

Дрозд Андрей Васильевич

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КРИТЕРИЕВ ТЯЖЕСТИ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С ПОЗИЦИИ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Муниципального учреждения городская клиническая больница №33 г. Екатеринбурга

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор **Руднов Владимир Александрович**

Научный консультант

Доктор медицинских наук, профессор **Гринберг Лев Моисеевич**

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук

Зислин Борис Давидович

Доктор медицинских наук

Скорняков Сергей Николаевич

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «23» декабря 2008 года в 10 – 00 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01 созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава (620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17), а с авторефератом на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «20» ноября 2008г.

Учёный секретарь совета по защите докторских диссертаций
д.м.н., профессор



Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

К настоящему времени обобщение значительного количества новых данных позволило выйти на качественно иной уровень понимания воспаления как общепатологического процесса, лежащего, в том числе и в основе патогенеза многих критических состояний, включая сепсис, тяжёлую ожоговую и механическую травму, некротизирующий панкреатит и др.

Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Установлено, что при выраженном локальном воспалении или несостоятельности механизмов, ограничивающих его течение, некоторые из них могут проникать в системную циркуляцию, оказывая длиннодистантные повреждающие эффекты (В.А. Черешнев и Е.Ю. Гусев, 2002; R. Bone, 1992; A. Beal et al., 1999; J. Marshall 2001). Существуют немногочисленные экспериментальные и клинические исследования, выполненные на разнородных группах больных, которые демонстрируют повышение содержания отдельных цитокинов в крови при пневмонии (В.Г. Кукуес и А.А. Игонин, 2003; М.А. Скопинцев, 2006; C. Monton et al. 1999; G. Antunes, 2002). Опираясь на них можно утверждать, что пневмония, как локальный инфекционный процесс, также может осложниться развитием синдрома системной воспалительной реакции (СВР), то есть сепсисом в современном его понимании. Между тем, в клинической практике, и по настоящее время, существует определённый диссонанс в определении пневмониогенного сепсиса, который согласно большим эпидемиологическим исследованиям, занимает первое место при классификации патологического процесса по локализации первичного очага (D. Angus et al., 2001; C. Alberti et al., 2002). Наряду с критериями диагностики сепсиса с позиций тяжести СВР - «сепсис\тяжёлый сепсис\ септический шок (АССР\SCCM, 1991), получили распространение, существующие в нескольких вариантах критерии «тяжёлой пневмонии» (S. Ewig et al. 2000). Между тем, понятие «тяжёлая пневмония»

возникло не как результат патофизиологического обоснования сути патологического процесса, а как характеристика возможности неблагоприятного исхода.

Т.И. Мартыненко и соавт. (2003) попытались оценить взаимосвязь тяжёлой пневмонии и сепсиса по критериям ACCP\SCCM для 136 пациентов находившихся в ОРИТ. Ими установлено, что все пациенты с тяжёлой пневмонией имели от 2-х до 4-х критериев синдрома СВР.

К сожалению, авторы не охарактеризовали пациентов с позиций органной состоятельности, её тяжести и исхода, не исследовали маркеры системного воспаления.

Главный недостаток для реаниматолога при работе с критериями тяжёлой пневмонии состоит в том, что с этих позиций нельзя подойти к реализации на практике современных консенсусных рекомендательных протоколов интенсивной терапии сепсиса, в основе которых лежит стратификация больных по наличию органной дисфункции и количественной оценке тяжести состояния (SSC-2004; PASCXI-2004).

Отсутствуют работы, отражающие сопоставления цитокинового ответа и тяжести инфекционного процесса согласно классификации ACCP\SCCM, а также влияние отдельных медиаторов системного воспаления (СВ) на формирование органно-системной дисфункции в изолированной группе больных с внебольничной пневмонией. Остаётся также неясным влияние преморбидного фона пациента и обширности поражения, лёгких на особенности реализации синдрома СВ.

Большинство исследований посвящённых оценке цитокинового профиля выполнено у пациентов с госпитальной пневмонией (ГП), имевших тяжёлую фоновую патологию, которая, сама по себе, являясь фактором инициирующим СВ, в итоге затрудняла понимание вклада присоединившегося воспаления в лёгких на течение процесса в целом.

Кроме того, в силу низкой специфичности клинико-лабораторных критериев синдрома СВР, представляется оправданной оценка взаимосвязи

между уровнем циркулирующих медиаторов, тяжестью функциональных органно-системных расстройств и морфологическими изменениями.

Наконец, не понятно, какие из ключевых медиаторов СВ – цитокинов, обладают наибольшей информационной ценностью в определении прогноза исхода внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом.

Цель исследования

Обоснование выбора критериев тяжести и прогноза течения внебольничной пневмонии с позиции синдрома системного воспаления

Задачи исследования

1. Установить частоту развития синдрома системной воспалительной реакции, органной дисфункции, особенности их структуры и взаимосвязь с исходом при внебольничной пневмонии.

2. Определить влияние цитокинового профиля на составляющие синдрома системной воспалительной реакции, маркеры органной дисфункции, общую тяжесть состояния и исход патологического процесса.

3. Изучить роль возраста, преморбидного фона и объёма поражения лёгочной ткани на выраженность системного воспаления, и провести анализ ответа на интенсивную терапию в зависимости от исходной тяжести синдрома полиорганной дисфункции.

4. Провести клинико-морфологические сопоставления системной воспалительной реакции у погибших больных с внебольничной пневмонией.

