

УДК 616.24-002:612-018

Е.Ю.Кочегарова, В.П.Колосов

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
Благовещенск*

РЕЗЮМЕ

Исследовано содержание биохимических маркеров воспаления: прокальцитонина, С-реактивного белка, интерлейкинов -6, -2, фактора некроза опухоли- α у больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести. На основании показателей биохимических маркеров и прогностических шкал Fine, APACHE II, CURB-65 разработан алгоритм прогнозирования осложненного течения пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, цитокины, прокальцитонин, прогнозирование.

SUMMARY

E.Yu.Kochegarova, V.P.Kolosov

PROGNOSTICATION OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CLINICAL COURSE

The concentration of biochemical markers of inflammation procalcitonin, C-reactive protein, interleukins -6, -2, tumor necrosis factor- α in patients with community-acquired pneumonia of a different degree of severity was studied. On the basis of biochemical markers and prognostic scales Fine, APACHE II, CURB-65, the algorithm of a pneumonia complicated clinical course has been developed.

Key words: community-acquired pneumonia, cytokines, procalcitonin, prognostication.

Проблема пневмонии сохраняется во всем мире из-за большой распространенности заболевания и отсутствия тенденции к улучшению исходов лечения, несмотря на применение новейших антибактериальных препаратов. Это ведет к тому, что летальность при внебольничной пневмонии (ВП) не снижается, а число больных с затяжным, малосимптомным течением, а также с тяжелыми осложнениями болезни неуклонно растет [1]. Высокая заболеваемость, часто осложненное течение определяют актуальность изучения клинических и диагностических аспектов ВП.

В связи с этим, в настоящее время ведется поиск современных показателей, которые должны четко отражать степень тяжести заболевания и развитие осложнений ВП. В настоящее время к новым лабораторным методам диагностики относят комбинацию биохимических маркеров, позволяющих судить об активности инфекционного процесса. В соответствии с общебиологическими закономерностями, биомаркеры воспаления в ряде случаев опережают морфологические изменения в тканях, и поэтому могут рассматриваться как ранние предикторы развития заболевания и надежные критерии разрешения патологического процесса. По мнению зарубежных авторов, острая воспалительная реакция инициируется вслед-

ствие активации тканевых макрофагов и секреции провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов (IL) -6, -1 [3]. Доказано, что TNF- α – цитокин, продуцируемый моноцитами/макрофагами, запускает иммунный ответ, опосредуя преимущественно клеточные реакции. Повышенная продукция TNF- α может быть причиной развития осложнений воспалительных процессов и септического шока [2]. IL-6 является поздним провоспалительным цитокином, оказывающим супрессирующее действие на продукцию TNF- α и усиливающим синтез иммуноглобулинов и медиаторов острой фазы. Некоторые авторы утверждают, что повышение уровня IL-6 в крови у больных ВП является диагностическим маркером развития инфекционных осложнений, чувствительность которого составляет около 87-100% [7]. Среди малоизученных маркеров воспаления привлекает внимание исследование прокальцитонина (ПКТ). В некоторых работах было обнаружено повышение уровня ПКТ в сыворотке и плазме крови при бактериальных инфекциях у взрослых [8]. В большинстве публикаций доказана роль ПКТ как маркера наличия, течения и тяжести сепсиса. Однако диагностическая и прогностическая роль каждого из этих маркеров и их комплексная оценка при внебольничной пневмонии до сих пор изучены недостаточно [4, 5]. В научной литературе практически отсутствуют сведения, характеризующие прогностическое значение содержания ПКТ в сыворотке крови при ВП и соотношения данного показателя с уровнем провоспалительных цитокинов, что определяет необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Материалы и методы исследования

В условиях специализированного пульмонологического отделения городской клинической больницы г. Благовещенска и пульмонологического отделения клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН обследовано 70 больных (основная группа) с ВП различной степени тяжести. Средний возраст больных составил $45,8 \pm 9,2$ лет. Группу сравнения составили 20 пациентов без патологии органов дыхания, соответствующие основной группе по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Диагноз ВП базировался на клинических и инструментальных критериях, рекомендованных «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких» (1998) в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992) и «Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике» [6]. Тяжесть воспалительного процесса у больных оценивалась в соответ-

ствии с методическими рекомендациями ЦВМУ МО СССР (1983) и ГВМУ МО РФ (2005, 2006).

