

ПОРІВНЯННЯ ДИНАМІКИ БІОМАРКЕРІВ В СИРОВАТЦІ ХВОРИХ НА НЕТЯЖКУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТТЮ

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. В останні десятиріччя для диференційної діагностики і оптимізації лікування негоспітальної пневмонії (НП) робляться спроби визначати рівні біомаркерів, під якими розуміють будь-який вимірюваний біологічний параметр, який використовується для визначення фізіологічних або патологічних процесів [3]. В якості біомаркерів розглядаються цитокіни, гострофазові реагенти, молекули адгезії й інші сполуки.

Цитокіни – це велике сімейство фармакологічно активних білків з низькою молекулярною вагою. Ці медіатори виробляються клітинами різних типів для зміни власних функцій або ж функцій сусідніх клітин. Під цитокінами розуміють білки, концентрація яких зростає (або зменшується) не менше ніж на 25 % під час запальних процесів [7]. Роль окремих цитокінів у запальній відповіді на НП залишається предметом дискусій. Загалом, фактор некроза пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) розглядаються в якості значимих прозапальних білків, в той час як інтерлейкін-10 (ІЛ-10) є найважливішим з протизапальних цитокінів [2]. Захворювання на НП супроводжується швидким підвищенням концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) та С-реактивного білка (СРБ) [8]. Захворюваність на НП дорівнює 3–11 випадків на 1000 дорослих осіб за рік [7, 2, 6] і є найвищою серед пацієнтів похилого та старечого віку [2, 8, 6].

При хронічній серцевій недостатності (ХСН) цитокіни також залучені до розвитку і прогресування захворювання. Наявність ХСН підвищує ризик госпіталізації з приводу пневмонії. У великому популяційному дослідженні за методом «випадок – контроль» в Данії, до якого було залучено 67162 хворих госпіталізованих з приводу пневмонії, і вдесятеро більше пацієнтів групи контролю було встановлено, що відносний ризик (ВР) госпіталізації з приводу НП у хворих з наявною ХСН становив 1,81 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,76 – 1,86) в порівнянні з іншими особами [6].

Мета дослідження. Вивчення динаміки прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α), протизапальних

(ІЛ 10) цитокінів та маркерів запалення (СРБ) у хворих на НП у поєднанні з ХСН або без неї, та їх вплив на течію НП.

Об'єкт і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було обстежено 105 пацієнт у віці від 42 до 73 років. Хворих було розподілено на 3 групи порівняння в залежності від наявності або відсутності ХСН та НП: пацієнти з НП та супутньою ХСН увійшли до складу основної групи (1 група), хворі на НП без супутніх захворювань і модифікуючих факторів – до 2-ої групи, хворі на ХСН без НП – до 3-ої групи. Усі хворі були обстежені за зально-прийнятим планом: збір скарг, анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження; використовували лабораторні та інструментальні методи дослідження (згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на НП МОЗ України № 128 від 19. 03. 2007р.)

Рівні прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α), протизапальних (ІЛ-10) цитокінів та маркерів запалення (СРБ) у хворих визначалися на початку госпіталізації у терапевтичне відділення і через дві–три доби потім за допомогою твердофазного методу «сендвич» імуноферментного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення. На час госпіталізації хворих на НП в результаті активації цитокінового каскаду концентрація цитокінів у крові досягає пікових значень [5]. У нашому дослідженні жоден з вивчених показників на початку захворювання в основній групі (хворі з НП та ХСН) не відрізнявся від таких у пацієнтів з НП без ХСН (**табл. 1**). В цей же строк статистично значима різниця мала місце при вимірюванні концентрації СРБ (на користь хворих основної групи порівняно з пацієнтами з ХСН). Натомість різниця між вмістом ІЛ-10 у хворих з ХСН порівняно з пацієнтами основної групи не досягла статистичної значимості, хоча була на межі достовірності.

