженою клінічною симптоматикою та нормальним сироватковим рівнем ПКТ на фоні різко зниженої кількості CD4 є показанням до пошуку ВІЛ-інфекції та додавання до АБТ протипневмоцистної терапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов А. В. Современные принципы ведения больных с тяжелой внебольничной пневмонией / А.В. Аверьянов // Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 6–9.
2. Авдеев С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 5. – С. 1–11.
3. Васильев Г.А. Прокальцитонин – новый показатель в диагностике тяжелой инфекции (биохимия, физиологические свойства, определение, сравнение с другими показателями) / Г. А. Васильев, Д.Л. Мищенко, И. П. Шлапак // Биохимия. – 2001. – №4. – С. 5–8.
4. Дворецкий Л. И. Рациональная антибактериальная терапия пневмоний / Л. И. Дворецкий // Лечащий врач. – 2002. – № 10. – С. 5–8.
5. Дзюблик А. Я. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии больных с внебольничной пневмонией / А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин, С.С. Си-

монов // Укр. химиотерапевт. журнал. – 1999. – № 1. – С. 9–12.

6. Ковальчук Л. В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD (Cluster differentiation) система / Л.В. Ковальчук. – М.: РГМУ, 2003. – 322 с.

7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: Морин, 2000. – 320 с.

8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.

9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

10. Фещенко Ю. И. Негоспитальная пневмония у взрослых (этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия) (проект рекомендаций) / Ю.И. Фещенко, А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин // Укр. химиотерапевт. журнал. – 2003. – № 1. – С. 5–8.

11. Christ-Crain M. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial / M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 600–607.

12. Dimopoulos G. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis / G. Dimopoulos, D. K. Matthaiou, D.E. Karageorgopoulos // Drugs. – 2008. – Vol. 68, N 13. – P. 1841–1854.

13. Hedlund J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation

with etiology and prognosis / J. Hedlund, LO. Hansson // Infection. – 2000. – Vol. 28. – P. 68–73.

14. Liapikou A. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission / A. Liapikou, M. Ferrer, E. Polverino // Clin. Infect. Diseases. – 2009. – Vol. 48. – P. 377–385.

15. Mira J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy / J-P. Mira, A. Max, P-R. Burgel // Critical Care – 2008. – Vol. 12. – P. 1–7.

16. Patrick G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / G.P. Patrick, R. Wolfe, M. Whitby // Clin. Infect. Diseases. – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 375–384.

## REFERENCES

1. Aver'janov AV. Sovremennye principy vedenija bol'nyh s tjazhelej vnebol'nichnoj pnevmoniej. *Sonsilium medicum*. 2009;1:6–9.

2. Avdeev SN, Chuchalin AG. Tjazelaja vnebol'nichnaja pnevmonija. *RMZh*. 2001;9(5):1–11.

3. Vasil'ev GA, Mishhenko DL, Shlapak IP. Procalcitonin – novyj pokazatel' v diagnostike tjazhelej infekcii (biohimija, fiziologicheskie svojstva, opredelenie, sravnenie s drugim pokazateljami). *Biohimija*. 2001;4:5–8.

4. Dvoreckij LI. Racional'naja antibakterial'naja terapija pnevmonij. *Lechashhij vrach*. 2002;10:5–8.

5. Dzijublik Aja, Muhin AA, Simonov SS. Farmakoeconomicheskij analiz antibakterial'noj terapii bol'nyh s vnebol'nichnoj pnevmoniej. *Ukr химиотерапевт журнал*. 1999;1:9–12.

6. Koval'chuk LV. Antigennye markery kletok immunnoj sistemy cheloveka CD (Cluster differentiation) sistema. M: RGMU. 2003;322.

7. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Exel. K: Morion. 2000;320.

8. Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medicjnoi dopomogi za special'nistju «Pul'monologija»: Nakaz MOZ Ukraïni N 128 vid 19.03.2007. K. 2007;146.

9. Rebrova O Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnih programm STATISTICA. M: MediaSfera. 2002;312.

10. Feshhenko JuI, Dzijublik A Ja, Muhin AA. Nego-spital'naja pnevmonija u vzroslyh (jetiologyja, patogenez,

klassifikacija, diagnostika, antibakterial'naja terapija) (proekt rekomendacij). *Ukr химиотерапевт журнал*. 2003;1:5–8.

11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600–7.

12. Dimopoulos G, Matthaiou, DK Karageorgopoulos DE. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841–54.

13. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28:68–73.

14. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Diseases*. 2009;48:377–85.

15. Mira J-P, Max A, Burgel P-R. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Critical Care*. 2008;12:1–7.

16. Patrick GP, Wolfe R, Whitby M. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Diseases*. 2008;47(3):375–84.

