

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Канд. мед. наук О. С. МАХАРИНСЬКА¹, канд. мед. наук М. М. ЛЕБЕДИНСЬКА²,
доц. Д. Ю. СИДОРОВ², доц. В. Й. ПОЖАР², канд. мед. наук І. В. ШОП²,
доц. О. В. ДОРОШЕНКО²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна,
² Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Розглянуто роль ендогенних поліпотентних регуляторів (цитокінів) у пошуку шляхів оптимізації діагностики і лікування пневмонії у пацієнтів із цукровим діабетом, а також визначені несприятливі чинники, які впливають на перебіг захворювання, з метою підвищення рівня надання медичної допомоги таким хворим.

Ключові слова: пневмонія, цитокіни, цукровий діабет, антибактеріальна терапія.

Незважаючи на те, що цукровий діабет (ЦД) пов'язують із підвищеним ризиком виникнення інфекційних захворювань, причини такого явища все ще залишаються невизначеними. Експериментальні моделі запалення у тварин і люди не підтверджують порушення імунної відповіді у хворих на ЦД: підвищення прозапальної [1, 2], прокоагулянтної та антифібринолітичної активності, експресії рецепторів клітинної поверхні, що розпізнають чужеродні агенти [3]. Гіперглікемія може призводити до вразливості організму до інфекцій внаслідок порушень імунної системи: зниження хемотаксису нейтрофілів, співвідношення рівнів Т-хелперів типу 1 і 2, що сприяє полегшеному споживанню глюкози мікроорганізмами, особливо у дихальних шляхах, подовження тривалості цитокінової відповіді [4]. Гіперглікемія може зменшувати і продукцію інтерлейкінів (ІЛ) локально, незалежно від системної відповіді [5]. Цитокіни можуть сприяти підвищенню рівнів глюкози крові за рахунок стимуляції глюконеогенезу та посилення інсулінорезистентності у печінці та периферичних тканинах. Ураховуючи достатньо велику кількість біологічних маркерів ризику розвитку несприятливих клінічних подій у пацієнтів із негоспітальною пневмонією (НП), що тестуються в клінічних умовах, цікаво порівняти їх прогностичну цінність у процесі розпізнавання затяжного перебігу легеневого запалення [6].

У теперішній час до біологічних маркерів відносять: С-реактивний білок (СРБ), копептин (СТ-ргоAVP), кальцитонін та його попередників (прокальцитонін), адреномедулін і проадреномедулін, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6 та ін.), фактор некрозу пухлини (ФНП- α), середньорегіонарний попередник передсерцевого натрійуретичного пептиду (MR-ргоANP), мозковий натрійуретичний пептид. Прозапальні цитокіни — ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 активують моноцити/макрофаги, стимулюють

продукцію гострофазових протеїнів, зокрема СРБ, у печінці. СРБ — це гострофазовий протеїн, сироваткові концентрації якого стрімко підвищуються під час пошкодження тканин, розвитку інфекції або запалення. Початкові рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 (СШ 0,68; 95% ДІ 0,58–0,78) та ІЛ-8 (СШ 0,68; 95% ДІ 0,59–0,76), як і рівні СРБ та прокальцитоніна, були значно вищі у хворих, які померли впродовж 30 днів після госпіталізації [7]. Показники внутрішньогоспітальної та 30-денної летальності дуже високі у пацієнтів із сироватковими концентраціями СРБ 200 мг/л й більше [8].

Для хворих на ЦД, серед яких понад двох третин мають два або більше супровідних захворювань, важливим є той факт, що респіраторні інфекції уже тривалий час вважаються преципітаторами запалення. Проблемою у цій ситуації є тяжкість установлення діагнозу, що ґрунтується тільки на клінічних і рентгенологічних знахідках. Велике значення мають білки гострої фази (СРБ та ін.), що з'являються в плазмі крові через 4–6 год після ураження тканини різними чинниками і вимірювання яких у сучасному світі є широко розповсюдженою практикою [9]. У здорових осіб вміст СРБ у сироватці крові не перевищує 10 мг/л, тоді як при патології його концентрація може підвищуватися до 500 мг/л і більше [10]. Початкові рівні СРБ є вищими у хворих на ЦД (у середньому 277 мг/л) порівняно з пацієнтами без ЦД (у середньому 204 мг/л). Вищі рівні СРБ пов'язані із пневмококовою етіологією і довшим перебуванням хворих на лікарняному ліжку [11]. Вивчення зв'язку між концентраціями СРБ та рівнями летальності у пацієнтів із ЦД 2-го типу в дослідженні Diabetes Heart Study (США), яке включало 846 пацієнтів і тривало близько 7 років, дало змогу оцінити вплив зростання концентрацій СРБ та інших загальновідомих (ліпідний спектр) факторів ризику серцево-судинних захворювань на

