

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПІД ЧАС НЕТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Роботу виконано в межах науково-дослідної роботи «Негоспітальна пневмонія у хворих із супутнім цукровим діабетом та/або хронічною серцевою недостатністю: клініка, антибактеріальна терапія, прогноз», державний реєстраційний номер 0112U000981.

Вступ. Існує велика кількість шкал оцінки тяжкості і прогнозу течії пневмонії, однак в реальній клінічній практиці наявна вірогідність необ'єктивної оцінки тяжкості стану пацієнта у зв'язку з недооцінкою ролі біомаркерів запалення впродовж течії захворювання під час використання стандартних критеріїв таких шкал як: Fine, APACHE II і CURB-65 та ін. Тому велику увагу привертає дослідження біологічних маркерів інфекційного процесу – відносно новому напрямленню в діагностиці пневмонії, а також оцінці ризику настання несприятливого клінічного кінця і ефективності призначеного лікування. Враховуючи те, що НП супроводжується системною відповіддю організму на запалення в легеневій тканині, існує думка, що цей підхід дозволить подолати природні обмеження систем оцінки ризику. В теперішній час до сучасних біомаркерів запалення відносяться С-реактивний білок (СРБ), ряд прозапальних та протизапальних цитокінів (IL--1 β , IL--8, ФНП-- α , IL--10) [2]. Проте до теперішнього часу є лише фрагментарні дослідження патогенетичної ролі системи цитокінів під час пневмонії [3,5].

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки прозапальних (IL--1 β , IL--8, ФНП-- α), протизапальних (IL--10) цитокінів та маркерів запалення (СРП) у хворих на негоспітальну пневмонію (НП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та їх вплив на течію НП.

Об'єкт і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було обстежено 131 пацієнт у віці від 51 до 82 років. До основної групи (хворі на НП та супутній ЦД 2 типу) увійшло 82 пацієнта, хворих на НП, до контрольної групи (хворі на НП без ЦД 2 типу) увійшло 49 пацієнтів. Усіх хворих було обстежено згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на НП МОЗ України № 128 від 19. 03. 2007р. Рівні прозапальних (IL--1 β ,

IL--8, ФНП-- α), протизапальних (IL--10) цитокінів та маркерів запалення (СРП) в сироватці хворих на НП у поєднанні з/без ЦД 2 типу визначалися на початку захворювання і через 72 години потому.

Результати дослідження та їх обговорення
Згідно із даними літератури, вихідне підвищення концентрацій IL--8 і персистування через 72 години від початку лікування корелює з клінічними невдачами під час використання антибактеріальних препаратів [12]. У нашому дослідженні рівні концентрації IL--8 в сироватці крові пацієнтів були вищими за такі у здорових пацієнтів як у день госпіталізації, так і через 48-72 години від початку лікування в обох групах, що досліджували, $p > 0,05$ (табл.). Між основною та контрольною групою пацієнтів в нашому дослідженні статистично важлива різниця ($p < 0,05$) існувала в день госпіталізації щодо показників IL--10 та ФНП-- α .

Оскільки середній вік хворих у нашому дослідженні в обох групах становив: $67,3 \pm 1,1$ рік в основній, та $64,6 \pm 1,4$ років в контрольній відповідно, можна припустити, що така низька динаміка показників біомаркерів пов'язана з інволютивними змінами системи імунітету з віком у хворих, що були включені до дослідження [5]. До того ж відсутність значної різниці в показниках груп хворих, що порівнювали, можна пояснити знахідками в дослідженні GenIMS Study: сироваткові концентрації біомаркерів запалення є схожими серед хворих на ЦД та хворих