В зависимости от степени тяжести заболевания все больные были разделены на группы: 1 группа – 10 больных с ВП легкой степени; 2 группа – 30 пациентов с ВП средней степени тяжести; 3 группа – 30 больных с тяжелой степенью ВП. В дальнейшем изложении материала все данные анализировались с позиции распределения больных ВП на указанные группы.

В ходе выполнения работы наряду с общепринятыми клиническими, лабораторными, бактериологическими и инструментальными методами исследования проводилось определение концентрации ПКТ в сыворотке крови иммунохроматографическим методом с использованием тест-систем (BRAHMS Diagnostica, Германия). Содержание цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) крови определяли иммуноферментным методом, с использованием наборов компании Bender MedSystems и СРБ-ИФА-БЕСТ, соответственно. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере Intel Pentium-IV, в среде Windows XP с помощью программ Microsoft Word, Microsoft Excel. Количественная оценка показателей осуществлялась с использованием вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Выполнен анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей у больных ВП различной степени тяжести. Установлено, что заболевание чаще развивается у мужчин зрелого возраста. Основным фактором риска являются переохлаждение и ОРВИ. В каждом втором случае имелась сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких), которая чаще выявлялась при средней и тяжелой степени пневмонии.

При легкой степени ВП преобладало одностороннее поражение одного сегмента правого легкого. Двусторонняя локализация с поражением двух и более сегментов отмечалась у каждого пятого больного с тяжелой степенью ВП. У пациентов со средней степенью тяжести ВП чаще наблюдалась выраженная одышка при физической нагрузке, для больных с тяжелой степенью ВП была характерна выраженная одышка в покое. При аускультации у пациентов с тяжелой степенью ВП выслушивались влажные хрипы, у больных с присоединением осложнений – крепитация. Выраженность нарушения функции внешнего дыхания была пропорциональна степени тяжести пневмонии. Осложненное течение ВП, в большинстве случаев, диагностировано при тяжелой степени заболевания. С увеличением тяжести пневмонии нарастали лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения и СОЭ. При развитии осложнений у больных с ВП отмечались гипопроteinемия, увеличение содержания билирубина и мочевины в сыворотке крови.

Забор материала для изучения уровня СРБ, цитокинов, ПКТ проводился в первые сутки с момен-

та поступления больных в стационар. Для оценки степени тяжести пневмонии, прогнозирования развития осложнений и летального исхода, мы изучили уровень маркеров воспаления в сыворотке крови у больных с ВП различной степени тяжести (основная группа) и сопоставили с таковым у практически здоровых пациентов (группа сравнения).

В группе сравнения уровень СРБ в сыворотке крови составил $19,1 \pm 2,8$ мг/л. У больных с ВП уровень СРБ возрастал с увеличением тяжести заболевания, и наиболее высокое содержание СРБ выявлено при тяжелой степени ВП (табл. 1).

Установлено, что у больных с развившимися осложнениями пневмонии уровень СРБ был значительно (в 1,5 раза) выше по сравнению с пациентами, у которых осложнения не были выявлены (табл. 2). Наиболее высокий уровень СРБ, статистически достоверно отличающийся даже от показателей в группе больных с тяжелой ВП, отмечен при летальном исходе заболевания (табл. 3).

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов (табл. 1) в сыворотке крови больных ВП в целом было отмечено закономерное увеличение их содержания пропорционально тяжести пневмонии. Однако, уровень IL-2 в 1 группе оказался статистически достоверно выше по сравнению с показателями во 2 группе. Этот факт, возможно, обусловлен адаптивной реакцией организма при начальных стадиях развития воспалительного процесса в организме больных ВП. Вместе с тем, наиболее высокий уровень IL-2 по сравнению с пациентами 1 и 2 групп отмечен в сыворотке крови у больных 3 группы (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, уровень IL-6, как одного из наиболее информативных маркеров воспаления, у больных 1 группы был в 2 раза выше относительно группы сравнения. В свою очередь, у больных 2 группы отмечалось значительное увеличение IL-6 в сыворотке крови относительно больных 1 группы, а при тяжелой степени ВП содержание IL-6 было в 6 раз выше по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекало в среднетяжелой форме.