5. Установить информационную ценность маркеров системного воспаления в плане определения раннего прогноза исхода у пациентов с пневмониогенным сепсисом.

6. Выполнить оценку взаимосвязи между провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО - α) и индексами шкал SOFA и APACHE-II.

Научная новизна

Впервые получены данные, характеризующие цитокиновый и острофазовый ответ у пациентов с внебольничной пневмонией, осложнённой пневмониогенным сепсисом, в зависимости тяжести инфекционного процесса.

Установлено влияние отдельных провоспалительных цитокинов на формирование составляющих синдрома системной воспалительной реакции и развитие органной дисфункции. Доказана взаимосвязь между уровнем циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО - α и тяжестью функциональных органно-системных расстройств. Определена высокая информационная значимость ИЛ-8 и ИЛ-10 в качестве маркеров раннего прогноза исхода у пациентов с пневмониогенным сепсисом.

Практическая значимость работы

Результаты исследования обосновывают целесообразность рассмотрения внебольничной пневмонии с позиций системной воспалительной реакции и критериев сепсиса ACCP\SCCM.

Данный подход позволяет стратифицировать популяцию больных с внебольничной пневмонией по степени тяжести, установить ранний прогноз и определить показания для госпитализации в ОРИТ, оценить ответ на проводимую интенсивную терапию и необходимость её коррекции.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с внебольничной пневмонией и синдромом системной воспалительной реакции в системном кровотоке регистрируется появление высоких концентраций провоспалительных цитокинов. Формирование органной дисфункции происходит в условиях дальнейшего увеличения содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 при общей устойчивой тенденции к повышению уровня других провоспалительных медиаторов. Развитие септического шока сочетается с устойчивым повышением содержания всего пула провоспалительных цитокинов, за исключением ИЛ-1 β .

2. Ответ на проводимую интенсивную терапию определяется наличием и тяжестью синдрома полиорганной дисфункции. У умерших больных с внебольничной пневмонией, осложнённой тяжелой системной воспалительной и ПОН, при секционном исследовании выявляются признаки классического сепсиса: проявления респираторного дистресс-синдрома, некротического нефроза, генерализованного васкулита, гиперплазии пульпы селезенки.

3. Наибольшей информационной ценностью в плане определения раннего прогноза исхода у пациентов с пневмониогенным сепсисом обладают ИЛ-8 и ИЛ-10.

4. Значения индекса шкалы SOFA отражают выраженность системной воспалительной реакции и обладают высокой дискриминирующей способностью в течение всего срока интенсивной терапии в определении лиц с риском неблагоприятного исхода.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты исследований доложены на X съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2006), Национальных Конгрессах пульмонологов (Санкт-Петербург, 2006; Казань, 2007), Конференции молодых учёных (Екатеринбург, 2007).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ – 5.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в практике работы ОРИТ МО «Новая больница», РАО ГКБ №7, в процессе преподавания на кафедре анестезиологии и реаниматологии УГМА, в научных исследованиях лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Работа иллюстрирована 19 рисунками и 19 таблицами. Указатель литературы содержит 27 отечественных и 103 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

В исследование включено 780 пациентов с внебольничной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в ГКБ №33 период с 2003 –2005гг., из них 213 - в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагноз пневмонии устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов рентгенологического исследования.

Показанием для госпитализации в ОРИТ служило осложнение пневмонии синдромом системной воспалительной реакции (СВР).

Диагностика синдрома СВР базировалась на основании регистрации, по крайней мере, двух из четырёх клинико-лабораторных параметров:

1. Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
2. ЧСС > 90 ударов/мин;
3. ЧД > 20 дыхательных движений/мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт ст;
4. Лейкоциты периферической крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ или число палочкоядерных форм более 10% (критерии ACCP/SCCM).

Скрининг всей популяции госпитализированных за указанный срок больных требовался для анализа эпидемиологии СВР при внебольничной пневмонии. Более подробному анализу с заполнением специально разработанной информационно-регистрационной карты были подвергнуты 213 пациентов, у которых период лечения в стационаре включал в себя и этап пребывания в ОРИТ.

О формировании синдрома системного воспаления судили на основании регистрации определяющих критериев феноменов этого процесса:

- синдром СВР (провоспалительный цитокиновый профиль, СРБ, ЛПСБ);
- дистресс-реакция нейроэндокринной системы (АКТГ, кортизол);
- маркеры системной альтерации (миоглобин, тропонин Т);
- органная дисфункция;
- состояния факторов противовоспалительной резистентности (ИЛ-10).

Наличие органной дисфункции и степень её тяжести устанавливали на основании критериев шкалы SOFA в баллах, оценку тяжести общего состояния

пациентов проводили по шкале АРАСНЕ-II, при поступлении, на 2 -3-е и 5 - 7-е сутки пребывания в ОРИТ.

Методы лабораторного исследования и статистической обработки материала

У 31 больного при поступлении до начала лечения и на фоне интенсивной терапии (2-3-и сутки) иммунохемотропным методом на закрытой автоматической системе «Immulite» фирмы DPC определяли в плазме крови содержание циркулирующих цитокинов – ИЛ-1 β ; ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО- α ; ИЛ-10; рецептора ИЛ-2(ИЛ-2r); острофазных белков липополисахарид -связывающего белка(ЛПСБ) и С-реактивного белка(СРБ); тропонина Т и миоглобина.

