

ЗНАЧЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

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

РЕЗЮМЕ

Изучено содержание в крови биомаркеров активности воспалительного процесса – IL-6, IL-2, TNF- α , С-реактивного белка и прокальцитонина у больных с внебольничной пневмонией различной степени тяжести, осложненным течением, летальным исходом, с последующей оценкой их диагностической значимости. Определены диагностическая чувствительность и специфичность указанных маркеров воспаления. Выделен комплекс предикторов для прогнозирования осложненного течения внебольничной пневмонии и летального исхода. Разработаны способы прогнозирования осложненного течения внебольничной пневмонии на ранних сроках госпитализации пациента.

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

SUMMARY

E.Yu.Kochegarova, V.P.Kolosov

SIGNIFICANCE OF PROCALCITONIN AND CYTOKINES IN PREDICTION OF A COMPLICATED COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The contents of biomarkers of activity of inflammatory process (IL-6, IL-2, TNF- α , C-reactive protein and procalcitonin) with the further estimation of their diagnostic significance have been studied in patients with community-acquired pneumonia of different severity, complicated course, and lethal outcome. Diagnostic sensitivity and specificity of the mentioned markers of inflammation have been assessed. The complex of predictors for prognostication of community-acquired pneumonia complicated clinical course and lethal outcome with has been suggested. The ways to prognosticate a complicated course of community-acquired pneumonia at the early hospitalization of the patient have been developed.

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

Вопрос изучения внебольничной пневмонии (ВП) на современном этапе представлен достаточно широко: рассмотрены современные позиции этиопатогенеза заболевания, разработаны новейшие классификации пневмонии, значительно расширен арсенал диагностических методов исследования, предложен ряд прогностических шкал, определяющих тактику ведения больного, разработан и внедрен в практику широкий спектр новейших антибактериальных препаратов [4].

Однако, несмотря на значительные достижения в этой области, актуальность изучения ВП не утратила своей значимости. Это обусловлено рядом факторов: высокой заболеваемостью, изменением этиологического спектра возбудителей, тяжестью течения и высокой летальностью. Одной из причин отсутствия тенденции к улучшению исходов ВП является недооценка тяжести состояния больного при поступлении в стационар вследствие недостаточно изученных вопросов прогнозирования осложненного течения заболевания на ранних этапах.

Известно, что ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие биомаркеры определяют патогенетические механизмы развития заболевания, играют важную роль в течении пневмонии и их концентрация повышается в крови до выраженных клинических проявлений [1, 2]. Многие авторы выделяют прокальцитонин (ПКТ) в качестве одного из наиболее значимых маркеров, отражающих тяжесть бактериальной инфекции [2, 5]. Вместе с тем, в научной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные определению диагностического значения ПКТ в сравнении с другими маркерами воспаления у больных ВП. Практически отсутствует сравнительная характеристика диагностической значимости уровней ПКТ, цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) у больных ВП, крайне мало имеется информации о возможности использования комплекса данных показателей для оценки степени активности пневмонии, прогнозирования течения и исхода заболевания. В связи с этим, изучение оценки возможностей использования комплекса биомаркеров активности воспалительного процесса для прогнозирования течения ВП имеет большое практическое значение.

Материалы и методы исследования

В условиях специализированного пульмонологического отделения городской клинической больницы и пульмонологического отделения клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания обследовано 102 человека, из которых 80 составили пациенты с ВП различной степени тяжести. Средний возраст больных ВП составил $45,8 \pm 9,2$ года. По половому признаку среди больных преобладали мужчины (62,8%), женщин обследовано 37,2%. В группу сравнения случайным методом было отобрано 22 респондента, на момент исследования не имевших заболеваний легких, статистически сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ВП.

Легкая степень тяжести ВП диагностирована у 10 пациентов, средняя и тяжелая у 35 больных в каждом

случае. Степень тяжести заболевания устанавливали на основании Приказа Минздрава РФ от 09.10.98 №300 «Об утверждении стандартов диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких», рекомендаций национальных конгрессов по болезням органов дыхания, с учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных обследования.