Таблиця

Показники цитокінів і С--реактивного протеїну при нетяжкій НП (M+m), $p > 0,05$

Показники	День «0»		Через 72 години	
	Контрольна група	Хворі на ЦД 2тип	Контрольна група	Хворі на ЦД 2тип
IL-1 β , пг/мл	2,07 $\pm$ 0,88	2,12 $\pm$ 0,28	1,82 $\pm$ 0,55	2,18 $\pm$ 0,24
IL-8, пг/мл	33,82 $\pm$ 24,97	20,95 $\pm$ 3,88	13,88 $\pm$ 3,93	16,14 $\pm$ 1,29
IL-10, пг/мл	13,31 $\pm$ 5,47	7,04 $\pm$ 0,73	36,85 $\pm$ 14,05	14,32 $\pm$ 2,31
ФНП-- α , пг/мл	3,93 $\pm$ 2,12	1,08 $\pm$ 0,10	3,29 $\pm$ 2,19	1,12 $\pm$ 0,08
СРБ, пг/л	15,07 $\pm$ 2,76	18,32 $\pm$ 1,26	12,88 $\pm$ 2,61	14,29 $\pm$ 1,24

без ЦД при вимірюванні впродовж першого тижня лікування [8].

Під час кореляційного аналізу виявлено наступні зв'язки рівнів біомаркерів у хворих на НП із супутнім ЦД 2 типу на початку лікування. Рівні ФНП-- α та IL-1 β в сироватці постійно підвищені **під час** тяжкої **пневмонії**, і ступень їх підвищення відображає тяжкість захворювання та його прогноз [10]. Прямий середній кореляційний зв'язок (0,32) ми віднайшли поміж концентраціями IL--1 β у день госпіталізації та тривалістю перебування хворого в стаціонарі, що є відображенням тяжкості течії НП. Прямі середні кореляційні зв'язки було віднайдено між концентраціями IL--1 β та підвищенням температури тіла хворих вище за 38°C (0,34), а також поміж концентраціями IL--1 β та явищами ознобу у хворих на НП із супутнім ЦД 2 типу (0,35). Цікавим є той факт, що більш різко виражена прозапальна відповідь є віддзеркаленням епізодів лихоманки в анамнезі [7]. Знайдений у нашому дослідженні зворотній середній кореляційний зв'язок між показником СРБ та підвищенням температури тіла хворих вище за 38°C (-0,33), а також прямий середній зв'язок між концентрацією IL--8 (за рівнями якого можна уявляти вираженість процесу запалення в цілому [4]) та підвищенням температури тіла хворих вище за 38°C (0,33) свідчать про виражену прозапальну відповідь під час НП у хворих на ЦД 2 типу і схильність до розвитку несприятливих наслідків захворювання. Підвищення показника ЧДД, наявність кашлю і змін аускультативної картини під час НП вказує на значиме ураження легень і підвищення тяжкості течії НП. У нашому дослідженні прямий середній зв'язок було віднайдено між показником IL--1 β в день госпіталізації та: ЧДД >30 за хв. під час госпіталізації (0,53), наявністю виділення мокротиння під час госпіталізації (0,39). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) є широко розповсюдженим та доступним реагентом гострої фази та є простим для використання маркером запалення [1]. У нашому дослідженні ми віднайшли позитивний (прямий) середній (0,39) кореляційний зв'язок між показником ШОЕ на 10 $\pm$ 2 добу

від початку лікування та рівнем інтерлейкіну IL--1 β в день госпіталізації в сироватці крові хворих – що може бути обумовлено більш тривалим строком лікування НП у хворих на ЦД 2 типу. Плевральний випіт під час НП створює схильність до несприятливого прогнозу НП [6]. Результати деяких досліджень [11] дозволяють вважати ЦД незалежним фактором, що сприяє розвитку плеврального випоту у пацієнтів. Позитивний середній (0,35) кореляційний зв'язок у нашому дослідженні між концентраціями СРБ та наявністю плеврального випоту у хворих на НП із супутнім ЦД 2 типу підтверджує підвищення вірогідного ризику неблагочинних наслідків НП у хворих на ЦД 2 типу. Гіперглікемія призводить до підвищення концентрації IL--10 у сироватці хворих [9]. Цей факт підтвердив і віднайдений у нашому дослідженні середній прямий кореляційний зв'язок (0,69) між концентрацією IL--10 та гіперглікемією >13,9 ммоль/л. Оскільки разом з ФНП-- α та СРП концентрації IL--8 відображають напруженість стану клітин запалення [4], не викликає подиву знайдений нами прямий середній кореляційний зв'язок між показником IL--8 та температурою тіла вище 38°C через 48-72 години від початку лікування НП (0,34). Значимих кореляційних зв'язків між концентраціями цитокінів та клінічними кінцями НП у хворих на ЦД 2 типу як у день госпіталізації, так і через 48--72 години від початку госпіталізації виявлено не було.

