

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМИ ВНЕ ГОСПИТАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

*Панов В.Г., Дедюшко А.Г.*

*Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

**Актуальность.** Летальность у госпитализированных пациентов с тяжелыми формами вне госпитальных пневмоний (ВГП) в настоящее время остаётся очень высокой и колеблется от 14 до 40% и более и возрастает среди больных старше 60 лет, а также у пациентов с вирусными поражениями. Особое место занимают наиболее тяжелые ВГП, отличающиеся выраженной дыхательной недостаточностью, признаками тяжелого сепсиса или септического шока, ОРДСВ, признаками подавления иммунной реактивности организма пневмониягенными патогенами, не чувствительными к действию применяемых антибиотиков (основных и резервных) с резистентностью на стандартное лечение. Такие пневмонии характеризуются плохим прогнозом. Летальность их при стандартном лечении, даже при ступенчатой смене антибиотиков основных и резерва, приближается к абсолютной. Больным такими пневмониями, при угрозе летальности для сохранения им жизни, необходимо проведения нестандартной терапии. Такой могла бы стать иммуноглобулинотерапия - лечение антителами против виновных патогенов (иммуноглобулинами), как терапия отчаяния (или - *ex juvantibus*). Но до настоящего времени применение иммуноглобулинотерапии больным тяжёлыми ВГП препаратами лечебных иммуноглобулинов не допускается как российскими, так и отечественными стандартами (протоколами) [1,2], даже при наличии и прогрессировании факторов неминуемой прогнозной летальности больного.

**Цель.** Изучить возможность предотвращения смерти у больных наиболее тяжёлыми формами вне госпитальных пневмоний с различной этиологией, не уступающих лечению по стандарту, в том числе и при ступенчатой форме лечения с использованием антибиотиков основных и резерва, и при констатации у пациента прогнозных клинических предикторов неминуемого летального исхода.

**Материалы и методы.** Изучено 29 историй болезни больных наиболее тяжёлыми внегоспитальными пневмониями с резистентностью на стандартное лечение в возрасте от 20 до 80 лет, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии 432 ГКВМЦ\* в период с 2014 по 2019 год. Оценка тяжести пневмонии проводилась с использованием критериев IDSA/ATS. Пневмониягенные патогены и их чувствительность к применяемым для лечения

антибиотиков определялась в лаборатории центра по общепринятым методикам. Наличие резистентности к стандартному лечению, при ступенчатом применении основных и резервных антибиотиков, устанавливалась на основании выявления критериев прогнозной неминуемой летальности (представлены в результатах). При констатации резистентности и прогнозной летальности к комплексу продолжающейся стандартной терапии (протокол) включали не рекомендуемую этими стандартами (протоколами) иммуноглобулинотерапию (терапия отчаяния или *ex juvantibus*). Пациентам для лечения тяжёлой *Stafilococcus aureus* пневмонии назначали антистафилококковый иммуноглобулин внутримышечно 5 МЕ на 1 кг веса 1 раз в сутки, курс – 5 суток. Пациентам для лечения тяжёлой пневмонии *Streptococcus pneumoniae* назначали Биовен - моно внутривенно 6 мл на 1 кг веса, 1 раз в сутки, курс – 5 суток. Пациентам для лечения тяжёлой пневмонии *Pseudomonas aeruginosa* назначали Октагам внутривенно 25 гр 1 раз в сутки, курс – 5 суток. Пациентам для лечения тяжёлой пневмонии *Klebsiella pneumoniae* назначали иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного применения в дозе 0,5 мл на 1 кг веса за 5 суток. При отсутствии выраженной положительной динамики в клинике болезни после курса этой иммуноглобулинотерапии, назначали ещё один такой же курс лечения иммуноглобулинами. Все указанные иммуноглобулины в составе имеют широкий спектр антител против перечисленных патогенов. Период жизни и работоспособности введённого парентерально иммуноглобулина против соответствующего патогена составляет около 35-45 суток. Наибольшая патогеноцидная способность иммуноглобулина продолжается 18-24 сутки (в среднем около 21 суток) [5].

Статистическая обработка материала осуществлялась вычислением средних значений, средних квадратических отклонений, проводилось определение критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили по ранговому методу Спирмена. Отдалённая эффективность иммуноглобулинотерапии изучалась методом опроса пациентов по телефону и при индивидуальной беседе о повторной заболеваемости пневмонией в течение года.

**Результаты.** Все 29 изучаемые истории болезни пациентов были разделены на 2 группы: 1-я группа – умершие (6 пациентов); 2-я группа – выжившие (23 пациента). У больных 1-й группы нами выделены показатели резистентности к проводимому лечению по стандарту и показатели прогнозной летальности.

Критерии резистентности и неизбежной прогнозной летальности, выделенные нами при изучении клинических показателей умерших от тяжёлых ВГП больных:

Клинические: 1. Прогрессирование угнетения сознания по шкале ком Глазго 6 баллов и ниже. 2. Прогрессирование тяжёлой дыхательной недостаточности: необходимость ИВЛ,  $PaO_2/FiO_2 \leq 250$  мм.рт.ст. (определялась аппаратом ИВЛ Engstrom в режиме Belevel в отделении интенсивной терапии и реанимации 432 ГВКМЦ), прогрессирование уменьшения насыщения крови кислородом на ИВЛ менее 90%, прогрессирование на ИВЛ гипоксемии:  $SaO_2$

менее 90%, PO<sub>2</sub> менее 60 мм. рт. ст. 3. Нарастание показателей синдрома системного воспалительного ответа. 4. Нарастание показателей полиорганной недостаточности (уремия - остаточный азот мочевины более 20 мг/дл). 5. Возврат ацидоза при уменьшении интенсивности ацидозкорректирующих мероприятий. 6. Потребность выше предельных доз вазопрессоров для стабилизации показателя септического шока (критического уровня гипотензии). 7. Массивная инфузионная терапия для недопущения критической гипотензии.

