

Лабораторно-диагностические параметры в оценке «протективной» и традиционной ИВЛ у больных с синдромом системного воспаления

С. П. Нитенко, С. В. Цвиренко, А. Л. Левит, И. Н. Лейдерман

Областная клиническая больница №1;

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург

Резюме

В последнее десятилетие значительно увеличился интерес к легочному повреждению, обусловленному искусственной вентиляцией легких. В результате клинических исследований было установлено, что цитокины, эндотоксины, бактерии, при проведении ИВЛ, проникая в системную циркуляцию, запускают вентилятор — ассоциированное системное воспаление (Ventilator-Associated Systemic Inflammation — VASI) и могут приводить к прогрессирующей ПОН. Целью нашего исследования является изучение влияния «протективной» и традиционной ИВЛ на маркеры системного воспаления и лабораторные параметры, характеризующие гипоксические и метаболические изменения у больных с СВР. Для этого было проведено проспективно-ретроспективное исследование 34 пациентов с СВР без признаков ОЛП, которым проводили «протективную» и традиционную ИВЛ.

Проводилась динамическая оценка сывороточных уровней — ИЛ-6, -8, фактора некроза опухоли, С-реактивного белка, кортизола, общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, лактата. Было установлено, что исходно высокая концентрация ИЛ-8 может быть показателем риска летального исхода. Наиболее информативными показателями, отражающими влияние режимов ИВЛ на состояние пациентов являются уровни общего белка и креатинина. Для выбора оптимального режима ИВЛ имеет смысл оценивать не разницу по уровням маркеров СВР, а их динамику внутри группы.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, системное воспаление, цитокины.

Введение

В последние годы значительно увеличился интерес к легочному повреждению, которое может вызвать искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [1, 2]. Изучение повреждающего влияния ИВЛ на легкие в течение многих лет проводилось на животных, при этом изучались различные повреждающие факторы ИВЛ — давление, объем, уровень положительного давления конца выдоха, частота дыхания, напряжение кислорода [3, 4, 5].

Обобщение результатов исследований на животных позволило выделить термин — вентилятор-индуцированное повреждение легких (Ventilator-Induced Lung Injury-VILI). Это понятие в последние годы получило расширенное трактование и теперь объединяет совокупность неинфекционных по-

вреждений дыхательной системы в ходе проведения ИВЛ [6].

Основными осложнениями ИВЛ, объединяемыми в настоящее время в понятие вентилятор-ассоциированное повреждение легких, являются: волюмотравма, ателектотравма, биотравма, баротравма [7].

В результате клинических исследований было установлено, что цитокины, эндотоксины, бактерии, при проведении ИВЛ, проникая в системную циркуляцию, запускают вентилятор — ассоциированное системное воспаление (Ventilator-Associated Systemic Inflammation — VASI) и могут приводить к прогрессирующему полиорганной недостаточности [1, 2]. Следовательно, ИВЛ может потенцировать механизмы системной воспалительной реакции, вызванной основным заболеванием.

В экспериментах на животных было показано, что при использовании агрессивной вентиляции ухудшается течение существующего ранее воспаления легкого, при этом увеличиваются уровни альвеолярных и систем-

С. П. Нитенко — врач лабораторного отделения;

С. В. Цвиренко — д. м. н., профессор;

А. Л. Левит — д. м. н., зав. РАО ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1;

И. Н. Лейдерман — д. м. н.

ных про- и противовоспалительных цитокинов [5, 8, 9], наблюдалось увеличение накопления нейтрофилов в легких и хемилюминесценции как маркера продукции токсичного радикала кислорода [3], а также увеличение уровней медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), макрофагов в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и системном кровотоке [5, 8].