В качестве контроля служили предельно допустимые границы нормальных значений медиаторов у 50 условно здоровых доноров крови и медработников, проходивших диспансерное обследование в возрасте 18 – 45 лет: для ИЛ-1;6;10 < 5 пг\мл; ФНО - α < 8 пг\мл; ИЛ-8 < 10 пг\мл; СРБ < 1 мг\дл.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Excel» для Windows XP, программы «BIOSTAT» и ППП «STATISTICA». Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). О типе распределения в выборке судили по тестам Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилкса, а также по графическому соответствию нормальному распределению данных. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест) для количественных показателей с нормальным распределением, по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U-тест) для количественных показателей с распределением отличным от нормального и по критерию z для качественных показателей. При условии однородности дисперсий трех групп, для определения достоверности межгрупповых различий рассчитывали p дисперсионного анализа ANOVA-тест, а при неоднородности -H-тест Крускала-Уоллиса. Для выявления

взаимосвязи степени системного воспаления и изучаемого показателя, указаны значение и коэффициент ранговой корреляции Спирмена R.

Прогностическую значимость отдельных цитокинов определяли с помощью ROC–анализа и построения характеристических кривых, используя программу «Medcalc».

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для всех данных выполнялась полная описательная статистика в следующем виде: процент больных в изучаемой популяции, среднее арифметическое значений, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, медиана значений, 25-й и 75-й перцентили.

Распространённость синдрома системной воспалительной реакции и структура органной дисфункции у больных с внебольничной пневмонией

Анализ всей популяции госпитализированных больных с подтверждённым диагнозом внебольничной пневмонии показал, что развитие синдрома системной воспалительной реакции (СВР) наблюдалось у 207 из 780(26,5%) человек. В результате дополнительного обследования выполненного при поступлении, все больные с синдромом СВР в зависимости от наличия органно-системной дисфункции (ОД) и признаков шока разделены на три группы.

- 1 группа (107 больных)– ВП + СВР без органной дисфункции,
- 2 группа (70 больных)– СВР в сочетании с ОД
- 3 группа (30 больных) - СВР + ОД + Шок

Таким образом, при осложнении ВП синдромом СВР, относительная частота развития функциональных органно-системных нарушений составляла – 48,3%, включая шок – 14,5%. Структура ОД при ВП в момент госпитализации в ОРИТ представлена в таблице 1.

Структура органной дисфункции при осложнении пневмонии
синдромом системной воспалительной реакции

Дисфункция системы\органа	Частота развития в структуре СВР	Частота развития в структуре органной дисфункции	Частота развития в общей популяции больных с ВП
Острая дыхательная недостаточность (ОДН)	100 (48,3%)	100%	11,7%
Энцефалопатия	44 (21,2%)	44%	5,6%
Острая почечная дисфункция (ОПД)	38 (18,4%)	38%	4,9%
Коагулопатия потребления (КП)	34 (16,4%)	34%	4,4%
Острая печёночная дисфункция (ОпечД)	21 (10,1%)	21%	2,7%
Шок	30 (14,5%)	30%	3,8%

В результате анализа установлено, что первым органом, стоящим в цепи развития функциональных органических повреждений при осложнении ВП синдромом системного воспаления являются сами лёгкие, что проявлялось снижением их оксигенирующей способности. Коэффициент оксигенации (PaO_2/FiO_2) у больных 2-й группы составлял - 279 ± 91 , а при развитии септического шока – 184 ± 60 в отличие от первой группы пациентов – 373 ± 38 ($p=0,01$). Повреждение других органов и систем всегда реализовалось на фоне

уже существующего снижения оксигенирующей функции лёгких. Наиболее уязвимыми в этом отношении оказались головной мозг и почки.

Увеличение числа органов, вовлечённых в процесс формирования ПОН, повышало риск летального исхода. Однако, в отличие от перитонита, согласно опубликованным в литературе данным (В.А. Руднов, 1995; Е.Б. Гельфанд, 1998), при ВП, осложнённой сепсисом, все пациенты с синдромом ПОН, включавшим менее 3-х органов или систем повреждения, выжили.

Роль цитокинового дисбаланса в формировании клинико-лабораторных проявлений СВР и органно-системных расстройств

Так же мы попытались с помощью построения корреляционных взаимосвязей определить влияние цитокинемии на составляющие синдрома СВР у больных с ВП.

В результате оказалось, что в определённой степени такое влияние существует: развитию тахикардии связано, в том числе, с увеличением концентрации ИЛ-10($r=0,34$; $p=0,05$) и ЛПСБ($r=0,50$; $p<0,01$), а тахипноэ - с ИЛ-8($r=0,35$; $p<0,05$). На появление юных форм палочкоядерных лейкоцитов и выраженность левого сдвига в формуле крови оказывали влияние все изучаемые нами цитокины: ИЛ-1 β ($r=0,47$; $p<0,01$); ИЛ-6($r=0,54$; $p<0,001$); ИЛ-8($r=0,57$; $p<0,001$); ИЛ-10($r=0,58$; $p<0,001$); ФНО - α ($r=0,38$; $p<0,03$). Между тем, безусловно, более значимой является оценка взаимосвязи между цитокиновым профилем и тяжестью или стадией инфекционного процесса согласно критериям ACCP\SCCM (Табл. 2)

Концентрация цитокинов в плазме крови и
тяжесть инфекционного процесса (критерии АССР\SCCM)

