УДК 616.24-002-06:616.12-008.46-036.1]-092:612.017

ДИНАМІКА ЗМІНИ ІНДИКАТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Проф. І. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, доц. В. Й. ПОЖАР, доц. О. В. ДОРОШЕНКО,
доц. Д. Ю. СИДОРОВ, канд. мед. наук М. М. ЛЕБЕДИНСЬКА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Розглянуто динаміку зміни індикаторів запалення: прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-8, ФНП-α), протизапальних (ІЛ-10) цитокінів та маркера гострої фази запалення С-реактивного білка у хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію із супровідною хронічною серцевою недостатністю та їх вплив на перебіг захворювання.

Ключові слова: пневмонія, хронічна серцева недостатність, цитокіни, С-реактивний білок.

Дестабілізація хронічної серцевої недостатності (ХСН) може бути одним із перших проявів негоспітальної пневмонії (НП), що ускладнює своєчасну діагностику обох захворювань. Так, гостра дестабілізація ХСН і запальні захворювання легень (пневмонія, хронічне обструктивне захворювання легень, гострий бронхіт та ін.) належать до найчастіших причин гострої задишки у хворих, які потрапляють у приймальні відділення стаціонарів [1]. ХСН належить до незалежних факторів ризику виникнення НП в осіб старшої вікової групи [2] і підвищує ризик госпіталізації з приводу пневмонії [3].

Унаслідок анатомічних і фізіологічних змін, які виникають у легенях із плином часу, люди старечого віку більше схильні до захворювання на пневмонії [4]. Понад 80% усіх випадків НП припадає на вікову категорію осіб старше 60 років [5, 6]. Клінічні прояви НП (кашель, гнійна мокрота, лихоманка) у хворих похилого та старечого віку можуть бути невираженими, а симптоми, типові для гострого захворювання у дорослих молодого та зрілого віку, відсутніми [7]. Таким чином, клінічні прояви НП в осіб старшої вікової групи частіше є атиповими, атиповий перебіг захворювання на НП у цих хворих (незначність клінічної симптоматики, відсутність температурної реакції, переважання задишки та ін.) заважає своєчасному встановленню правильного діагнозу [8].

Вважають, що місцева запальна реакція на інфекцію у легенях хворих старечого віку знижується, що виявляється зменшенням кашлю і продукції мокроти. Системна запальна відповідь (лихоманка, лейкоцитоз) також знижується — вторинно по відношенню до зниженої продукції цитокінів.

У теперішній час для диференційної діагностики й оптимізації лікування НП робляться спроби визначити рівні біомаркерів (індикаторів запалення), під якими розуміють вимірюваний біологічний параметр, що використовується для визначення фізіологічних або патологічних процесів [9]. Як біомаркери розглядаються прозапальні і протизапальні цитокіни, гострофазові реагенти, молекули адгезії та інші сполуки. Під цитокінами розуміють білки, концентрація яких зростає (або зменшується) не менш ніж на 25% під час запальних процесів [10]. Роль певних цитокінів у запальній відповіді на НП залишається предметом дискусій.

Захворювання на НП супроводжується швидким підвищенням концентрації індикаторів запалення: прозапальних цитокінів (інтерлейкінів — ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин — ФНП-α) та маркера гострої фази запалення — С-реактивного білка (СРБ) [11]. При ХСН цитокіни також залучаються до прогресування захворювання.

Мета дослідження — виявити динаміку зміни прозапальних (ІЛ-1β, 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 перебіг пневмонії.

Було обстежено 105 хворих у віці від 42 до 73 років. Пацієнтів було розподілено на три групи порівняння залежно від наявності або відсутності ХСН та НП: 1-а група — пацієнти з НП та супровідною ХСН, 2-а група — хворі на НП без супровідних захворювань і модифікуючих факторів, хворі на ХСН без НП увійшли до 3-ї групи. Хворих було обстежено за загальноприйнятим планом, з використанням лабораторних та інструментальних методів дослідження (згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на НП МОЗ України № 128).