Иммунологические, критерии разработанные нами ранее (Дедюшко А.Г., Панов В.Г., 2020): а) достоверно сниженная микробоцидная функция фагоцитов; б) супрессированная антителообразовательная способность иммунцитов (наличие достоверной тяжёлой гипоиммуноглобулинемии «G» и «A») и Т-лимфоцитов цитотоксических, способных специфически уничтожить этиологические патогены.

При обнаружении этих показателей пациентам 2-й группы на фоне продолжающейся стандартной терапии (протокол) включали не рекомендуемую этими стандартами (протоколами) иммунотерапию (терапия отчаяния, или - *ex juvantibus*).

В результате применения иммунотерапии у пациентов 2-й группы летальных исходов не было. Этиология (наши/литературные показатели): *Stafilococcus aureus* 10 случаев - 34,48/34,6%; *Streptococcus pneumoniae* 7 случаев - 24,13 /42,3%; *Klebsiella pneumoniae* 4 случая - 10,34/38,4%; *Pseudomonas aeruginosa* 2 случая - 6,9/нет данных. Летальных исходов за изученный период из этих 29 больных с резистентностью к стандартному лечению было 6 случаев (20,6%). Все умершие были старше 60 лет. От пневмонии *Stafilococcus aureus* 3 летальных исхода; от пневмонии *Streptococcus pneumoniae* 2 летальных исхода; от пневмонии *Pseudomonas aeruginosa* 1 случай.

Отличие по исходам заключалось в том, что при выявлении предикторов неминуемой прогнозной летальности у пациентов 2-й группы, им назначали не рекомендованную стандартом (протоколом) лечения иммуноглобулинотерапию. Пациентам 1-й группы эта терапия не применялась по причине отсутствия препарата в учреждении и невозможности его приобрести. Коэффициент корреляции ранговым методом Спирмена по признаку иммуноглобулинотерапия/отсутствие летальности прямой и сильный ( $r+\geq 0,94$ ), по признаку отсутствие иммуноглобулинотерапии /летальность прямой и сильный ( $r+\geq 0,92$ ). Отдалённые результаты у выживших пациентов с тяжёлой ВГП, резистентностью к стандартной терапии после проведенной иммуноглобулинотерапии благоприятные у 100%.

**Выводы.** 1) При изучении историй болезни умерших больных наиболее тяжёлыми ВГП нами выделены клинические и иммунологические критерии резистентности к стандартному лечению и критерии неминуемой прогнозной летальности.

2) При выявлении критериев резистентности и неминуемой прогнозной летальности для предотвращения летальности к комплексу проводимого стандартного лечения выжившим больным дополнительно назначалась

соответствующая этиологии болезни иммуноглобулинотерапия. Своевременно назначенная адекватно дозированная иммуноглобулинотерапия предотвращала смерть у 100% тяжёлых больных ВГП, резистентных к стандартному лечению и с критериями неминуемой прогнозной летальностью. В группе аналогичных больных, не получивших иммуноглобулинотерапию, отмечена 100% летальность.

3) Возможности предотвращения летальности у пациентов с тяжёлыми ВГП с резистентностью к стандартному лечению заключаются: 1) в своевременном выявлении клинических и иммунологических признаков неизбежной летальности; 2) в незамедлительном (после выявления клинических и иммунологических признаков неизбежной летальности) назначении и проведении адекватной иммуноглобулинотерапии антителами (иммуноглобулинами) против виновных пневмониегенных патогенов.

4) Иммуноглобулинотерапия больным тяжёлыми ВГП с резистентностью на стандартное лечение способна предотвратить смертельный исход. Корреляция по признакам иммуноглобулинотерапия-выживаемость прямая и очень сильная. Отдалённые результаты у выживших пациентов с тяжёлой ВГП, резистентностью к стандартной терапии после проведенной иммуноглобулинотерапии благоприятные у 100% пациентов.

#### **Литература**

1. Внебольничная пневмония: Клинические рекомендации. Российское респираторное общество, 2018. — 88 с.

2. Внебольничные пневмонии: Клинический протокол диагностики и лечения пневмоний. Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 5.07.2012 №768. С. 13-16 (лечение пневмоний тяжёлого течения).

3. Вёрткин А.Л., Оралбекова Ж.М., Скотников - А.С.- Анализ летальных исходов при внебольничных пневмониях. МЖ «Лечащий врач» – 2013 – 10 – с. 23.

4. Дедюшко А.Г., Панов В.Г. Современные клинико-иммунологические критерии включения иммунотерапии в лечебный комплекс тяжёлых вне госпитальных пневмоний. // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы военной медицины: материалы научно-практической конференции с международным участием»/ под ред. В.Я.Хрыщановича, В.Г.Богдана — Минск: БГМУ, 2020.- С. 264 (92 с.).

5. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия: монография / Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. – Изд. 2-е, дополненное и переработанное. – К., 2013. – 352 с.