рівні летальності. Вихідні концентрації СРБ були значуще вищими у пацієнтів, які померли за період спостереження ($9,37 \pm 15,94$ мг/л), порівняно з тими, що залишилися живими ($5,36 \pm 7,91$ мг/л; $p < 0,0001$) [12]. Відсутність 50%-го зниження рівнів СРБ між першим та четвертим днями незалежно пов'язано із зростанням показника 30-денної летальності (СШ 24,5), необхідністю механічної вентиляції або інотропної підтримки (СШ 7,1) та розвитком ускладнень пневмонії (СШ 15,4). Результати одноваріантного аналізу свідчать про уповільнення нормалізації показників СРБ при вимірюванні їх протягом перших трьох діб (середня різниця 19,3%; 95% ДІ 6,1–32,5%) та першого тижня від початку госпіталізації (середня різниця 15,1%; 95% ДІ 1,8–28,5%) у пацієнтів із невідповідною емпіричною антибактеріальною терапією (АБТ). На другу добу від початку призначення АБТ може відбуватися певне зниження рівнів СРБ у хворих, що можна пояснити бактерицидною дією антибактеріальних препаратів [13].

На думку авторів одного з досліджень [11], після визначення рівнів СРБ, швидкість осідання еритроцитів є другим простим для використання маркером запалення для диференціального діагнозу між пневмонією та іншими інфекціями нижнього респіраторного тракту. Підвищення рівнів лейкоцитів у формулі крові – можливо, найбільш вивчений біомаркер. У дослідженні [14] визначили різницю у зростанні показників лейкоцитів крові при хронічній серцевій недостатності та НП (9250 ± 5800 порівняно з 13100 ± 5800 /мл, $p < 0,001$). Тривалість АБТ у цих хворих була подовжена ($21,3 \pm 5,8$ дня), спостерігалась велика кількість ускладнень (66,7%) порівняно з випадками захворювання із нормальними рівнями лейкоцитів (4,000–9,999 клітин/мкл). Мультиваріантний аналіз показав, що рівень лейкоцитів у крові хворих був незалежно пов'язаний із розвитком гострих станів ($p < 0,01$). Тривалість АБТ виявилася більшою у випадках зростання рівнів лейкоцитів крові ($\geq 20,000$ клітин/мкл), але це не призводило до підвищення частоти гострих станів у таких хворих [15].

Кореляційний аналіз рівнів цитокінів та гострофазових маркерів дав змогу виявити низький, але позитивний зв'язок ІЛ-8 із показниками шкали CURB-65 ($\rho = 0,11$, $p < 0,02$), зв'язок рівнів ІЛ-10 із шкалами PSI ($\rho = 0,12$, $p < 0,01$) і CRB-65 ($\rho = 0,1$, $p < 0,001$). Позитивна кореляція існує між рівнями СРБ і ІЛ-6 ($\rho = 0,55$, $p < 0,0001$) СРБ та ІЛ-8 ($\rho = 0,14$, $p < 0,001$). Результати мультиваріантного аналізу свідчать, що СРБ та ІЛ-6 є незалежними

предикторами попередження високих рівнів летальності. Визначення рівнів про- і протизапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4) розширює можливості розпізнавання перебігу НП бактеріальної етіології у хворих, вивчення характеру запальних порушень і прогнозування ускладнень захворювання [7]. Сироваткові рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 після госпіталізації швидко знижуються. Гостре зниження рівнів ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 за перші дві доби лікування контрастує із більш притупленою кінетикою відповіді СРБ. У дослідженні GenIMS Study було підтверджено, що сироваткові концентрації біомаркерів запалення (ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-10), коагуляції (антитромбін, фактор ІХ) і фібринолізу (РАІ-1 і D-димер) є схожими у хворих на ЦД і пацієнтів без ЦД при вимірюванні впродовж першого тижня лікування. У великій кількості хворих сироваткові рівні цитокінів залишалися у межах нормальних значень [14] і ЦД не впливав на концентрації інших біомаркерів [12]. За даними російських учених [15], суттєве зниження концентрацій ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-8 у сироватці крові хворих на НП похилого віку порівняно з молодими пацієнтами є однією з причин затяжного перебігу запалення з частим розвитком ускладнень в осіб старших вікових груп. Ступінь збільшення первинних медіаторів запалення залежить від клінічного варіанту перебігу захворювання [9]. Цікавим є той факт, що більш різко виражена прозапальна відповідь є віддзеркаленням епізодів лихоманки в анамнезі та асоціюється із несприятливими короткостроковими наслідками НП. Рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих, які раніше отримували АБТ, різняться залежно від класу антимікробних препаратів. Під час тяжкого перебігу пневмококової НП концентрації прозапальних цитокінів є нижчими у перші години захворювання у пацієнтів, які вже отримували АБТ, тоді як у хворих, які не приймали АБТ, більше ніж за 48 год до госпіталізації рівні цитокінів зростають [16].