Через 48–72 год. від початку лікування зберігалася різниця в концентраціях СРБ між хворими основної групи і пацієнтами з ХСН (**табл. 2**). В цей строк з'явилася також різниця в концентраціях СРБ в крові між пацієнтами основної групи і хворими з НП без ХСН. Інших розбіжностей в концентраціях вивчених цитокінів через 2–3 доби від початку лікування між особами різних груп виявлено не було, за винятком тенденції до підвищеного рівня ФНП- α у хворих з НП та ХСН порівняно з пацієнтами з НП ($p < 0,1$).

Таблиця 1

Рівні прозапальних, протизапальних цитокінів та маркерів запалення до початку лікування

Показники	1 група (НП+ХСН) n=56	2 група (НП) n=27	3 група (ХСН) n=22	p_{1-2}	p_{1-3}
ІЛ-1 β , (М $\pm$ м)	2,28 $\pm$ 0,34	2,15 $\pm$ 0,20	2,51 $\pm$ 0,59		
ІЛ-10, (М $\pm$ м)	13,59 $\pm$ 1,49	14,96 $\pm$ 1,54	19,66 $\pm$ 3,89		=0,05
ФНП- α , (М $\pm$ м)	3,88 $\pm$ 0,66	7,19 $\pm$ 6,06	2,94 $\pm$ 0,57		
ІЛ-8, (М $\pm$ м)	33,01 $\pm$ 6,71	18,23 $\pm$ 4,50	31,30 $\pm$ 13,27		
СРБ, (М $\pm$ м)	14,66 $\pm$ 1,00	16,14 $\pm$ 1,08	11,11 $\pm$ 1,54		<0,05

Таблиця 2

Рівні прозапальних, протизапальних цитокінів та маркерів запалення через 48–72 години

Показники	1 група (НП+ХСН) n=56	2 група (НП) n=27	3 група (ХСН) n=22	p_{1-2}	p_{1-3}
ІЛ-1 β , (М $\pm$ м)	2,61 $\pm$ 0,42	2,02 $\pm$ 0,27	1,75 $\pm$ 0,41		
ІЛ-10, (М $\pm$ м)	32,88 $\pm$ 3,57	26,55 $\pm$ 1,63	38,81 $\pm$ 4,65		
ФНП- α , (М $\pm$ м)	5,31 $\pm$ 1,74	1,26 $\pm$ 0,11	2,25 $\pm$ 0,34	<0,1	
ІЛ-8, (М $\pm$ м)	18,94 $\pm$ 4,37	12,50 $\pm$ 2,06	13,55 $\pm$ 2,26		
СРБ, (М $\pm$ м)	12,02 $\pm$ 0,89	8,34 $\pm$ 0,79	8,67 $\pm$ 0,89	<0,01	<0,05

У порівнянні з днем «0» в основній групі через 48–72 год. задокументовано статистично значиме збільшення рівнів ІЛ-10 і, навпаки, зниження рівнів ІЛ-8 та СРБ. Динаміка рівнів цитокінів в ці строки в групі хворих з НП без ХСН мала одну відмінність. Якщо концентрація ІЛ-10 збільшилася, а СРБ – зменшилася, то рівні інших цитокінів залишилися незмінними. У хворих з СН без НП також збільшилася концентрація ІЛ-10. Вміст інших цитокінів не змінився, за винятком ФНП- α , концентрація якого знизилася. Для усіх груп обстежених характерно підвищення вмісту ІЛ-10 і відсутність змін концентрації ІЛ-1 β через 48–72 год. від початку лікування. Динаміка інших цитокінів в цей проміжок часу має суттєві відмінності. Вміст ФНП- α знижується лише у хворих з ХСН без НП, в той час як в обох групах пацієнтів з НП він залишається незмінним. У осіб основної групи зменшується вміст ІЛ-8 та СРБ, в групі хворих з НП без ХСН – лише вміст СРБ, а у пацієнтів з ХСН без НП концентрації обох цитокінів не змінюються. Стійке підвищення концентрації в процесі лікування хворих на НП асоціюється з ускладненнями та клінічними невдачами [1], в той час як зниження концентрації – з одужанням [4]. Особливістю перебігу НП у пацієнтів з ХСН є підвищення вмісту СРБ в сироватці

крові на початку захворювання в порівнянні з хворими на ХСН без НП, яке зберігається і через 48–72 год. від початку лікування і в цей строк перевищує також концентрацію СРБ у хворих на НП без ХСН, не зважаючи на те, що вміст СРБ за цей час знижується в осіб з НП (як з ХСН, так і без неї) і залишається незмінним у пацієнтів з ХСН без НП. Другою особливістю перебігу НП у осіб основної групи є зниження вмісту ІЛ-8 та СРБ через 48–72 год. від початку лікування, в той час як в групі хворих з НП без ХСН зменшується лише концентрація СРБ, а у осіб з ХСН вміст обох цитокінів не змінюється.