Висновки. Під час розвитку негоспітальної пневмонії у пацієнтів із ЦД 2 типу відмічається підвищення концентрації IL--10, IL--8 і СРБ в сироватці крові. У хворих на НП рівні маркерів запалення корелюють із ступенем тяжкості і тривалістю лікування НП, виразністю запальної відповіді, ступенем ураження легеневої тканини під час пневмонії та наявністю короткострокових несприятливих наслідків (плевральний випіт).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження полягатимуть у визначенні ступенів підвищення біомаркерів запалення у хворих на НП з ціллю можливого прогнозування результату лікування захворювання.

Література

1. Березин А. Е. Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническое значение, ожидания и перспективы (обзор литературы) / Березин А. Е. // Укр. Мед. Часопис. – V/VI 2010. – №3(77). – С. 81-87.
2. Колосов В. П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов) / В. П. Колосов, Е. Ю. Кочегарова, С. В. Нарышкина // Благовещенск, Россия – 2012 – С. 1-124.
3. Кудряшева И. А. Клинико-диагностическое значение исследования белков острой фазы воспаления при внебольничной пневмонии у пожилых пациентов / И. А. Кудряшева, О. С. Полунина // Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека» // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии. – 2008. – №3/1(28). – С. 221-222.
4. Панасюкова О. Р. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (Огляд літератури) / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан // Укр. хіміотер. журнал. – 2009. – №3. – С. 15–20.
5. Шелепова Т. Н. Клинико-диагностическое значение исследований провоспалительных цитокинов и железосодержащих белков при внебольничной пневмонии у лиц пожилого возраста : автореферат дисертації на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14. 00. 05 «Внутрішні хвороби» / Т. Н. Шелепова. – Москва, 2009. – 30 с.
6. Aliberti S. Incidence, Etiology, Timing, and Risk Factors With Community-Acquired Pneumonia for Clinical Failure in Hospitalized Patients / Stefano Aliberti, Asad Amir, Paula Peyrani, Mehdi Mirsaied [et al.] // Chest. – 2008. – № 134. – P. 955-962.

7. Guertler C. Inflammatory response predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia / Carla Guertler, Benny Wirz, Mirjam Christ-Crain [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2010. – № 4. – P. 1–25.
8. Kellum J. A. Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Pneumonia and Sepsis / John A. Kellum, Lan Kong, Mitchell P. Fink [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – № 15. – P. 1655–1663.
9. Martinez R. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia / R. Martinez, R. Menendez, S. Reyes [et al.] // *European Respiratory Journal*. – July 2010. – № 4. – P. 100–122.
10. Meester I. Cytokines: monitors of disease severity for the clinic / I. Meester & J. Solis-Soto // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2009. – № 3(2). – P. 143–155.
11. Меніндез Р. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia / R. Меніндез, R. Мартінез, S. Рейес [et al.] // *Thorax*. – 2009. – № 64. – P. 587–591.
12. Reade M. C. Differences in immune response may explain lower survival among older men with pneumonia / M. C. Reade, S. Yende, G. D'Angelo [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1655–1662.

УДК 616. 24 – 002 – 06: 616. 379 – 008. 64] – 07 -085

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПІД ЧАС НЕТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Махаринська О. С., Дорошенко О. В.

Резюме. У статті розглянуті проблеми використання визначення концентрацій біомаркерів під час негоспітальної пневмонії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Для досягнення поставленої мети був обстежений 131 пацієнт у віці від 51 до 82 років. В основну групу (хворі НП із супутнім ЦД 2 типу) увійшло 82 пацієнта, в контрольну групу (хворі НП без ЦД 2 типу) увійшло 49 пацієнтів. Проаналізовано динаміку біомаркерів під час захворювання. Під час розвитку пневмонії у пацієнтів з ЦД 2 типу відзначається підвищення концентрації IL – 10, IL – 8 і СРБ в сироватці крові. У хворих на НП рівні маркерів запалення корелюють зі ступенем тяжкості та тривалістю лікування НП, виразністю запальної відповіді, ступенем ураження легеневої тканини під час пневмонії і наявністю короткострокових несприятливих наслідків (плевральний випіт).