Что касается уровня TNF- α , то у больных с легким течением ВП он оказался в 3 раза выше, чем в группе сравнения, а во 2 и 3 группах содержание TNF- α возрастало соответственно тяжести заболевания (табл. 1).

При изучении уровня цитокинов у больных с развившимися осложнениями выявлено их увеличение в 2 раза по сравнению с больными, у которых осложнения не были диагностированы (табл. 2). Наиболее выраженные статистически значимые различия установлены в содержании TNF- α . В сыворотке крови больных с летальным исходом уровень провоспалительных цитокинов оказался наиболее высоким относительно пациентов, у которых отмечалась тяжелая степень ВП (табл. 3). Индивидуальные колебания уровней IL-6 в сыворотке крови больных с летальным исходом были в пределах $46,7 - 216,2$ пг/мл, а IL-2 и TNF- α в пределах $0,4 - 2,1$ пг/мл и $4,2 - 18,6$ пг/мл, соответственно.

Таблица 1

**Уровень маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией
и практически здоровых пациентов**

Показатели	Группа сравнения (n=20)	Группы больных ВП			p _{1, 2, 3}
		Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	
СРБ, мг/л	19,1±2,8	52,68±18,37 p<0,01	98,82±11,65 p<0,001	131,5±7,55 p<0,001	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
IL-2, пг/мл	0,3±0,02	1,34±0,30 p<0,01	1,25±0,19 p<0,01	1,93±0,15 p<0,001	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
IL-6, пг/мл	0,46±0,21	0,86±0,29 p>0,05	9,90±1,24 p<0,01	59,6±12,35 p<0,001	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
TNF-α, пг/мл	0,27±0,16	0,84±0,33 p<0,01	3,51±0,38 p<0,001	7,01±0,75 p<0,001	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ПКТ, пг/мл	0	0,05±0,01 p>0,05	1,91±0,16 p<0,01	4,47±0,18 p<0,001	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05

Примечание: здесь и далее p - уровень значимости различий с показателями группы сравнения; p₁ - уровень значимости различий показателей между группами 1 и 2; p₂ - уровень значимости различий показателей между группами 2 и 3; p₃ - уровень значимости различий показателей между группами 1 и 3.

Таблица 2

**Уровень маркеров воспаления у больных с осложненным и неосложненным
течением внебольничной пневмонии**

Группы	Показатели				
	СРБ, мг/л	IL-2, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF-α, пг/мл	ПКТ, пг/мл
Неосложненное течение ВП (n=29)	78,43±15,11*	0,88±0,22*	6,22±2,12***	2,29±0,36**	1,45±0,16**
Осложненное течение ВП (n=41)	119,22±16,48	1,63±0,29	62,88±9,1	4,74±0,48	2,36±0,20

Примечание: здесь и в следующей таблице * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – достоверность различия показателей между группами.

Таблица 3

**Уровень маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией
тяжелой степени и летальным исходом**

Группы	Показатели				
	СРБ, мг/л	IL-2, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF-α, пг/мл	ПКТ, пг/мл
С тяжелой степенью ВП (n=27)	118,85±8,13*	1,40±0,15	49,87±11,31**	6,41±0,63*	2,33±0,18*
С летальным исходом (n=3)	155,33±14,71	1,99±0,50	147,1±41,37	12,4±3,28	3,67±0,33

Уровень ПКТ оказался положительным в сыворотке крови только одного больного из 1 группы, средние значения ПКТ во 2 группе были лишь незначительно выше. Вместе с тем, из 30 больных с ВП средней степени тяжести у 14 пациентов концентрация ПКТ в сыворотке крови была менее 0,5 пг/мл, у 16 больных тест был положительным. Из них у 11

пациентов уровень ПКТ колебался в пределах 0,5 – 2,0 пг/мл, у 5 больных в пределах 2,0 – 10,0 пг/мл. У больных с тяжелой ВП содержание ПКТ в сыворотке крови было в 2 раза выше, чем у пациентов с ВП средней степени тяжести (табл. 1). Из 30 больных этой группы уровень ПКТ менее 0,5 пг/мл выявлен у 3 участников исследования; в пределах 0,5 – 2,0

пг/мл – у 10 пациентов; 2,0 – 10 пг/мл – у 13 человек; более 10 пг/мл – у 4 больных.

