

# Цитокіновий статус у хворих на госпітальну пневмонію на тлі черепно-мозкової травми

**Мета роботи** — удосконалення діагностики госпітальної пневмонії (ГП) на підставі вивчення показників цитокінового профілю сироватки крові у пацієнтів з ГП на тлі черепно-мозкової травми (ЧМТ), а також у пацієнтів з ізольованою ЧМТ.

**Матеріали та методи.** Нами було обстежено 40 пацієнтів із ГП на тлі ЧМТ та 45 пацієнтів з ізольованою ЧМТ. Групу контролю склали 35 відносно здорових осіб.

**Результати та обговорення.** Виявлене підвищення рівня цитокінів в групі порівняння відносно здорових осіб було статистично достовірним ( $p < 0,0001$ ), проте значно меншим, ніж в основній групі. Підвищення концентрації всіх цитокінів у основній групі було достовірно більше, ніж в групі порівняння ( $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Встановлено достовірне підвищення концентрації TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ГП. Кількісні зміни концентрації інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ГП на тлі ЧМТ дозволяють використовувати ці маркери як додатковий лабораторний критерій при уточненні діагнозу ГП у пацієнтів із ЧМТ.

## Ключові слова:

госпітальна пневмонія, черепно-мозкова травма, діагностика, цитокіни.

Госпітальна пневмонія (ГП) — друга за частотою та лідируюча за смертністю нозокоміальна інфекція. ГП є одним з найчастіших і найнебезпечніших інфекційних ускладнень важкої черепно-мозкової травми (ЧМТ). За даними багатьох дослідників, ГП розвивається в 20–60% випадків ЧМТ. Клінічна діагностика ГП при захворюваннях центральної нервової системи (ЦНС) загалом та при ЧМТ зокрема досі залишається складним завданням, робота над вирішенням якого триває [1, 3, 5]. Пізнє встановлення діагнозу є однією з причин розвитку ускладнень та летальних наслідків. У цієї групи хворих клінічні ознаки пневмонії приховуються за симптомами основного захворювання, важкістю загально-мозкових та вогнищевих неврологічних симптомів [1, 4, 7]. Клінічна картина ГП складається з ознак локального легеневого запалення, позалегенових проявів пневмонії, лабораторних та рентгенологічних змін, при цьому всі вищеперераховані критерії є неспецифічними. Підвищення температури тіла, лейкоцитоз часто супроводжують ізольовану ЧМТ. Гнійне відокремлюване з трахеї може свідчити лише про колонізацію верхніх дихальних шляхів. Неінформативність традиційного рентгенологічного дослідження може бути пов'язана з локалізацією пневмонічного вогнища у важкодоступних місцях (задньобазальні, язичковий сегмент). Ускладнює діагностику ГП у цієї категорії хворих і важкість основного захворювання, неврологічні симптоми, а також необхідність тривалого застосування штучної вентиляції легень. Саме тому триває пошук маркерів запалення для діагностики й моніторингу ГП на тлі ЧМТ за допомогою інфор-



**А.Б. Ільченко,  
О.О. Яковлева**

Вінницький національний  
медичний університет  
імені М.І. Пирогова

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ільченко Анастасія Борисівна**  
аспірант кафедри клінічної фармації  
та клінічної фармакології

10002, м. Житомир,  
вул. Червоного Хреста, 3  
Тел. (098) 459-88-80  
E-mail: kalypsol@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції  
15 жовтня 2016 р.

мативних і, за можливістю, неінвазивних методів [1, 2, 9, 10].

Серед різноманітних патогенетичних факторів, що обумовлюють виникнення, особливості перебігу та наслідки легеневої патології, багато авторів виділяють порушення імунологічної реактивності та дисбалансу медіаторів міжклітинної взаємодії. В останні роки широко обговорюється роль цитокінів як основних медіаторів запалення. Основними медіаторами пошкодження легень визнані фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8); серед цитокінів з протизапальними властивостями провідну роль відіграє інтерлейкін-10 (ІЛ-10). При захворюваннях легень дані цитокіни включаються в інфекційно-запальний процес на рівні власне імунних механізмів і ефекторної ланки, що великою мірою визначає напрямок, важкість та результат патологічного процесу [2, 6, 9].

Відносно пневмонії, як окремої нозології, є достатньо публікацій, які безумовно підтверджують вироблення цитокінів як локально, так і в системному кровотоці у відповідь на ліпополісахаридні комплекси мікроорганізмів [3, 7, 9, 10]. На думку вчених, визначення рівня цитокінів має діагностичне значення, оскільки концентрація цитокінів у крові адекватно відображає тяжкість запального процесу [7–9]. Однак досі відсутні дослідження діагностичної ролі цитокінів при нозокоміальній пневмонії, зокрема при ГП на тлі ЧМТ. У зв'язку з вищевикладеним для оцінки патогенетичної ролі цитокінів, а також їх діагностичної значущості ми вивчали вміст TNF- $\alpha$ , ІЛ-6 і ІЛ-8 у сироватці крові хворих на ГП на тлі ЧМТ.