		ИЛ-1 β пг\мл	ИЛ-6 пг\мл	ИЛ-8 пг\мл	ИЛ-10 пг\мл	ФНО - α пг\мл
С В Р	п, БОЛЬНЫХ	10	10	10	10	10
	М \pm SD	5,9 \pm 2,4 (5,0 – 12,5)	535 \pm 1352 (10-4354)	60 \pm 141 (8-460)	20,7 \pm 19,7 (5 – 47,4)	10,3 \pm 9,0 (4 – 32,7)
	Медиана	5,0	68,4	14,5	10,5	6,8
	25%	5,0	24,8	12,5	6,2	4,0
	75%	5,1	133,0	17,0	46,3	15,0
	p ₁ (U-тест)	0,31	0,02	0,04	0,17	0,08
О Д Н	п, БОЛЬНЫХ	9	9	9	9	9
	М \pm SD	10,9 \pm 8,1 (4 – 28)	2332 \pm 4063 (54 – 12800)	1036 \pm 2442 (12 – 7500)	102,3 \pm 120 (4-294)	23,7 \pm 18,7 (4-54)
	Медиана	9,6	1000,0	124,0	39,1	25,2
	25%	5,0	409,0	20,7	19,2	7,8
	75%	11,3	1482,0	701,0	198,0	35,5
	p ₂ (U-тест)	0,52	0,75	0,26	0,62	0,08
Ш О К	п, БОЛЬНЫХ	12	12	12	12	12
	М \pm SD	20,8 \pm 28,8 (5 – 106)	3011 \pm 4487 (27– 10870)	1723 \pm 2799 (16 – 7500)	208 \pm 350 (5 – 1270)	49,4 \pm 39,3 (7,5 – 141)
	Медиана	9,0	1000,0	199,5	107,9	42,5
	25%	5,0	157,5	55,0	11,2	16,6
	75%	26,2	5505,0	2039,0	193,5	70,5
	p ₃ (U-тест)	0,17	0,01	< 0,01	0,04	< 0,01
	p (H-тест)	0,27	0,02	< 0,01	0,11	< 0,01
	R (Spearman)	0,29	0,41	0,6	0,37	0,62
p (R-тест)	0,11	0,02	< 0,01	0,04	< 0,01	

Примечание: p₁-между 1-й и 2-й группой; p₂-между 2-й и 3-й группой; p₃-между 1-й и 3-й группой

Рассмотрение и анализ полученных данных позволяют выйти на формулировку следующих положений:

- У большинства больных имеющих клинические проявления СВР в системном кровотоке регистрируется появление провоспалительных цитокинов. В наибольшей степени и, прежде всего, это касалось ИЛ-6. Действительно, верхняя граница значений у обследованных нами 50 доноров была для ИЛ-1;6;10 < 5 пг\мл; для ФНО α < 8 пг\мл; а для ИЛ-8 < 10 пг\мл. У отдельных больных уровни гистогормонов в крови превышали нормальное содержание в десятки и сотни раз. Между тем, стало очевидным существование неоднородности цитокинового ответа на инфекционно - воспалительный процесс в лёгких. Из 10 обследованных пациентов с СВР без органной дисфункции повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 наблюдалось у 9; ФНО α – у 3; ИЛ-1 β - у двух человек. Судя по медиане, в среднем в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами увеличивалось содержание и противовоспалительного цитокина ИЛ – 10, но этот ответ также носил индивидуальный характер: у 7-х пациентов данный медиатор вообще не обнаруживался в системном кровотоке.

С нашей точки зрения индивидуальность ответа на очаг повреждения на начальных этапах СВР является своеобразным подтверждением отличия биологических систем от механических, для которых характерна определённая хаотичность и многовариантность реакций.

- Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР происходило в условиях дальнейшего статистически значимого увеличения содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 при общей устойчивой тенденции к повышению содержания других провоспалительных медиаторов.

- Развитие септического шока сочеталось со статистически значимым и устойчивым повышением содержания всего пула провоспалительных цитокинов, за исключением ИЛ-1 β . У всех пациентов с шоком регистрировался рост их концентрации: ИЛ-6 – в 5-2000 раз; ИЛ-8 – в 1,6 – 750 раз; ФНО α - в 2 – 17 раз.

- Очевидно, что повышение содержание ключевого противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не компенсирует «воспалительный натиск» и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе воспаление – противовоспаление. Так, если при развитии органной дисфункции и шока содержание ИЛ-6 увеличивается в 290 - 400, а ИЛ-8 в 100 –170 раз от нормальных значений, то ИЛ-10 только в 10-20 раз. Если попытаться оценить в количественном отношении баланс в системе воспаление\антивоспаление по коэффициентам ФНО - α \ИЛ-10; ИЛ-6\ИЛ-10 и ИЛ-8\ИЛ-10 на разных стадиях инфекционного процесса, то получается следующая картина, которая отражена в таблице 3.

Таблица 3

Дисбаланс цитокинового ответа при внебольничной пневмонии,
осложнённой сепсисом

Показатель	Нормальное значение	СВР	СВР + ОД	Септический шок
ФНО- α \ИЛ-10	1,3	0,50 \pm 0,45	0,23 \pm 0,21	0,24 \pm 0,25
ИЛ-6\ИЛ-10	1,0	25,8 \pm 54,4	22,8 \pm 36,9	14,5 \pm 22,4
ИЛ-8\ИЛ-10	2,0	2,9 \pm 4,6	10,1 \pm 18,3	8,3 \pm 8,0

Можно отметить, что суть дисбаланса состоит в преобладание системной провоспалительной активности на всех стадиях инфекционного процесса, исключительно за счёт ИЛ-6 и ИЛ-10. Снижение коэффициента ФНО - α \ИЛ-10 менее 1,0 указывает на его контролируемое ограничение активности при пневмонии под действием главного противовоспалительного цитокина. Если соотношение ИЛ-6\ИЛ-10 подвержено относительному снижению по

сравнению с исходным этапом, то тенденции к нейтрализации ИЛ-8 практически не регистрируется.