В большом количестве исследований [1, 6, 8, 10, 11], посвященных изучению уровня медиаторов воспаления в зависимости от вида вентиляционной стратегии при остром легочном повреждении (ОЛП) показано, что применение «протективной» ИВЛ (дыхательный объем 5-7 мл/кг массы тела) приводит к меньшему увеличению цитокинов в плазме крови и значительному снижению летальности по сравнению с контрольной группой (дыхательный объем 10-15 мл/кг).

Дискутируется вопрос о возможности действия ИВЛ как независимого повреждающего легкого фактора, в том числе на легкое без предшествующего повреждения [12, 13].

В связи с указанным выше, представляется актуальной разработка доступных в клинической практике объективных критериев оценки степени влияния ИВЛ на состояние пациентов.

Более определенно говорить о влиянии режимов ИВЛ на состояние легких пациентов при системной воспалительной реакции (СВР) можно было бы при проведении одновременного исследования уровней цитокинов в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и системном кровотоке. Однако инвазивная процедура бронхо-альвеолярного лаважа у пациентов сама по себе может быть причиной выделения цитокинов в кровоток. Кроме того, всегда сложна интерпретация результатов исследования концентрации веществ в БАЛЖ, поскольку остается неустановленным насколько жидкость дыхательных путей и альвеол разбавлена лаважным раствором.

Для практического использования показатели периферической крови являются более доступными. Вместе с тем анализу клинико-диагностической информативности лабораторных показателей крови у пациентов с СВР без ОЛП с разными вентиляционными стратегиями, до настоящего времени были посвящены единичные работы [14]. Недостаток такой информации ограничивает возможности их применения.

Цель исследования: изучить клинико-диагностическое значение лабораторных тестов у пациентов с системной воспалительной реакцией без повреждения легких при «протективной» и традиционной ИВЛ.

Материал и методы

Было выполнено ретроспективно-проспективное исследование 34 взрослых больных с критериями системного воспаления, нуждавшихся в респираторной поддержке. Все обследованные больные были разделены на 2 группы. В группу 1 (n=19) вошли 3 больных с панкреонекрозом и 16 с перитонитом, пациентам проводилась «протективная» ИВЛ. В группу 2 (n=15) вошли 5 больных с панкреонекрозом и 10 с перитонитом, пациентам проводили традиционную ИВЛ. В группе 1 использовался проспективный анализ, в группе 2 — ретроспективный. В исследование включены пациенты в возрасте от 41 до 84 лет, пациенты в группах не отличались по полу и возрасту. Все больные были с сепсисом. Оценка тяжести состояния больных проводилась по шкалам APACHE-II, SOFA. SOFA: при поступлении 1 гр 3 (2;5), 2 гр 4 (4;5) p=0,148,

APACHE- II при поступлении 1 гр 16 (10;22), 2 гр 10 (9;13), на 7е сутки ИВЛ 1 гр 18 (10;22), 2 гр 16 (14;20) разница не достоверна.

Интенсивная терапия, нутритивная поддержка, хирургическая тактика были однотипны, поскольку проводились в одной хирургической клинике в одно время. Больные с ОРДС не включались в исследование.

Летальность 1 гр 32% (15;54%), 2 гр 60% (36%;80%) p=0,095.

ИВЛ в группе-1 осуществлялась на респираторах моделей «Puritan Bennet-7200 ae и 760», в группе-2 — на респираторах «РО-6 р» с увлажнителями «Термофаза». У всех больных вентиляция была признана эффективной, поскольку статистически достоверных отличий по коэффициенту оксигенации (PaO₂/FiO₂) между группами не было. До поступления в стационар ИВЛ не проводилась. Данный контингент требовал ИВЛ не только из-за ОЛП, но и вследствие ежедневных санаций брюшной полости. КО исходный в группе умерших от 231 до 379, в группе выживших от 206 до 300. Средняя длительность ИВЛ в 1-й группе 7 (4;12), во 2-й 10 (9;13) дней. Миорелаксанты не назначались ни в одном случае. Во всех случаях применялся стандартный протокол седации и отлучения от ИВЛ.