В ходе выполнения работы однократно, в первые сутки с момента поступления больного в стационар, наряду с общепринятыми клиническими, лабораторными, бактериологическими и инструментальными методами исследования проводилось определение концентрации ПКТ в сыворотке крови иммунохроматографическим методом с использованием тест-систем производства компании «BRAHMS Diagnostica» (Германия). Содержание цитокинов и СРБ в крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов компании «Bender MedSystems» (Австрия) и «Вектор-БЕСТ» (Россия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере, с использованием методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что уровень СРБ возрастал с увеличением тяжести заболевания – наиболее высокий ($131,5 \pm 7,55$ мг/л) при ВП тяжелой степени, при легкой и средней степени тяжести в 1,4 и 2,5 раза, соответственно, ниже ($p < 0,01$). У пациентов с развившимися осложнениями уровень СРБ составлял $119,22 \pm 16,48$ мг/л и был в 1,5 раза выше по сравнению с больными с неосложненным течением ВП ($78,43 \pm 15,11$ мг/л; $p < 0,05$). Наиболее высокий уровень протеина установлен при летальном исходе ($155,33 \pm 14,71$ мг/л), он был намного выше относительно значений у больных ВП тяжелой степени ($118,85 \pm 8,13$ мг/л; $p < 0,05$), у которых исходом заболевания было выздоровление.

В исследуемых подгруппах больных установлены достоверные различия уровней IL-6. При ВП тяжелой степени концентрация IL-6 составила $59,6 \pm 12,35$ пг/мл, что в 6 раз выше по сравнению с больными, у которых заболевание протекало со средней степенью тяжести ($9,90 \pm 1,24$ пг/мл; $p < 0,01$). У пациентов с развившимися и неразвившимися осложнениями уровни IL-6 составили, соответственно, $62,88 \pm 9,1$ и $6,22 \pm 2,12$ пг/мл, а у больных с летальным исходом – $147,1 \pm 41,37$ пг/мл.

Заслуживает внимания тот факт, что у больных с ВП легкой степени тяжести уровень IL-2 был выше, чем у пациентов с ВП средней степени тяжести ($1,34 \pm 0,30$ и $0,86 \pm 0,29$ пг/мл, соответственно), что можно объяснить адаптивной реакцией организма при начальных стадиях развития воспалительного процесса. Наиболее высокий уровень IL-2 в сыворотке крови относительно пациентов с легким и среднетяжелым течением ВП установлен у больных с тяжелой пневмонией ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с осложненным течением заболевания уровень IL-2 был повышен в 2 раза ($p < 0,05$) в сравнении с неосложнен-

ной ВП. Отличительной особенностью при изучении уровня данного цитокина в сыворотке крови больных с летальным исходом явилось недостоверное повышение концентрации IL-2 относительно больных с ВП тяжелой степени.

У всех больных ВП отмечена высокая исходная концентрация TNF- α в сыворотке крови, в десятки раз превышающая значения в группе сравнения, при этом уровень TNF- α у пациентов с осложненным течением ВП в 2 раза превышал показатели у больных с неосложненным течением, равно как и у больных ВП с летальным исходом при сравнении с тяжелым течением ВП.