В свете принятой на сегодня классификации тяжести инфекции, сепсис, тяжёлый сепсис (сепсис с ОД) и септический шок рассматриваются в качестве некоего непрерывного континуума. Результаты, полученные нами при определении достоверности межгрупповых различий с помощью Н-теста Крускала-Уоллиса и обнаружение взаимосвязи степени системного воспаления, органно-системных расстройств и уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО - α , посредством расчёта коэффициентов ранговой корреляции позволяют утверждать о наличии указанной закономерности и для внебольничной пневмонии. О вкладе отдельных провоспалительных цитокинов в развитие функциональных нарушений в конкретных органах можно судить на основании данных таблицы 4.

Таблица 4

Коэффициенты корреляции цитокинов с маркерами органно - системной дисфункции шкалы SOFA

	Креатинин		Билирубин		Балл по Глазго		Тромбоциты		PaO ₂ /FiO ₂	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИЛ-1 β	0,38	0,04	0,46	0,01	-0,39	0,03	-0,45	0,01	-0,24	0,20
ИЛ-6	0,41	0,02	0,41	0,03	-0,56	0,001	-0,52	0,001	-0,39	0,03
ИЛ-8	0,67	0,001	0,53	0,001	-0,57	0,001	-0,62	0,001	-0,56	0,001
ИЛ-10	0,63	0,001	0,50	0,1	-0,51	0,001	-0,56	0,001	-0,57	0,001
ФНО α	0,65	0,001	0,52	0,001	-0,37	0,04	-0,51	0,001	-0,51	0,001
ИЛ-2 ρ	0,36	0,05	0,30	0,12	-0,55	0,04	-0,20	0,28	-0,37	0,04

В результате можно утверждать, что все провоспалительные цитокины в той или иной степени участвуют в формировании функциональных органно-системных нарушений.

При исследовании статистической значимости взаимосвязи отдельных цитокинов со шкалами количественной оценки тяжести состояния, таковая также была обнаружена, и, прежде всего, для шкалы SOFA. Общий индекс тяжести полиорганных расстройств имел прямую тесную связь с ФНО α – $r=0,61(p<0,001)$; ИЛ-8 – $r=0,71(p<0,001)$; ИЛ-6 – $r=0,39(p=0,03)$; ИЛ-10 – $r=0,59(p<0,001)$; ИЛ-1 β – $r=0,41(p=0,02)$. Аналогичная взаимосвязь со шкалой общей тяжести состояния APACHE-II была менее заметной и касалась только ФНО α – $r=0,61(p=0,02)$; и ИЛ-2 ρ – $r=0,559(p=0,04)$.

Развитие септического шока сочетается с максимальной активацией провоспалительного цитокинового каскада, и в отличие от больных, не имевших гемодинамических расстройств, при данном синдроме наблюдалось одновременное повышение в системном кровотоке всего комплекса провоспалительных гистогормонов. Причём, судя по медиане значений вариационного ряда, содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в системной циркуляции при шоке повышалось по сравнению с пациентами без признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности в 9 и 35 раз, соответственно. Однако, определённое прямое влияние на уровень среднего артериального давления (САД) оказывали лишь два из них: ИЛ-8 ($r=-0,41$; $p<0,02$); ФНО α ($r=-0,36$; $p<0,05$).

Длительность заболевания, объём поражения лёгочной ткани и выраженность цитокинового ответа

Данный анализ проводился среди всех больных, включенных в исследование по оценке СВ. В зависимости от длительности заболевания все пациенты были подразделены на две группы : группа А – 1-3 суток, группа В – более 3-х суток. В результате в группу А было включено 7 человек, в группу В – 24 человека.

В результате анализа данных можно утверждать, что длительность заболевания – воспаления лёгочной ткани в сроке до 8 суток до поступления в стационар и начала лечения не оказывала принципиального воздействия как на

выраженность цитокинового ответа, так и на и его профиль: ФНО α $-25,8 \pm 25,0$ vs $32,3 \pm 35,6$ пг\мл ($p=0,65$); ИЛ-6 – 2567 ± 3974 пг\мл vs 1554 ± 3458 пг\мл ($p=0,1$); ИЛ-8 – 830 ± 1911 vs 1117 ± 2452 пг\мл ($p=0,47$).

Наш вывод основан также и на том, что в своём исходном состоянии пациенты не отличались по значениям индексов тяжести состояния и органной дисфункции: АРАСНЕ-II ($16,5 \pm 8,5$ vs $16,9 \pm 8,6$; $p > 0,05$) и SOFA ($4,3 \pm 3,7$ vs $4,5 \pm 4,0$; $p > 0,05$).