Концентрації ІЛ-1 β та СРБ на початку лікування корелювали зі стадією ХСН: зворотно – з I стадією (відповідно $r = -0,334$ і $r = -0,332$), прямо – з ІІА стадією (відповідно $r = 0,334$ та $r = 0,332$). Цей же напрямок зв'язків через 48–72 год. від початку лікування зберігався між концентраціями ІЛ-1 β та стадією ХСН ($r = -0,314$ у випадку I стадії та $r = 0,314$ – у випадку ІІА стадії), але втрачався у разі СРБ. Слід зауважити, що у хворих з ХСН без НП на початку лікування зі стадією ХСН корелювала лише концентрація СРБ, причому напрямок зв'язків був таким самим, як і у пацієнтів з супутньою НП: $r = -0,464$ у випадку I стадії та $r = 0,464$ – у випадку ІІА стадії). У міжнародній літературі існують відомості, що підвищена початкова концентрація ІЛ-6 та ІЛ-10 асоціюється з гіршим виживанням на протязі найближчих 180 днів [5]. Залишається невідомим, як довго це запалення персистує після виписки та які зміни концентрації цитокінів під час НП корелюють з кардіо- та цереброваскулярними

подіями. У нашому дослідженні у хворих з НП без ХСН в день «0» з вивчених цитокінів корелювали між собою лише концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-10 ($r = -0,401$), а у осіб з ХСН без НП – ІЛ-8 та ІЛ-10 ($r = -0,480$). Зв'язок з наслідками захворювання на НП встановлений лише стосовно вмісту ІЛ-8, причому напрямок його був протилежним, ніж у хворих з супутньою ХСН: зворотнім – з одужанням ($r = -0,458$ і прямим – з поліпшенням ($r = 0,539$)).

Висновки.

1. Особливістю перебігу НП у пацієнтів з ХСН є підвищення вмісту СРБ в сироватці крові на початку захворювання в порівнянні з хворими на ХСН без НП, яке зберігається і через 48–72 год. від початку лікування;

2. Через 48–72 год. від початку антибактеріальної терапії (АБТ) вміст СРБ у пацієнтів з НП та ХСН перевищує також концентрацію СРБ у хворих на НП без ХСН, не зважаючи на те, що вміст СРБ за перші 2–3 дні лікування знижується в осіб з НП (як з ХСН, та і без неї) і залишається незмінним у пацієнтів з ХСН без НП;

3. Для осіб з НП, ХСН та з поєднаною патологією характерне підвищення вмісту ІЛ-10 і відсутність

змін концентрації ІЛ-1 β через 48–72 год. від початку лікування в стаціонарі;

4. Характерною відзнакою перебігу НП у пацієнтів з ХСН є зниження вмісту ІЛ-8 та СРБ через 48–72 год. від початку лікування, в той час як в групі хворих з НП без ХСН зменшується лише концентрація СРБ, а у осіб з ХСН вміст обох цитокінів не змінюється;

5. Концентрації ІЛ-8 на початку лікування у хворих з НП та ХСН пов'язані з наслідками лікування: позитивно – з одужанням і негативно – з поліпшенням.

У пацієнтів з НП без ХСН вміст ІЛ-8 на початку лікування також пов'язан з наслідками лікування: негативно – з одужанням і позитивно – з поліпшенням. Протилежний характер зв'язків на початку лікування обумовлен, скоріш за все, більш повільною еволюцією НП у хворих на ХСН.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробити прогностичне рівняння для оцінки прогнозу лікування з урахуванням концентрацій прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8.