У больных с ВП тяжелой степени уровень ПКТ составил $3,27 \pm 0,18$ балла, что выше по сравнению с его концентрацией у больных с ВП средней ($1,91 \pm 0,16$ балла; $p < 0,05$) и легкой ($1,03 \pm 0,01$ балла; $p < 0,001$) степени тяжести. Из 35 больных этой подгруппы уровень ПКТ менее 0,5 нг/мл выявлен у 3 пациентов; в пределах 0,5–2,0 нг/мл – у 11; 2,0–10 нг/мл – у 15; более 10 нг/мл – у 7 больных. У 3 пациентов с ВП тяжелой степени и уровнем ПКТ менее 0,5 нг/мл рентгенологически выявлено одностороннее поражение легочной ткани и заболевание протекало в неосложненной форме. Из 10 больных с тяжелой степенью ВП и уровнем ПКТ в пределах от 0,5 до 2,0 нг/мл у 9 пациентов отмечалось одностороннее, у 1 – двустороннее поражение легочной ткани. У 9 больных развилась острая дыхательная недостаточность, в том числе у 1 из них на фоне экссудативного плеврита. У 13 больных с тяжелой ВП уровень ПКТ в сыворотке крови был в пределах 2,0–10 нг/мл. При рентгенологическом исследовании у 10 пациентов отмечалось одностороннее поражение легочной ткани, у 3 – двустороннее. У всех больных с ВП тяжелой степени и уровнем ПКТ в сыворотке крови от 2,0 до 10 нг/мл развилась острая дыхательная недостаточность, у 5 из них на фоне экссудативного плеврита. У 6 больных с ВП тяжелой степени уровень ПКТ составил более 10 нг/мл. У них при рентгенологическом исследовании в 2 случаях выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, у 2 пациентов – односторонняя субтотальная пневмония. Эти больные получали лечение в условиях реанимационного отделения. У 8 больных с уровнем ПКТ более 10 нг/мл развились осложнения в форме острой дыхательной недостаточности, у 3 из них на фоне экссудативного плеврита. Диагностирован сепсис, токсический гепатит, нефрит и анемия, полиорганная недостаточность, абсцедирование легочной ткани. На фоне проводимой интенсивной терапии у 1 больного наступило выздоровление, у 7 – летальный исход. При сравнении уровней ПКТ в сыворотке крови больных с неосложненным и осложненным течением ВП получено различие более высокого уровня ($2,36 \pm 0,20$ балла) при осложненном течении ($p < 0,01$). Более высокий уровень ПКТ ($3,67 \pm 0,33$ балла) отмечен в сыворотке крови больных с летальным исходом по сравнению с таковым у пациентов с тяжелой ВП, у которых наступило выздоровление ($2,33 \pm 0,15$ балла; $p < 0,05$).

Для определения диагностической информативности маркеров воспаления при ВП рассчитывались показатели диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), точности (ДТ), а так же прогностическая значимость положительного (ПЗ+) и отрицательного (ПЗ-) результатов. Одним из математических методов выражения оценки диагностической точности и соотношения между чувствительностью и специфичностью теста является построение ROC-кривых и оценки площади под характеристической кривой (AUC) [3]. Данные параметры были применены относительно изучаемых нами биомаркеров активности воспалительного процесса и их совокупности, представленной в дискриминантном уравнении (рис.).

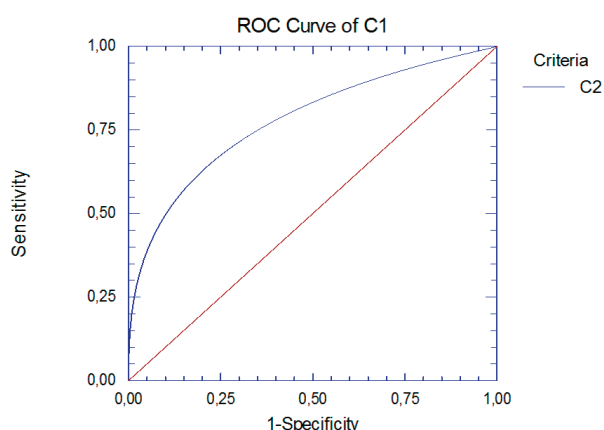


Рис. ROC-кривая для дискриминантного уравнения $D = 3,611 \times \text{ПКТ} - 0,035 \times \text{СРБ} + 2,281 \times \text{IL-2} + 0,076 \times \text{IL-6} + 2,335 \times \text{TNF-}\alpha$.

В оценке диагностической ценности наиболее значимыми явились уровни ПКТ, TNF- α и СРБ, имеющие более высокие показатели диагностической чувствительности, специфичности. Площадь под AUC составила для ПКТ $0,81 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), СРБ $- 0,67 \pm 0,0$ ($p < 0,002$), IL-2 $- 0,65 \pm 0,07$ ($p < 0,04$), IL-6 $- 0,62 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), TNF- α $- 0,7 \pm 0,07$ ($p < 0,005$). Максимальное значение AUC (0,81) установлено у ПКТ, что свидетельствует о его большей диагностической ценности в

сравнении с исследуемыми маркерами воспаления.