Для вынесения заключения о возможности влияния объёма лёгочной ткани, вовлечённого в воспалительный процесс на выраженность цитокинового ответа все больные были также разделены на две группы: группа А – с поражением 1-2 сегментов в легких, группа В – с поражением 3-х и более сегментов в различных долях легких (многодолевое поражение). В своём исходном состоянии пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (38 ± 25 vs 53 ± 20 ; $p > 0,05$) и индексам тяжести состояния: АРАСНЕ-II ($12,8 \pm 11,8$ vs $17,3 \pm 6,0$; $p > 0,05$) и SOFA ($3,4 \pm 3,0$ vs $4,6 \pm 3,5$; $p > 0,05$). Оказалось, что объём лёгочной ткани, вовлечённой в воспаление, также не детерминировал цитокиновый профиль: ФНО α $-23,6 \pm 28,6$ vs $26,4 \pm 21,2$ пг\мл ($p=0,20$); ИЛ-6 – 1723 ± 2947 vs 1839 ± 3805 пг\мл ($p=0,43$); ИЛ-8 – 867 ± 2163 vs 1060 ± 2438 пг\мл ($p=0,64$).

В целом, по результатам выполненного сопоставления можно заключить о том, что ни объём поражения лёгких, ни длительность существования воспаления в пределах 8 суток не оказывают определяющего влияния на выраженность системной воспалительной реакции. По – видимому, ведущее значение имеют индивидуальные, возможно, генетические особенности пациента, программирующие ответ организма на локальное инфекционное повреждение.

Анализ ответа на интенсивную терапию с позиций исходной тяжести синдрома системного воспаления

Из 31 больного включённого в исследования по комплексной оценке системного воспаления в результате проводимой интенсивной терапии выздоровели –22, погибли 9. Мы выполнили сопоставление исходного фона больных до начала проводимого лечения в ОРИТ. Результаты отражены в таблице 5.

Таблица 5

Сравнение цитокинового профиля у выживших (А) и умерших (В) больных с внебольничной пневмонией в исходном состоянии

		СРБ	ЛПСБ	ИЛ-1В	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ФНО-α
А	М	27,8	289,7	8,3	1205,0	244,1	48,1	23,1
	SD	16,8	212,3	6,0	2822,9	468,9	69,8	23,9
	Медиана	27,0	232,0	5,0	174,5	21,9	19,2	14,2
	25%	16,7	125,5	5,0	59,5	14,0	6,2	5,9
	75%	37,2	462,0	11,3	1000,0	163,0	47,4	32,7
	р (Стьюдент)	0,23	0,76					
	р (Манн Уитни)			0,169	0,05	0,008	0,01	0,07
В	М	38,0	259,7	24,8	3995,2	2803,9	288,2	44,6
	SD	29,6	143,7	32,6	4843,4	3582,7	385,3	42,3
	Медиана	28,7	275,5	9,6	1140,0	236,0	198,0	37,1
	25%	18,9	185,0	5,0	1000,0	133,0	91,7	22
	75%	53,8	389,0	26,3	9870,0	7500,0	280,0	35

Полученные данные позволяют понять, что при рассмотрении тяжёлой внебольничной пневмонии с позиций СВ, неблагоприятный исход связан с прогрессированием этого патологического процесса, главный вклад в поддержание которого вносит сохранение высоких концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8. Установлена высокая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-10 и длительностью пребывания в ОРИТ ($r = + 0,86$; $p = 0,001$). В этой связи, длительное сохранение высоких значений в крови ИЛ-10 мы рассматриваем не только в плане компенсации прогрессирующего воспаления, данный феномен

может играть и негативную роль. Снижения иммунной реактивности у лиц переживших фазу критического состояния создаёт условия для присоединения и прогрессирования второй инфекционной волны, которая уже связана с бактериями возбудителями госпитальных инфекций\суперинфекций.

Полученные нами данные позволяют, уже при поступлении в ОРИТ, с помощью исследования в крови содержания ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 выделить группу пациентов с ВП, осложнённой сепсисом, которая не отвечает на оптимальную антибактериальную и поддерживающую терапию и требует использования дополнительных лекарственных средств, в частности обладающих антимицетической активностью.

Клинико-морфологические сопоставления системной воспалительной реакции у погибших больных с внебольничной пневмонией

Как показал выполненный нами анализ литературы, в реальной клинической практике пневмония, осложнённая тяжёлой СВР, в качестве сепсиса, как правило, не рассматривается.

В этой связи мы поставили задачу сопоставления морфологических изменений в органах и тканях с биохимическими проявлениями СВР у погибших пациентов.

В этом разделе приведены результаты ретроспективного анализа (реэскпертизы) материалов патологоанатомических вскрытий 7 больных, страдавших пневмониями, которые вошли в основную группу исследования, и у которых, несмотря на интенсивную терапию, заболевание закончилось летальным исходом. В итоге, результаты выполненных патоморфологических исследований мы можем резюмировать следующим образом: у всех умерших выявлен сепсис: у 6 - острейший сепсис в виде септического шока с обязательным наличием респираторного дистресс-синдрома; у 1-го больного на фоне распространенной пневмонии развилась септикопиемия (с очаговой – септической пневмонией). При гистологическом исследовании аутопсийного материала, получены следующие результаты: в легких, помимо воспалительных изменений, у всех умерших от септического

пневмониогенного шока больных обнаружены проявления острого респираторного дистресс-синдрома в виде неравномерного кровенаполнения микроциркуляторного русла легочной ткани, внутрисосудистого лейкостаза, появления стазов и сладжей эритроцитов, эритроцитарных и гиалиновых микротромбов, мегакариоцитов в капиллярах, диапедезных периваскулярных кровоизлияний, появления гиалиновых мембран в альвеолах.