Все больные получали стандартизованную интенсивную терапию абдоминального сепсиса. К началу обследования больные находились в устойчивом контролируемом состоянии: отсутствовали грубые волевические, электролитные и метаболические нарушения, критическая анемия.

Протокол исследования: забор сыворотки крови для измерения ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и С-реактивного белка (СРБ) проводили в первые сутки ИВЛ после операции по поводу пе-

ритонита или панкреонекроза и через 7 суток от момента поступления в ОРИТ. Количественную оценку концентрации в сыворотке крови цитокинов — ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α проводили с помощью иммуно-ферментного анализа наборами фирмы «Вектор -Бест» (Новосибирск); концентрацию СРБ измеряли иммунотурбидиметрическим способом на закрытой автоматической системе «Cobas Integra» фирмы «Roche Diagnostics» (Германия); кортизола — на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Elesis 2010» фирмы «Roche Diagnostics» (Германия). При этом за исходный уровень для сравнения использовали рекомендованные для данных наборов границы референтного интервала у людей 18-50 лет, а именно: СРБ- <5 мг/л, ИЛ-6- <10 пг/мл, ИЛ-8- <30 пг/мл, ФНО- α - $<2,5$ пг/мл, кортизола — 1,1-1750 нмоль/л.

В сыворотке крови концентрацию общего белка определяли биуретовым методом; альбумина — по реакции с бромкрезоловым зеленым; глюкозы — глюкозооксидазным методом; мочевины — по реакции с диацетилмонооксидом; креатинина — методом Яффе с использованием реактивов фирмы Sorgray (Польша). Уровень лактата в сыворотке крови определяли лактат-оксидазным методом реактивами фирмы «Bioscop» (Германия) с использованием полуавтоматического фотометра Sorgray-Multi (Польша). Анализ газового состава крови проводился на газоанализаторе AVL Compact-1 (Дания). Единицы измерения общего белка и альбумина — г/л; глюкозы, лактата, мочевины и креатинина — ммоль/л.

Для статистического анализа данных использовалась программа «NCSS and PASS 2004». Признаки указаны в виде медианы и границ

межквартильного интервала (в скобках). Сравнительный анализ количественных признаков проводился с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивались критерием χ^2 . Корреляция между значениями в группах определялась по критерию ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В первые сутки наблюдения у больных 1 группы определялся высокий уровень СРБ (медиана в 44 раза выше верхней границы референтного интервала), ИЛ-6 (почти в 30 раз), ИЛ-8 (в 6,4 раза), в то время как концентрация ФНО- α была близка к нормальной (табл. 1). Обращают на себя внимание также высокие концентрации лактата и глюкозы. На 7 сутки у больных этой группы существенно снизился уровень СРБ (-64,5% $p<0,05$) оставаясь при этом на высоком уровне (медиана в 15,6 раза выше верхней границы референтного интервала), достоверно уменьшилась концентрация ИЛ-6 (-28,3%). Наблюдалась тенденция снижения ИЛ-8 (-34,6% $p>0,05$), а также лактата, глюкозы, кортизола.

Характер сдвигов изучаемых показателей у больных 2 группы в первые сутки наблюдения был аналогичным. При этом значения заметно ниже, чем соответствующие показатели в 1 группе. Достоверно отличались концентрация СРБ (-45,0%), лактата (-36,2%), глюкозы (-37,0%) и кортизола (-56,6%). Отличия по концентрации ИЛ-6 (-12,8%) и ИЛ-8 (-52,4%) были статистически недостоверными. На 7 сутки у больных 2 группы статистически достоверных изменений по сравнению с первыми сутками не наблюдалось. Значения изучаемых показателей