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, цукровий діабет 2 типу, біомаркер, інтерлейкіни.

УДК 616. 24 – 002 – 06: 616. 379 – 008. 64] – 07 -085

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Махаринская Е. С., Дорошенко О. В.

Резюме. В статье рассмотрены проблемы использования определения концентраций биомаркеров при внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Для достижения поставленной цели было обследовано 131 пациент в возрасте от 51 до 82 лет. В основную группу (больные ВП с сопутствующим СД 2 типа) вошло 82 пациента, в контрольную группу (больные ВП без СД 2 типа) вошло 49 пациентов. Проанализирована динамика биомаркеров во время заболевания. При развитии внебольничной пневмонии у пациентов с СД 2 типа отмечается повышение концентрации IL – 10, IL – 8 и СРБ в сыворотке крови. У больных ВП уровни маркеров воспаления коррелируют со степенью тяжести и продолжительностью лечения ВП, выразительностью воспалительного ответа, степенью поражения легочной ткани при пневмонии и наличием краткосрочных неблагоприятных последствий (плевральный выпот).

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сахарный диабет 2 типа, биомаркер, интерлейкины.

UDC 616. 24 – 002 – 06: 616. 379 – 008. 64] – 07 -085

Analysis of Dynamic of Inflammatory Marker's Levels in Patient with Community-Acquired Pneumonia and Diabetes Mellitus 2 Type

Makharynska O. S., Doroshenko O. V.

Summary. Given that CAP is accompanied by a systemic response of the organism to inflammation in the lung tissue, it is believed that this approach will overcome the natural limitations of risk assessment systems based on anthropometric, anamnestic, clinical and laboratory data, and explore the possibilities of using indicators of inflammation biomarkers for predicting flow disease is a promising research direction. The aim of our study was to investigate the dynamics of pro-inflammatory (IL – 1 β , IL – 8, TNF – α), anti-inflammatory (IL – 10) cytokines and markers of inflammation (CRP) in patients with community acquired pneumonia (CAP) in combination with diabetes mellitus (DM) type 2 and their impact on the disease course.

Materials and methods. To achieve this goal 131 patients were examined aged from 51 to 82. Levels of pro-inflammatory (IL – 1 β , IL – 8, TNF – α), anti-inflammatory (IL – 10) cytokines and markers of inflammation (CRP) in the serum of patients with CAP in combination with / without type 2 diabetes were determined at the onset and 72 hours.

During the correlation, revealed the following relationships biomarker levels in patients with CAP with concomitant type 2 diabetes at baseline. Levels of TNF – α and IL – 1β in serum increased continuously during severe pneumonia, and the degree of increase reflects the severity of the disease and its prognosis. Systemic inflammatory response in the group with an average weight of CAP less pronounced and tends to normalize in a morning time, whereas in the group with severe systemic inflammation downstream CAP significantly expressed and accompanied by an increase in serum concentrations of proinflammatory cytokines. This degree of increase in primary inflammatory mediators is geared to clinical variant of the disease [6]. Direct average correlation (0.32), we have found between the concentrations of IL – 1β day of hospitalization and length of stay in hospital, which is a reflection of the severity of NP. Direct average correlations were found between concentrations between IL – 1β and fever patients above 38 ° C (0.34), and between the concentrations of IL – 1β and symptoms of fever in patients with CAP and concomitant type 2 type (0.35). Interesting is the fact that a more pronounced proinflammatory response is a reflection of fever episodes in history.

Conclusions: During the development of CAP in patients with type 2 diabetes were observed increased concentrations of IL – 10, IL – 8 and CRP in serum. In patients with CAP levels of inflammatory markers correlate with the severity and duration of treatment of CAP, inflammatory responses, the degree of destruction of lung tissue during pneumonia and the presence of short-term adverse effects (pleural effusion).

Key words: community-acquired pneumonia, diabetes mellitus 2 type, biomarker, IL.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 15. 04. 2013 р.