В сердце, печени, почках – отек стромы, полнокровие сосудов микроциркуляции, «шоковая» перестройка гемодинамики, внутрисосудистый лейкостаз, проявления ДВС-синдрома, слабо выраженная и преимущественно круглоклеточная инфильтрация стромы, дистрофические изменения клеток паренхимы вплоть до некробиоза (в почках – гидропическая и гиалиново-капельная дистрофия с развитием нефроза, в печени – жировая мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия вплоть до жирового гепатоза, миокард - липофусциноз и гидропическая дистрофия кардиомиоцитов). В головном мозге – подобные вышеперечисленным расстройства гемодинамики и дистрофические изменения нейронов, а также в 2 из 6 случаях в воспалительный процесс оказались вовлечены и мягкие мозговые оболочки с развитием серозного и серозно-гнойного лептоменингита. В органах иммуно- и гемопоеза наблюдались реактивные и гиперпластические изменения, выраженные в различной степени: в селезенке – преимущественно лейкоцитоз стромы красной пульпы (на фоне истощения фолликулов), в костном мозге губчатых и трубчатых костей – миелоидная гиперплазия и мегакариоцитоз.

Сравнительная оценка информационной значимости содержания в плазме крови цитокинов, белков острой фазы и маркеров органной альтерации для определения раннего прогноза исхода пневмонии,

осложнённой сепсисом

С точки зрения клинического прагматизма существует необходимость определения минимальной достаточности количества признаков. С современных позиций своеобразным «золотым стандартом» точности диагностического признака является ROC – анализ (Receiver Operator

Characteristic), основанный на построении характеристических кривых, позволяющих подобрать компромиссное решение между его чувствительностью и специфичностью. При проведении ROC – анализа мы разбили все изучаемые параметры на три группы по их роли в процессе системного воспаления: цитокины, острофазовые белки, маркеры органной альтерации. При рассмотрении цитокинов с позиций точности диагностического теста в предсказании неблагоприятного исхода, определяется их неоднородность. Статистически значимое различие площади под характеристической кривой по отношению к диагонали – ($p=0,5$) было получено только в отношении двух из них – ИЛ-8 и ИЛ-10 (табл. 6). Согласно существующей классификации качество модели (информационной ценности) по экспертной шкале для значений AUROC относилось к категории «очень хорошее» - 0,80 – 0,90.

Таблица 6

Сравнительная оценка прогностической значимости цитокинов по результатам ROC – анализа

Цитокин	Площадь под характеристической кривой ($Q \pm SE, 95\% CI$)	P, по отношению AUROC =0,5	Точка разделения (Cut-off)	Чувствительность	Специфичность
ФНО α	0,71 \pm 0,11 (0,52 - 0,86)	0,056	>35,5пг\мл	81,8%	55,6%
ИЛ-1 β	0,65 \pm 0,11 (0,46 – 0,81)	0,18	>18,7пг\мл	55,5%	44,7%
ИЛ-6	0,70 \pm 0,10 (0,58 – 0,79)	0,09	>22,6пг\мл	52,5%	61,4%
ИЛ-8	0,81 \pm 0,09 (0,63 - 0,93)	0,001	>124пг\мл	72,7%	77,8%
ИЛ-10	0,80 \pm 0,10 (0,61 – 0,92)	0,002	>154пг\мл	95,2%	66,7%

Следует отметить, что построение характеристической кривой для ИЛ-6 нивелировало значимое различие, обнаруженное нами ранее между умершими и выжившими больными, показав нецелесообразности его использования в качестве предиктивного маркера выживаемости.

Используемая нами программа позволяет выйти на оптимальные с прогностической точки зрения конкретные количественные значения медиаторов на основании расчёта чувствительности и специфичности при различных концентрациях. В результате установлено, что таковыми являются для ИЛ-8 >124 пг\мл (при чувствительности – 72,7% и специфичности-77,8%), а для ИЛ-10 >154 пг\мл (чувствительность – 95,2% и специфичность-66,7%).

В тоже время проведённый анализ не даёт возможности аттестовать в качестве ранних предикторов исхода пневмониогенного сепсиса белки острой фазы и маркеры повреждения мышечной ткани и миокарда.

Значения площадей под характеристическими кривыми для этих параметров не имели статистически значимой разницы по отношению к диагонали (табл. 7) не позволяют вынести позитивного заключения.

Таблица 7

Сравнительная оценка прогностической значимости острофазовых белков, миоглобина и тропонина по результатам ROC-анализа

Маркер	Площадь под характеристической кривой($Q \pm SE$, 95% CI)	P, по отношении AUROC =0,5	Точка разделения (Cut-off)	Чувствительность	Специфичность
СРБ	$0,58 \pm 0,12$ (0,39 - 0,75)	0,52	$>47,5$ мг\мл	90,1%	33,3%
ЛПСБ	$0,50 \pm 0,15$ (0,46 – 0,81)	1,0	>157 пг\мл	41,7%	83,3%
ИЛ-2p	$0,66 \pm 0,11$ (0,47 – 0,82)	0,15	>1896 пг\мл	72,7%	66,7%
Миоглобин	$0,67 \pm 0,17$ (0,63 - 0,93)	0,31	>133 мкг/мл	70,0%	75,0%
Тропонин	$0,62 \pm 0,18$ (0,34 – 0,86)	0,48	$>0,20$ нг/мл	50,0%	75,0%

ВЫВОДЫ

1. У 26,5% госпитализированных больных с внебольничной пневмонией её течение осложняется развитием синдрома системной воспалительной реакции, а у 48,3% из них проявлениями органно-системной дисфункции. Самый распространённый вариант полиорганного синдрома – сочетание острой дыхательной недостаточности, энцефалопатии и почечной дисфункции. Хронический алкоголизм и злоупотребление алкоголем являются факторами, способствующими запуску системного воспаления на возникновение инфекционного очага в лёгких. Ни объём поражения лёгких, ни пожилой возраст, не оказывают определяющего влияния на выраженность системной воспалительной реакции.