Література

1. Almirall J. Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia / J. Almirall, I. Bolibar, P. Toran [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125 (4) – P. 1335–1342.
2. Endeman H. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia / H. Endeman, S. C. A. Meijvis, G. T. Rijkers [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 1431–1438.
3. Haehling S. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders / S. Haehling, J. C. Schefold, M. Lainscak [et al.] // Heart Failure Clin. – 2009. – Vol. 5. – P. 549–560.
4. Hansson L. O. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia / L. O. Hansson, J. U., Orqvist A. B. // Clin. Lab. Invest. – Hedlund, 1997. – Vol. 57 (2). – P. 111–118.
5. Kellum J. A. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis / J. A. Kellum, L. Kong, M. P. Fink [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 1655–1663.
6. Mor A. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study / A. Mor, R. W. Thomsen, S. P. Ulrichsen, H. T. Sorensen // Eur. J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 1. – P. 112–117.
7. Morley J. J. Serum C-reactive protein levels in disease / J. J. Morley, I. Kushner // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1982. – Vol. 389. – P. 406–18.
8. Singanayagam A. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? / A. Singanayagam, D. H. J. Elder, J. D. Chalmers. // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39. – P. 187–196.

УДК 616. 24-002-06: 616. 12-008. 46-036. 1] – 092: 612. 017

ПОРІВНЯННЯ ДИНАМІКИ БІОМАРКЕРІВ В СИРОВАТЦІ ПАЦІЄНТІВ НА НЕТЯЖКУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Лебединська М. М.

Резюме. Мета дослідження – вивчити динаміку прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α), протизапальних (ІЛ-10) цитокінів та маркерів запалення (СРБ) у хворих на негоспітальну пневмонію (НП) у поєднанні з супутньою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) або без неї, та їх вплив на течію НП. Обстежено 105 пацієнтів у віці від 42 до 73 років. Хворих розподілено на 3 групи порівняння в залежності від наявності або відсутності ХСН та НП: пацієнти з НП та супутньою ХСН – основна група (1 група), хворі на НП без супутніх захворювань і модифікуючих факторів – 2-га група, хворі на ХСН без НП – 3-тя група. Рівні біомаркерів у хворих визначалися на початку госпіталізації у терапевтичне відділення і через дві–три доби потім за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

Особливістю перебігу НП у пацієнтів з ХСН є підвищення вмісту СРБ в сироватці крові на початку захворювання в порівнянні з хворими на ХСН без НП, яке зберігається і через 48–72 год. від початку лікування. Через 48–72 год. від початку антибактеріальної терапії (АБТ) вміст СРБ у пацієнтів з НП та ХСН перевищує також концентрацію СРБ у хворих на НП без ХСН. Для осіб з НП, ХСН та з поєднаною патологією характерне підвищення вмісту ІЛ-10 і відсутність змін концентрації ІЛ-1 β через 48–72 год. від початку лікування в стаціонарі. Характерною відзнакою перебігу НП у пацієнтів з ХСН є зниження вмісту ІЛ-8 та СРБ через 48–72 год. від початку лікування, в той час як в групі хворих з НП без ХСН зменшується лише концентрація СРБ, а у осіб з ХСН вміст обох цитокінів не змінюється.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, ХСН, біомаркери, динаміка.

УДК 616. 24-002-06: 616. 12-008. 46-036. 1] – 092: 612. 017

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Лебединская М. Н.

Резюме. Цель исследования – изучение динамики провоспалительных (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНО- α), противовоспалительных (ІЛ-10) цитокинов и маркеров воспаления (СРБ) у больных внебольничной пневмонией (ВП) в сочетании с ХСН или без нее, и их влияние на течение ВП. Обследовано 105 пациент (возраст 42 – 73 лет.) Больные разделены на 3 группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия ХСН и ВП: пациенты с ВП и сопутствующей ХСН – основная группа (1 группа), больные ВП без сопутствующих