Системне підвищення концентрацій про- та протизапальних цитокінів у хворих на ЦД із НП неодноразово підтверджено. Однак чинники, що асоціюються з недостатньою відповіддю на емпіричну АБТ і прогнозом захворювання, досі залишаються питанням дискусії. Інтерес до ролі ендогенних поліпотентних регуляторів (цитокінів) обумовлений необхідністю пошуку шляхів оптимізації діагностики і лікування пневмонії у даної категорії пацієнтів, а також визначенням несприятливих чинників, які впливають на перебіг НП, з метою покращання медичної допомоги таким хворим.

Список літератури

1. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies for the GenIMS and Health ABC study / S. Yende, T. van der Poll, M. J. Lee [et al.] // *Thorax*.— 2010.— № 65.— P. 870–877.
2. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans / R. Krogh-Madsen, K. Moller, F. Dela [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2004.— № 286.— P. 766–772.

3. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia / M. E. Stegenga, S. N. van der Crabben, R. M. Blümer [et al.] // *Blood*.— 2008.— № 112.— P. 82–89.
4. Post-admission glucose levels are associated with healthcare-associated bloodstream infections and pneumonia in hospitalized patients with diabetes / C. Y. Jeon, E. Y. Furuya, A. Smaldone, E. L. Larson // *J. of Diabetes and Its Complications*.— 2012.— № 26.— P. 517–521.
5. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia / F. A. McAlister, S. R. Majumdar, S. Blitz [et al.] // *Diabetes Care*.— 2005.— № 28.— P. 810–815.
6. Березин А. Е. Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией: клиническое значение, ожидания и перспективы (обзор литературы) / А. Е. Березин // *Укр. мед. часопис*.— 2010.— № 3 (77).— С. 81–87.
7. 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, № 15.— P. 1655–1663.
8. Significantly elevated C-reactive protein serum levels are associated with very high 30-day mortality rates in hospitalized medical patients / T. Chundadze, A. Steinvil, T. Finn [et al.] // *Clin. Biochemistry*.— 2010.— № 43.— P. 1060–1063.
9. Co-peptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD / D. Stolz, M. Christ-Crain, N. G. Morgenthaler [et al.] // *Chest*.— 2007.— № 131 (4).— P. 1058–1067.
10. Панасюкова О. Р. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ: огляд літератури / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан // *Укр. хіміотерапевт. журн.*— 2009.— № 3.— С. 15–20.
11. Collazos J. Evaluation of acute-phase reactants, immunologic markers and other clinical and laboratory parameters in patients with pneumonia and non-pneumonic lower respiratory tract infections / J. Collazos, M. del Mar Martínez, F. Izquierdo // *Am. J. of Infectious Diseases*.— 2007.— № 3 (1).— P. 42–50.
12. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998 / W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert, C. Meisinger // *Clin. Chem*.— 2008.— № 54.— P. 335–342.
13. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia / D. Justo, S. Lachmi, N. Saar [et al.] // *Europ. J. of Intern. Med.*— 2009.— № 20.— P. 518–521.
14. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure / E. Joffe, D. Justo, N. Mashav [et al.] // *Clin. Biochemistry*.— 2009.— № 42.— P. 1628–1634.
15. A retrospective analysis of 111 cases of pneumococcal pneumonia: clinical features and prognostic factors / S. Ikegame, K. Wakamatsu, H. Kumazoe, M. Kawasaki // *Intern. Med.*— 2012.— № 51.— P. 37–43.
16. Inflammatory response predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia / C. Guertler, B. Wirz, M. Christ-Crain [et al.] // *Europ. Respir. J.*— 2010.— № 4.— P. 1–25.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Е. С. МАХАРИНСКАЯ, М. Н. ЛЕБЕДИНСКАЯ, Д. Ю. СИДОРОВ, В. И. ПОЖАР,
И. В. ШОП, О. В. ДОРОШЕНКО

Рассмотрена роль эндогенных полипотентных регуляторов (цитокинов) в поиске путей оптимизации диагностики и лечения пневмонии у пациентов с сахарным диабетом, а также определены неблагоприятные факторы, влияющие на течение заболевания, с целью повышения уровня оказания медицинской помощи таким больным.

Ключевые слова: пневмония, цитокины, сахарный диабет, антибактериальная терапия.

THE ROLE OF CYTOKINE IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OPTIMIZATION AT COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

O. S. MAKHARYNSKA, M. M. LEBEDYNSKA, D. Yu. SIDOROV,
V. I. POZHAR, I. V. SHOP, O. V. DOROSHENKO

The role of endogenous polypotent regulators (cytokines) is the search for the ways to optimize the diagnosis and treatment of pneumonia in patients with diabetes mellitus was discussed. The adverse factors influencing the course of the disease were identified to improve the level of health care to such patients.

Key words: pneumonia, cytokines, diabetes mellitus, antibiotic therapy.

Надійшла 30.09.2015