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

У результаті активації індикаторів запалення (цитокінового каскаду) на час госпіталізації хворих на НП концентрація цитокінів у крові досягає пікових значень [12].

www.imj.kh.ua

© І. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, В. Й. ПОЖАР, О. В. ДОРОШЕНКО та ін., 2017

Таблиця 1

Рівні прозапальних, протизапальних цитокінів та маркерів запалення до початку лікування, M±m

Показник	1-а, $n = 56$	2-а, $n = 27$	3-я, $n = 22$	p_{1-3}
СРБ	14,66±1,00	16,14±1,08	11,11±1,54	< 0,05
ІЛ-10	13,59±1,49	14,96±1,54	19,66±3,89	= 0,05
ІЛ-1β	2,28±0,34	2,15±0,20	2,51±0,59	
ФНП-α	3,88±0,66	7,19±6,06	2,94±0,57	
ІЛ-8	33,01±6,71	18,23±4,50	31,30±13,27	

Таблиця 2

Рівні прозапальних, протизапальних цитокінів та маркерів запалення через 48–72 год після початку лікування, M±m

Показник	1-а, $n = 56$	2-а, $n = 27$	3-я, $n = 22$	p_{1-2}	p_{1-3}
СРБ	12,02±0,89	8,34±0,79	8,67±0,89	< 0,01	< 0,05
ІЛ-10	32,88±3,57	26,55±1,63	38,81±4,65		
ІЛ-1β	2,61±0,42	2,02±0,27	1,75±0,41		
ФНП-α	5,31±1,74	1,26±0,11	2,25±0,34	< 0,1	
ІЛ-8	18,94±4,37	12,50±2,06	13,55±2,26		

У нашому дослідженні на початку захворювання вивчені показники в 1-й групі майже не відрізнялися від таких у пацієнтів із 2-ї групи (табл. 1). Натомість різниця між умістом ІЛ-10 у хворих із ХСН порівняно з пацієнтами 1-ї і 2-ї груп не досягла статистичної значущості, хоча була на межі достовірності. При вимірюванні концентрації СРБ спостерігалась статистично значуща різниця (на користь хворих 1-ї та 2-ї груп порівняно з пацієнтами з ХСН).

Через 48–72 год від початку лікування зберігалася різниця в концентраціях СРБ між хворими 1-ї та 2-ї груп і пацієнтами 3-ї групи (табл. 2). У цей строк з'явилася також різниця в концентраціях СРБ у крові між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп і хворими з 2-ї групи. Інших розбіжностей у 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 із НП та ХСН порівняно з пацієнтами з НП ($p < 0,1$).

У 1-й та 2-й групах через 48–72 год досліджено статистично значуще підвищення рівнів ІЛ-10 і, навпаки, зниження рівнів ІЛ-8 та СРБ порівняно з днем до початку лікування. Динаміка рівнів цитокінів у ці строки в 2-й групі мала одну відмінність — концентрація ІЛ-10 збільшилися, а СРБ — зменшилася, рівні інших цитокінів залишилися незмінними. У хворих із серцевою недостатністю 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-1β через 48–72 год від початку лікування. Вміст ФНП-α знижується лише у хворих із ХСН без НП. В осіб 1-ї групи зменшується вміст ІЛ-8 та СРБ, у 2-й групі хворих — лише вміст СРБ, а у пацієнтів з ХСН без НП концентрації обох цитокінів не змінюються. Стійке підвищення концентрації СРБ у процесі лікування хворих на НП асоціюється з ускладненнями та клінічними невдачами [13], тоді як зниження концентрації — з одужанням [14]. Особливістю перебігу НП у пацієнтів із ХСН є підвищення вмісту СРБ у сироватці крові на початку захворювання порівняно з хворими на ХСН без НП, яке зберігається і через 48–72 год від початку лікування. Іншою особливістю перебігу НП в осіб 1-ї групи є зниження вмісту ІЛ-8 та СРБ через 48–72 год від початку лікування, в той час як у 2-й групі зменшується лише концентрація СРБ, а в осіб з 3-ї групи вміст обох цитокінів не змінюється.

У зарубіжний літературі існують відомості про те, що підвищена початкова концентрація ІЛ-6 та ІЛ-10 асоціюється з гіршим виживанням протягом найближчих 180 дн [15]. Залишається невідомим, як довго це запалення персистує після виписки та які зміни концентрації цитокінів під час НП корелюють з кардіоваскулярними подіями. У нашому дослідженні у хворих із 2-ї групи до початку лікування корелювали між собою лише концентрації ІЛ-1β та ІЛ-10 ($r = -0,401$), а в осіб з 3-ї групи — ІЛ-8 та ІЛ-10 ($r = -0,480$). Зв'язок із наслідками захворювання на НП установлений лише щодо вмісту ІЛ-8, причому напрямок його був протилежним, ніж у хворих із супровідною ХСН: зворотним — з одужанням ($r = -0,458$) і прямим — з поліпшенням ($r = 0,539$).