заболеваний и модифицирующих факторов – 2-я группа, больные ХСН без ВП – 3-я группа. Уровни биомаркеров у больных определялись в начале госпитализации в терапевтическое отделение и через двое-трое суток спустя с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Особенностью течения ВП у пациентов с ХСН является повышение содержания СРБ в сыворотке крови в начале заболевания по сравнению с больными с ХСН без ВП, которое сохраняется и через 48-72 час. от начала лечения. Через 48-72 ч. от начала антибактериальной терапии (АБТ) содержание СРБ у пациентов с ВП и ХСН превышает также концентрацию СРБ у больных ВП без ХСН. Для лиц с ВП, ХСН и с сочетанной патологией характерно повышение содержания ИЛ-10 и отсутствие изменений концентрации ИЛ-1 β через 48-72 час. от начала лечения в стационаре. В основной группе также отмечается снижение содержания ИЛ-8 и СРБ через 48-72 час. от начала лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ХСН, биомаркер, динамика.

UDC 616. 24-002-06: 616. 12-008. 46-036. 1] – 092: 612. 017

Comparative Dynamic of Biomarkers in Patients with Mild Community-Acquired Pneumonia and Concomitant Chronic Heart Failure

Lebedynska M. N.

Summary. The role of individual cytokines in inflammatory response to community-acquired pneumonia (CAP) remains a subject of debate. In general, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) are considered as important proinflammatory proteins, while interleukin-10 (IL-10) is the most important anti-inflammatory cytokines [4]. CAP is accompanied by a rapid increase in the concentration of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α) and C-reactive protein (CRP) [5]. The incidence of CAP is 3–11 cases per 1000 adults per year [3, 4, 9] and is the highest among patients elderly and senile age [4, 5, 9]. In patients with chronic heart failure (CHF) cytokines are also involved in the development and progression of disease. The presence of heart failure increases the risk of hospitalization for pneumonia.

The purpose of the study. Studying 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 CAP in combination with or without heart failure, and their impact on the current CAP.

Materials and methods. To achieve this goal were examined 105 patients aged 42 to 73 years. The patients were divided into 3 groups comparison depending on the presence or absence of heart failure and CAP: patients with CAP and concomitant chronic heart failure entered the main group (1 group), patients with CAP without comorbidities and modifying factors – to the second group (2 group), chronic heart failure patients without CAP – to the third group (3 group). All patients were examined by general plan: collecting complaints, disease history, physical examination, using laboratory and instrumental methods.

Levels of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-8, TNF- α), anti-inflammatory (IL-10) cytokines and markers of inflammation (CRP) in patients were determined at the beginning of hospitalization in the therapy department and two or three days later, by solid phase method «sandwich» enzyme-linked immunosorbent assay.

Conclusions: – feature of the current CAP in patients with chronic heart failure is increasing content of CRP in serum in early disease compared with patients chronic heart failure without CAP, which persists across 48-72 hours from start of treatment;

- through 48-72 hours from the started of antibiotic therapy, the content of CRP in patients CAP with chronic heart failure and also exceeds the concentration of CRP in patients with CAP without chronic heart failure;
- the content of CRP for the first 2-3 days of treatment decreases in patients with CAP remained unchanged in patients with chronic heart failure without CAP;
- for patients with CAP, chronic heart failure and combined pathology was characterized by elevation of IL-10 and had no changes in the concentrations of IL-1 β through 48-72 hours from start of treatment in the hospital;
- distinction course of CAP in patients with chronic heart failure is decrease of IL-8 and CRP through 48-72 hours the start of treatment, while in patients CAP without chronic heart failure only the concentration CRP decrease in the content, and in patients with chronic heart failure contents of both cytokines does not change;
- concentration of IL-8 at the beginning of treatment in patients CAP with chronic heart failure externalities associated with treatment: positively – with recovery (convalescence) and negatively – with improvement. In patients with pneumonia without chronic heart failure content of IL-8 at the beginning of treatment is also associated with the effects of treatment: negative- with recovery and positive – with improvement. The opposite nature of the relationship at the beginning of treatment is due, most likely, slow evolution of CAP in patients with chronic heart failure.

Key words: community-acquired pneumonia, heart failure, biomarker dynamics.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 15. 04. 2013 р.