У 4 больных с уровнем ПКТ более 10 пг/мл развились осложнения в форме острой дыхательной недостаточности, у 3 пациентов на фоне экссудативного плеврита диагностирован сепсис, токсический гепатит, нефрит, анемия, полиорганная недостаточность. На фоне проводимой интенсивной терапии, у 1 больного наступило выздоровление, у 3 пациентов – летальный исход. Нами установлено, что в содержании ПКТ в сыворотке крови у больных с осложненным течением ВП статистически достоверно превышало уровень ПКТ у пациентов с неосложненным течением болезни (табл. 2). Возможно, полученные результаты исследования уровня этих маркеров у больных ВП могут иметь предикторное значение для прогнозирования развития осложнений. Кроме того, как мы считаем, более высокий уровень ПКТ в сыворотке крови больных с летальным исходом, по сравнению с таковым у пациентов с тяжелой ВП, у которых наступило выздоровление, может служить одним из предикторов прогнозирования летального исхода.

Для прогнозирования течения ВП и летального исхода все больные были разделены на классы по значениям шкал Fine, APACHE II, CURB-65. Больные в зависимости от количества баллов по шкале Fine были разделены на 1 – 5 классы, по шкале APACHE II на 1 – 6 классы, по шкале CURB-65 на 0 – 5 классы. Умершие больные были отнесены к 5 классу по шкале Fine, к 4 классу и выше по APACHE II, к 4 и 5 классам по CURB-65.

При изучении корреляционных связей между уровнем маркеров воспаления и количеством баллов по шкале Fine при легкой степени ВП была установлена тесная корреляционная взаимосвязь с уровнем TNF- α ($r=0,78$; $p<0,01$), у остальных маркеров корреляция с данной шкалой отсутствовала. У больных 2 группы корреляционная зависимость средней силы была выявлена между шкалой Fine с уровнем TNF- α ($r=0,49$; $p<0,01$) и IL-2 ($r=0,49$; $p<0,01$). При тяжелой ВП все маркеры коррелировали с данной шкалой, а корреляция наибольшей силы выявлена с уровнем TNF- α ($r=0,55$; $p<0,01$) и ПКТ ($r=0,51$; $p<0,01$).

При сопоставлении уровней биомаркеров со значениями шкалы APACHE II в 1 группе корреляционных связей не было выявлено, во 2-й группе зафиксирована корреляция средней силы между шкалой APACHE II и уровнем TNF- α ($r=0,48$; $p<0,01$) у остальных маркеров корреляция с данной шкалой отсутствовала. У больных 3 группы все маркеры коррелировали с данной шкалой, корреляция наибольшей силы выявлена с уровнем TNF- α ($r=0,51$; $p<0,05$) и ПКТ ($r=0,47$; $p<0,01$).

При изучении корреляционных связей между средним баллом шкалы CURB-65 и исследуемыми маркерами при легкой степени ВП были выявлены тесные корреляционные взаимоотношения с уровнем TNF- α ($r=0,86$; $p<0,01$), у остальных маркеров корреляция с данной шкалой отсутствовала. При ВП средней степени выявлена корреляция средней силы между шкалой CURB-65 и уровнем TNF- α ($r=0,59$; $p<0,001$), ПКТ ($r=0,57$; $p<0,01$). При тяжелой степени

ВП с данной шкалой коррелировали уровни ПКТ ($r=0,51$; $p<0,01$) и IL-6 ($r=0,41$; $p<0,05$).

Установленные корреляционные зависимости позволяют нам предположить, что наибольшую прогностическую значимость имели уровни TNF- α и ПКТ со статистической достоверностью.

С целью разработки прогнозирования развития осложнений у больных ВП по показателям биохимических маркеров воспаления нами выведено дискриминантное уравнение:

$$d = 3,611 \times \text{ПКТ} - 0,035 \times \text{СРБ} + 2,281 \times \text{IL-2} + 0,076 \times \text{IL-6} + 2,335 \times \text{TNF-}\alpha,$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 15,60. При достижении значения d большего или равного 15,60 можно прогнозировать развитие осложнений у больных с ВП, при d меньше, чем 15,60 прогнозируется неосложненное течение ВП с вероятностью правильного прогноза 90,1%. С помощью решения дискриминантного уравнения по показателям маркеров воспаления в периферической крови больных с ВП можно прогнозировать развитие осложнений с первых суток нахождения больного в стационаре. При ретроспективной оценке функции дискриминантного уравнения эффективность прогнозирования составила 97,6%.