При оценке дискриминантного уравнения прогнозирования осложненного течения ВП (табл.), включающего все исследуемые маркеры воспаления, при построении ROC-кривой отмечалось наиболее оптимальное соотношение высоких показателей диагностической чувствительности (73%) и диагностической специфичности (75%) с увеличением диагностической точности (73%) и большими показателями положительной и отрицательной прогностической значимости (74% и 65% соответственно). Обращает внимание статистически значимое увеличение площади ROC-кривой при объединении уровней исследуемых биомаркеров с $0,81 \pm 0,05$ у ПКТ до $0,86 \pm 0,07$ ($p < 0,004$). Увеличение данных показателей свидетельствует об улучшении диагностической и прогностической способности комплекса показателей, относительно использования с целью прогноза одного из маркеров воспаления.

Для уточнения прогностической ценности используемой шкалы CURB-65 составлено дискриминантное уравнение:

$$D = 23,862 \times \text{балл шкалы CURB-65},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 45,49. При значении D менее 45,49 можно прогнозировать неосложненное течение ВП с вероятностью правильного прогноза 67,6%.

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

$$D = 13,258 \times \text{ПКТ} + 2,824 \times \text{TNF-}\alpha + 2,225 \times \text{балл шкалы CURB-65},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 46,10. При величине D больше 46,10 прогнозируется развитие осложнений у больных с ВП, при D меньше, чем 46,10 прогнозируется неосложненное течение ВП с вероятностью правильного прогноза 82,7%. Следовательно, при добавлении показателей современных биомаркеров воспаления к прогностическим шкалам, вероятность правильного прогноза возрастает с 67,6 до 82,7%.

Таблица

Диагностическая значимость маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией

Показатели	ДЧ, %	ДС, %	ДТ, %	ПЗ+, %	ПЗ-, %
ПКТ, нг/мл	69	92	72	61	48
СРБ, мг/л	73	63	68	73	58
IL-2, пг/мл	60	58	61	67	54
IL-6, пг/мл	64	63	64	68	56
TNF- α , пг/мл	67	75	70	79	62
Дискриминантное уравнение ($D = 3,611 \times \text{ПКТ} - 0,035 \times \text{СРБ} + 2,281 \times \text{IL-2} + 0,076 \times \text{IL-6} + 2,335 \times \text{TNF-}\alpha$)	73	75	73	74	65

Таким образом, в оценке диагностической ценности наиболее значимыми в порядке убывания явились уровни ПКТ, TNF- α и СРБ, имеющие более высокие показатели диагностической чувствительности, специфичности и наибольшую площадь характеристической кривой. Использование комплекса маркеров воспаления (IL-6, TNF- α , СРБ и ПКТ) увеличивает диагностическую и прогностическую способность относительно применения одного из маркеров воспаления. Включение биомаркеров активности воспалительного процесса (ПКТ и цитокинов) к шкале CURB-65 повышает эффективность прогнозирования неблагоприятного исхода ВП. 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 в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельцер Б.И., Проселкова Е.В. Система цитокинов и болезни органов дыхания. Владивосток, 2005. 320 с.
2. Прокальцитонин – новый показатель в диагностике тяжелой инфекции / Васильев А.В. [и др.] // Украин. Мед. Час. 2001. №4 (24). С.129–137.
3. Флетчер Р.Ф., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
4. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / Чучалин А.Г. [и др.]. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 80 с.
5. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as marker of bacterial infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. Vol.19. P.679–688.

Поступила 25.04.2011

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



УДК 616.24-002-036.12:616-008.811.6/.146.4

Н.В.Лоскутова

РОЛЬ ИНТРА- И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВЕНОЗНОГО ЗАСТОЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,
Благовещенск

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики, биомеханики дыхания на развитие венозного застоя в печени при хронической обструктивной болезни легких. Нарушения венозного кровотока в печени на начальных этапах заболевания могут быть обусловлены экстракардиальными причинами. Прогрессирование заболевания приводит к развитию легочной гипертензии, нарушению диастолической и систолической функ-

ции правого желудочка, что способствует дальнейшему замедлению венозного оттока из печени и формированию венозного застоя. По мере снижения сократительной способности миокарда правого желудочка влияние механики дыхания на характер венозного возврата ослабевает.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, легочная гемодинамика, биомеханика дыхания, венозный кровоток печени.