Таблица 1. Сравнение двух групп по лабораторным показателям на 1-е, 7-е сутки

Показатель	1 группа - «протективная» ИВЛ (n=19)		2 группа - традиционная ИВЛ (n=15)	
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
СРБ ^а	220(150;302)	78(40;119)**	121(90;197)*	78(65;113)
ИЛ-6	297(244;429)	213(108;252)**	259(188;326)	250(195;359)
ИЛ-8	191(65;431)	125(88;148)	91(43;142)	144(88;278)
ФНО- α	2,1(0,0;4,9)	0,0(0,0;4,6)	1,0(0,0;4,0)	1,0(0,0;5,0)
лактат	4,7(3,4;6,5)	3,0(1,7;3,6)	3,0(2,4;3,1)*	3,0(2,4;5,0)
об. белок	50,5(43;56)	50,5(47;55)	52,5(48;54)	46,7(39,0;48,0)*
альбумин	24,5(19;28)	23,8(18;26)	27,3(23,2;31)	24,8(20,5;26,9)
глюкоза	9,2(6,0;10,2)	7,0(6,6;8,0)	5,8(5,3;6,8)*	6,1(5,6;7,7)
мочевина	6,5 (5,5;10,4)	7,5 (6,2; 11,4)	4,6 (3,5; 6,5)	6,4 (4,5; 7,8)
креатинин	0,09(0,08;0,1)	0,09(0,08;0,12)	0,1(0,08;0,12)	0,15(0,11;0,22)*
кортизол	1294(713;1980)	589(278;1016)	562(435;728)*	716(571;1025)

Примечание. * — достоверность различий у больных 1-ой и 2-ой групп ($p<0,05$);

** — достоверность различий у больных одной группы на 1-е и 7-е сутки ($p<0,05$);

^а — единицы измерения показателей указаны в разделе материалы и методы.

Таблица 2. Сравнение групп умерших и выживших по лабораторным показателям и по степени тяжести на 1-е, 7-е сутки

Показатель	1 группа – умершие ИВЛ (n=18)		2 группа – выжившие (n=16)	
	1 сутки (n=18)	7 сутки (n=14)	1 сутки	7 сутки
СРБ ^А	133(100;301)	69(48;116)	181(123;256)	86(57;119)
ИЛ-6	251(188;374)	198(145;357)	276(244;429)	233(122;340)
ИЛ-8	146(103;547)*	143(97;255)	75 (31;241)	131(77;209)
ФНО- α	3,0(1; 4)	1,0(0,0;5)	0,0(0,0;4,4)	0,0(0,0;4,6)
лактат	2,8(2,4;3,0)	3,3(2,7;5,5)	3,5(3,1;5)	3,0(1,7;3,4)
об. белок	52(45,5;54)	47(39;48,5)	51(43,4;58)	48(46,4;55,5)
альбумин	24,5(19;28,4)	23,8(18,2;26,2)	25,4(22,1;31,2)	24,8(20,5;26,3)
глюкоза	6,6(5,8;8,1)	6,8(5,9;8,8)	6,8(5,6;9,6)	6,3(5,7; 7)
мочевина	6,3(4,2;9,4)	6,9(4,5;8,2)	5,8(4,3; 7,4)	6,6 (6; 8,7)
креатинин	0,09(0,09;0,16)	0,13(0,1;0,39)	0,08(0,07;0,1)	0,11(0,09;0,14)
кортизол	716(552;797)	1025(490;1360)	614(372;1315)	657(575;760)
PaO ₂ /FiO ₂	312(231;379)	244(206;300)	296(216;354)	230(188;265)
SOFA	5 (3; 6)	8 (6; 11)*	4(3; 4)	3(3; 7)
APACHE II	13 (12; 17)	18 (16; 26)*	14 (10; 17)	14 (8; 18)

Примечание. * – достоверность различий у больных 1-ой и 2-ой групп ($p < 0,05$);

– единицы измерения показателей указаны в разделе материалы и методы.

не отличались от таковых у больных 1 группы, за исключением концентрации креатинина, которая оказалась в 1,7 раза выше. Характер сдвигов в ходе ИВЛ у больных 2 группы был иной. Медиана концентрации СРБ несколько снизилась (подобно 1 группе), вместе с тем медиана концентрации ИЛ-6 — на том же уровне, ИЛ-8 — увеличилась (+58,2% $p > 0,05$), кортизола — также увеличилась (+27,4% $p > 0,05$).