2. У больных имеющих клинические проявления синдрома СВР без органной дисфункции в системном кровотоке регистрируется появление провоспалительных цитокинов. Имеется взаимосвязь между содержанием в крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ЛПСБ и отдельными симптомами синдрома. Формирование органной дисфункции происходит в условиях дальнейшего увеличения содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 при общей устойчивой тенденции к повышению уровня других провоспалительных медиаторов. Развитие септического шока сочетается с устойчивым повышением содержания всего пула провоспалительных цитокинов, за исключением ИЛ-1 β . Увеличение концентрации ключевого противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не поддерживало баланс в системе «воспаление – противовоспаление».

3. У пациентов с пневмониогенным сепсисом и дисфункцией по одной или 2-м системам на фоне адекватной антибиотикотерапии и кислородной поддержки, регресс СВР и восстановление органной состоятельности происходят в течение $3,6 \pm 1,9$ дней. В то время как начало терапии при сепсисе с тремя и более органными дисфункциями характеризуется замедленным ответом на адекватную антибактериальную и поддерживающую терапию и сопряжено с высоким риском развития неблагоприятного исхода.

4. У умерших больных с внебольничной пневмонией, осложнённой тяжелой системной воспалительной и ПОН при секционном исследовании выявляются признаки классического сепсиса: проявления респираторного дистресс-синдрома, некротического нефроза, генерализованного васкулита, гиперплазия пульпы селезенки.

5. По результатам проведенного ROC-анализа среди исследованных маркеров системного воспаления и органной альтерации наибольшей информационной ценностью в плане определения раннего прогноза исхода у пациентов с пневмониогенным сепсисом обладают ИЛ –8 и ИЛ-10.

6. Наличие достоверной позитивной корреляционной взаимосвязи между ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и индексом SOFA указывает на возможность шкалы отражать выраженность СВР. Шкала SOFA обладает высокой дискриминирующей способностью в течение всего срока интенсивной терапии в определении лиц с риском неблагоприятного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты, с внебольничной пневмонией госпитализированные в стационар должны рассматриваться с позиций системной воспалительной реакции и критериев сепсиса ACCP\SCCM.

2. С целью объективизации оценки тяжести состояния, определения показаний для госпитализации в ОРИТ, прогноза и ответа на проводимую терапию следует использовать шкалу SOFA.

- Показанием для госпитализации в отделение реанимации служит наличие органно-системной дисфункции по 2-м и более системам или величина индекса тяжести SOFA выше 4-х баллов или персистенция СВР длительностью более 4-х суток

- Индекс SOFA превышающий 8 баллов (при поступлении), 7 баллов (на 3-и сутки) и 6 баллов (на 5-7 сутки) являются критериями неблагоприятного прогноза

3. Повышение точности раннего прогноза неблагоприятного исхода может быть достигнуто с помощью определения в крови ИЛ-8 и ИЛ-10. В качестве «пороговых» значений должны быть приняты содержания в крови ИЛ-8 > 124 пг\мл (чувствительность-72,7%; специфичность – 77,8%) и содержание ИЛ-10 > 154 пг\мл (чувствительность-95,2%; специфичность – 66,7%).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дрозд А.В. Особенности синдрома системной воспалительной реакции при тяжёлой внебольничной пневмонии/ А.В.Дрозд, В.А.Руднов // Материалы X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов России.- Санкт-Петербург.-2006.- с.44.
2. Лещенко И.В. Анализ летальности и оценка эффективности АБТ при внебольничной пневмонии в Свердловской области/ И.В.Лещенко, А.В.Дрозд, В.А.Руднов, Г.Б.Колотова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2006.-№3.-с. 280-288.
3. Дрозд А.В.. Закономерности формирования системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии/ А.В.Дрозд, В.А.Руднов, Е.Ю.Гусев//Уральский медицинский журнал.-2007.-№ 6.-с.27-31.
4. Руднов В.А. Сравнительная оценка информационной значимости шкал тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией госпитализированных в ОРИТ/ В.А. Руднов, А.А. Фесенко, А.В. Дрозд// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2007.-№4.- с.330-336.
5. Руднов В.А. Интенсивная терапия внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом: роль современных рекомендательных протоколов/ В.А. Руднов, А.А. Фесенко, А.В. Дрозд, И.Ю.Носков// Уральский медицинский журнал.- 2008.-№7.-с.53-59.
6. Гусев Е.Ю. Варианты развития острого системного воспаления/Е.Ю.Гусев, Л.Н.Юрченко, В.А.Черешнев, Н.В.Зотова, Ю.А.Журавлёв, В.А.Руднов Т.Э.Зубова, И.Н.Лейдерман, Д.А.Левит, Н.П.Макарова, А.Ю.Бражников А.А.Засорин, А.В.Дрозд // Цитокины и воспаление.-2008 -№2.-с.9-17.

Дрозд Андрей Васильевич

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КРИТЕРИЕВ ТЯЖЕСТИ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С ПОЗИЦИИ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 10.11.2008 г.