Таким чином, особливістю перебігу пневмонії у пацієнтів із ХСН є підвищення вмісту СРБ у сироватці крові на початку захворювання

www.imj.kh.ua

порівняно з хворими на ХСН без НП, яке зберігається і через 48–72 год від початку лікування. Через дві-три доби від початку прийому антибактеріальної терапії вміст СРБ у пацієнтів із НП та ХСН перевищував також концентрацію СРБ у хворих на НП без ХСН, незважаючи на те, що вміст СРБ за перші 2–3 дн лікування знижується в осіб з НП (як із ХСН, так і без неї) і залишається незмінним у пацієнтів із ХСН без НП. Підвищення вмісту ІЛ-10 спостерігається в осіб з НП, ХСН та із супровідною патологією. Характерною ознакою перебігу НП у пацієнтів із ХСН є зниження вмісту ІЛ-8 та СРБ через 48–72 год від початку лікування, тоді як в групі хворих із НП без ХСН зменшується лише концентрація СРБ, а в осіб із ХСН вміст обох цитокінів не змінюється. На початку лікування у хворих із НП та ХСН для прогнозування наслідків лікування доцільно визначати концентрації ІЛ-1β та ІЛ-8 у крові, підвищення яких прямо асоціюється з одужанням і зворотно — з поліпшенням.

Результати проведених досліджень свідчать, що ХСН негативно впливає на клінічний перебіг і прогноз хворих із НП та збільшує ризик несприятливого кінця захворювання. Інтерес до динаміки зміни індикаторів запалення — прозапальних, протизапальних цитокінів та маркера гострої фази запалення СРБ — у хворих на нетяжку НП із супровідною ХСН обумовлений необхідністю пошуку шляхів покращання її діагностики і лікування.

Список літератури

1. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Української асоціації кардіологів, Української асоціації фахівців з серцевої недостатності; за ред. Л. Г. Воронкова [та ін.] // Серцева недостатність.— 2012.— № 3.— С. 60–96.
2. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults / M. Loeb, B. Neupane, S. D. Walter [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc.— 2009.— Vol. 57.— P. 1036–1040.
3. 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.
4. *Chong C. P.* Pneumonia in the elderly: A review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features / C. P. Chong, P. R. Street // South Med. J.— 2008.— Vol. 101.— P. 1141–1145.
5. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality / S. Ewig, N. Birkner, R. Strauss [et al.] // Thorax.— 2009.— Vol. 64.— P. 1062–1069.
6. *Лишневская В. Ю.* Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста / В. Ю. Лишневская // Укр. мед. часопис.— 2010.— № 6 (80).— С. 87–93.
7. *Кудряшова И. А.* Сравнительное изучение продукции провоспалительных цитокинов при внебольничной пневмонии в разные сроки заболевания в зависимости от возраста пациентов / И. А. Кудряшова, О. С. Полунина // Фундаментальные исследования.— 2007.— № 12.— С. 113–114.
8. *Chang A. M.* Diagnosis of heart failure / A. M. Chang, A. S. Maisel, J. E. Hollander // Heart Failure Clin.— 2009.— Vol. 5.— P. 25–35.
9. 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.
10. *Morley J. J.* Serum C-reactive protein levels in disease / J. J. Morley, I. Kushner // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1982.— Vol. 389.— P. 406–418.
11. *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.
12. 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.
13. 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.
14. *Hansson L. O.* Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. Scand. J. / L. O. Hansson, J. U. Hedlund, A. B. Ortqvist // Clin. Lab. Invest.— 1997.— Vol. 57 (2).— P. 111–118.
15. *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.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИНДИКАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, В. И. ПОЖАР, О. В. ДОРОШЕНКО, Д. Ю. СИДОРОВ, М. Н. ЛЕБЕДИНСКАЯ

Рассмотрена динамика изменения индикаторов воспаления: провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α), противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов и маркера острой фазы воспаления

www.imj.kh.ua

С-реактивного белка у больных с нетяжелой негоспитальной пневмонией и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и их влияние на течение заболевания.

Ключевые слова: пневмония, хроническая сердечная недостаточность, цитокины, С-реактивный белок.

DYNAMICS OF CHANGES OF INFLAMMATION INDICATORS IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND CONCOMITANT CHRONIC HEART FAILURE

I. H. BEREZNIAKOV, V. Y. POZHAR, O. V. DOROSHENKO,
D. Yu. SYDOROV, M. M. LEBEDYNSKA

This article investigates the dynamics of changes in the indicators of inflammation: proinflammatory (IL-1β, IL-8, TNF-α), anti-inflammatory (IL-10) cytokines and marker of acute phase of inflammation C-reactive protein in patients with non-severe community-acquired pneumonia and concomitant chronic heart failure and their impact on the course of the disease.

Key words: pneumonia, chronic heart failure, cytokines, C-reactive protein.

Надійшла 19.10.2016

www.imj.kh.ua