В каждой группе мы рассчитали долю больных, у которых уровень показателей на 7 сутки снизился, и сравнили группы между собой. Уровень СРБ в группе с «протективной» ИВЛ снизился у 91 % больных, в группе с традиционной ИВЛ — у 80% пациентов ($p = 0,045$). При «протективной» ИВЛ уровни ИЛ-6 снизались у 80% больных, при традиционной — у 60% ($p = 0,003$), уровни ИЛ-8 снизались с 1-х на 7-е сутки у 46% больных при «протективной» ИВЛ, а в группе с традиционной ИВЛ — у 40% больных, количество больных, у которых снизился уровень ФНО- α при «протективной» и традиционной ИВЛ — 57 и 50% соответственно.

Необходимо отметить, что со стороны ФНО- α не выявлены отчетливые изменения, к тому же средние значения ФНО- α не превышают референтные значения для данного показателя, в отличие от значений СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8, которые превышают референтные уровни в несколько раз. Ранее было показано, что выделение ФНО- α в альвеолярном пространстве может быть непостоянным, пиковым на сравнительно короткий период времени [15]. Исследователи предположили, что большин-

ство дискуссий в литературе относительно участия ФНО- α в развитии VILI при интактных легких может быть вызвано такой нерезидентной природой выделения этого цитокина.

Результаты оценки состояния больных по шкале APACHE II свидетельствуют, что пациенты группы 1 исходно были тяжелее, чем пациенты группы 2 (6 и 10 баллов соответственно, $p < 0,05$), что подтверждается наличием исходно достоверной разницы по уровням СРБ, лактата, кортизола и глюкозы по сравнению с пациентами группы с традиционной ИВЛ. На 7 сутки разницы по этим показателям между группами нет. В группе с «протективной» ИВЛ на 7 сутки отмечается тенденция к снижению показателей тканевой гипоксии — лактата, глюкозы и кортизола; в группе с традиционной ИВЛ эти показатели остаются без динамики. Концентрация общего белка у пациентов группы с традиционной ИВЛ на 7-е сутки достоверно ниже, а креатинина выше, чем у пациентов группы с «протективной» ИВЛ (табл. 1), уровни альбумина в группе с «протективной» ИВЛ остаются без динамики, в группе с традиционной ИВЛ уровни альбумина снижаются на 9,2% ($p > 0,05$).

Для определения прогностической ценности лабораторных параметров, был проведен анализ показателей в группах умерших и выживших пациентов (табл. 2). При этом не получено достоверной разницы по уровням СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , а уровень ИЛ-8 в группе умерших больных на 1-е сутки был достоверно выше — на 48,6%, чем у выживших. В группе

умерших больных отмечается тенденция к увеличению уровня кортизола с 1-х по 7-е сутки. У выживших уровни кортизола на 1-е и 7-е сутки остаются без динамики.

Клинико-лабораторные данные, а также параметры, характеризующие состояние дыхательной системы у всех пациентов находящихся на ИВЛ были подвергнуты корреляционному анализу. Установлена обратная зависимость между уровнями СРВ и ФНО- α на 7 сутки и значениями коэффициента оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) на 7 сутки ($r=-0,48$; $r=-0,76$ соответственно), что может свидетельствовать об ухудшении дыхательной функции легких при прогрессировании СВР, а также, возможно, о прогрессировании связанного с вентиляцией системного воспаления. Кроме того, установлено наличие обратной связи между уровнями креатинина на 1 сутки и значениями коэффициента оксигенации (КО) на 1 сутки ($r=-0,5$), что, свидетельствует о более выраженном нарушении дыхательной функции легких при почечной дисфункции.