С целью разработки прогнозирования развития осложнений у больных с ВП по показателям биохимических маркеров воспаления и прогностических шкал нами выведено дискриминантное уравнение:

$$d = 3,279 \times \text{ПКТ} - 0,038 \times \text{СРБ} + 2,394 \times \text{IL-2} + 0,08 \times \text{IL-6} + 2,544 \times \text{TNF-}\alpha - 0,901 \times \text{Шкала APACHE II} + 0,041 \times \text{Шкала Fine} + 4,404 \times \text{Шкала CURB},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 18,67. При достижении значения d большего или равного 18,67 можно прогнозировать развитие осложнений у больных с ВП, при d меньше, чем 18,67 прогнозируется неосложненное течение ВП с вероятностью правильного прогноза 90,4%. Следовательно, с помощью решения дискриминантного уравнения, по показателям маркеров воспаления в периферической крови и прогностических шкал, у больных с ВП можно прогнозировать развитие осложнений с первых суток нахождения больного в стационаре. Эффективность прогнозирования составила 98,4%.

Таким образом, в результате нашего исследования было установлено, что уровень СРБ, IL-2, IL-6, TNF- α и ПКТ в сыворотке крови больных с ВП увеличивается пропорционально степени тяжести заболевания. При осложненном течении ВП уровень этих маркеров увеличивается в 2 раза, а содержание IL-6 – в 10 раз по сравнению с больными, у которых отмечалось неосложненное течение болезни. При летальном исходе уровень маркеров воспаления в 2 раза выше по сравнению с их уровнем при тяжелом течении ВП и в 1,5 раза – при осложненном течении заболевания, что является предиктором развития осложнений и летального исхода ВП.

Оценка по системе баллов, установленные корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров воспаления и количеством баллов по шкалам Fine, APACHE II, CURB-65, предложенные дискримин-

нантные уравнения позволяют прогнозировать течение и развитие осложнений ВП. Применение показателей биомаркеров и провоспалительных цитокинов в совокупности со значениями указанных прогностических шкал улучшает способность прогнозировать летальность. Наиболее информативными среди изученных нами маркеров являются ПКТ и TNF-α.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Смоленск, 2007. 249 с.
2. Недоспасов С.А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль // Генетика. 2003. Т.39, №2. С.207–214.
3. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF-α и патология // Цитокины и воспаление. 2005. Т.4, №3. С.4–10.
4. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, №1. С.9–17.
5. Система цитокинов и болезни органов дыхания / под ред. чл.-корр. РАМН Б.И. Гельцера. Владивосток: Дальнаука, 2005. 256 с.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М: М.Вести. 2006. 76 с.
7. Mehr S., Doyle L. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000. Vol.19. P.147–151.
8. Turner D., Hammerman C., Rudensky B. The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants // *Acta Paediatrica*. 2006. Vol.95, №12. P.1571–1576.

Поступила 15.07.2010

Кочегарова Екатерина Юрьевна, аспирант,
675005, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Ekaterina Yu. Kochegarova
22 Kalinin Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru



УДК 616.24-002-036.22-036.1-08:616.921.5

О.Б.Вдовина

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ ГРИППА А(H1N1) 2009

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск

РЕЗЮМЕ

2009 год ознаменовался пандемией гриппа А(H1N1) «свиного», «мексиканского» гриппа. Этот грипп, вызванный новым штаммом вируса, появился в марте-апреле 2009 года и моментально распространился во многие страны мира. С октября 2009 г. в г. Благовещенске резко возросла заболеваемость внебольничной пневмонией. Вспышка заболеваемости была связана с пандемией гриппа А(H1swN1). Нами проведен ретроспективный анализ 32 историй болезни пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония». Были изучены особенности лечения внебольничных пневмоний.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вирус гриппа, эпидемия.

SUMMARY

O.B.Vdovina

PECULIARITIES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA TREATMENT IN INFLUENZA VIRUS A(H1N1) 2009 EPIDEMIC

2009 is known for pandemic flu A(H1N1) which is also called «swine» or «mexican» flu. This flu was caused by a new strain of virus and appeared in March-April of 2009. It immediately spread throughout the world. Since October of 2009 the rate of A(H1N1) morbidity has in-