При анализе корреляционных связей в группах умерших и выживших больных на ИВЛ установлена более сильная обратная связь между уровнями ФНО- α на 7-е сутки и КО на 7-е сутки у больных с летальным исходом (в группе умерших $r=-0,86$; у выживших $r=-0,68$). При этом в группе умерших дополнительно установлена обратная связь между уровнями СРВ на 7 сутки и КО на 7 сутки ($r=-0,7$).

В группе выживших установлена прямая зависимость между уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 на 1 сутки и значениями КО на 7 сутки ($r=0,87$; $r=0,62$ соответственно), в то время как в группе умерших такая связь не определялась. Причем исходный уровень ИЛ-8 (на 1 сутки) в группе умерших в 4,9 раз выше верхней границы референтного интервала, а в группе выживших — в 2,5 раза. Эти данные указывают, что исходное умеренное повышение концентрации ИЛ-8 связано с улучшением газообменной функции легких, а значительное увеличение уровня ИЛ-8 на 1 сутки может быть показателем риска летального исхода у пациентов с СВР.

Таким образом, в группе с «протективной» ИВЛ динамика острофазных показателей демонстрирует более благоприятное течение СВР к 7-м суткам, чем в группе с традиционной ИВЛ, и наиболее информативными являются СРВ и ИЛ-6. Кроме того, при «протективной» ИВЛ к 7 суткам снижаются исходно высокие показатели тканевой гипоксии. Более низкий уровень креатинина на 7 сутки может свидетельствовать об отсутствии отрицательного влияния «протективной» ИВЛ на функцию почек по сравнению с традиционной ИВЛ. Более высокие уровни общего белка, стабильные уров-

ни альбумина при «протективной» ИВЛ могут свидетельствовать о меньшей сосудистой проницаемости и отсутствии отрицательного влияния на функцию печени при «протективной» ИВЛ по сравнению с традиционной ИВЛ.

Несмотря на то, что пациенты, которым проводилась «протективная» ИВЛ были исходно тяжелее, длительность ИВЛ в этой группе была достоверно меньше и составила в среднем 7 суток, чем в группе с традиционной ИВЛ, в которой пациенты находились на ИВЛ в среднем 10 суток ($p=0,028$), при этом длительность нахождения пациентов в ОРИТ не зависела от режима ИВЛ.

Выводы

1. Исходно высокая концентрация ИЛ-8 может быть показателем риска летального исхода у пациентов с системной воспалительной реакцией.

2. Уровни ИЛ-6, -8, ФНО- α и СРВ при системной воспалительной реакции не зависят от режима ИВЛ у больных без легочного повреждения.

3. В группе «протективной» ИВЛ к 7 суткам происходит достоверное снижение уровня креатинина, повышение уровня общего белка по сравнению с традиционной ИВЛ.

Литература

1. Slutsky A.R., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1721-1725.
2. Wrigge H., F.Stuber, and C.Putensen. Ventilator-Associated Systemic Inflammation. Year book of ICU. 2001: 35-40.
3. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Medicine.* 1996. V.24: 163-72.
4. Sugiura M, McCulloch PR, Wren S. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77: 1355-1365.
5. von Bethmann A.N., Brasch F., Nusing R., Vogt K., Volk H.D. et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 263-272.
6. Савельев В. С., Гельфанд Б. П. Сепсис в начале 21 века. М.: Литрепа; 2006.
7. Pinhu L., Whitehead T., Evans T., Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet.* 2003; 361. N 9354: 332-340.
8. Chiumello D., Pristine G., Slutsky A.S. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 109-116.
9. Tremblay L., Valenza F., Ribeiro S. P. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 944-952.
10. Stuber F., Wetergrove S., Schroder S. Release of cytokines by low-PEEP high tidal volumes ventilation in patients with ALI. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: A457.
11. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with low tidal volume as compared with traditional tidal volume for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342: 18: 1301-1308.

Полный список литературы см. на сайте www.urmj.ru