**Мета роботи** — удосконалення діагностики ГП на підставі вивчення показників цитокінового профілю сироватки крові у пацієнтів з ГП на тлі ЧМТ, а також у пацієнтів з ізольованою ЧМТ.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені у 85 пацієнтів віком від 18 до 83 років, котрі перебували на лікуванні у відділеннях нейрохірургії та інтенсивної терапії Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Гербачевського Житомирської облради в період 2013–2015 рр.

Основну групу склали 40 пацієнтів із ЧМТ, перебіг якої ускладнився ГП. Середній вік —  $(44,9 \pm 16,7)$  року, з них 33 (82,5%) — чоловіки і 7 (17,5%) — жінки. До групи порівняння були включені 45 пацієнтів, які мали ЧМТ без ГП. Серед обстежених було 39 (86,6%) чоловіків і 6 (13,4%) жінок. Середній вік пацієнтів групи порівняння склав  $(49,0 \pm 15,1)$  року. Діагноз

встановлювався згідно з міжнародними рекомендаціями та чинним українським протоколом діагностики та лікування пульмонологічних захворювань у дорослих (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.).

Визначення рівнів інтерлейкінів TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у сироватці крові проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою стандартних наборів реагентів А-8756 «TNF $\alpha$ -ІФА-БЕСТ», діапазон вимірювань: 0–250 пг/мл; А-8768 «ІЛ-6-ІФА-БЕСТ», діапазон вимірювань: 0–300 пг/мл; А-8762 «ІЛ-8-ІФА-БЕСТ», діапазон вимірювань: 0–250 пг/мл; А-8774 «ІЛ-10-ІФА-БЕСТ» діапазон вимірювань: 0–500 пг/мл; виробництва «Вектор-Бест», Росія. Параметри регіональної норми були визначені у 33 дорослих здорових осіб. Середній вік пацієнтів становив  $(35,4 \pm 16,1)$  року, з них 30 (87,9%) чоловіків і 4 (12,1%) жінки (контрольна група).

Забір крові проводили в рівних умовах (вранці, натщесерце, в кількості 5 мл). Отримані дані аналізувалися за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням персонального комп'ютера із застосуванням пакета прикладних програм Microsoft Excel, Statistica 6.0.

Статистичний аналіз розбіжностей між групами з урахуванням характеру розподілу проводився за допомогою непараметричного тесту Манна–Уїтні.

### Результати та обговорення

Результати обстеження цитокінового профілю були наступними: показники регіональної норми: TNF- $\alpha$  —  $(0,94 \pm 0,24)$  пг/мл (діапазон від 0,40 до 1,28 пг/мл), ІЛ-6 —  $(1,24 \pm 0,22)$  пг/мл (діапазон від 0,90 до 1,62 пг/мл), ІЛ-8 —  $(1,50 \pm 0,61)$  пг/мл (діапазон від 0,5 до 2,6 пг/мл), ІЛ-10 —  $(1,61 \pm 0,54)$  пг/мл (діапазон від 0,7 до 3,0 пг/мл) (таблиця). Отримані нами значення контрольної групи осіб узгоджуються із середніми показниками, отриманими при обстеженні сироватки крові здорових донорів фірмою-виробником тест-систем «Вектор-Бест».

У групі порівняння у хворих із ЧМТ без пневмонії було виявлено наступні концентрації цитокінів: TNF- $\alpha$  —  $(3,2 \pm 0,63)$  пг/мл, ІЛ-6 —  $(4,92 \pm 1,70)$  пг/мл, ІЛ-8 —  $(3,99 \pm 1,05)$  пг/мл, ІЛ-10 —  $(4,46 \pm 2,53)$  пг/мл (див. таблицю).

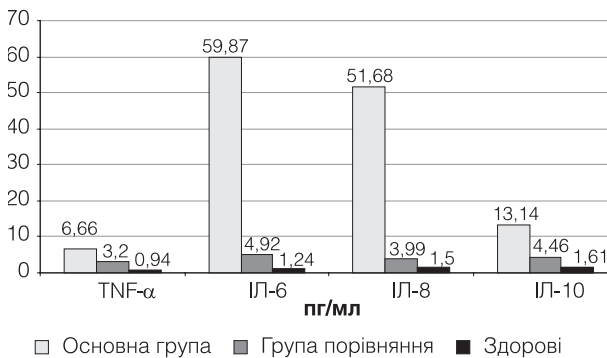
В основній групі у хворих на ГП на тлі ЧМТ нами встановлені значні відмінності концентрації цитокінів: TNF- $\alpha$  —  $(6,69 \pm 1,25)$  пг/мл, ІЛ-6 —  $(59,87 \pm 4,77)$  пг/мл, ІЛ-8 —  $(51,68 \pm 7,57)$  пг/мл, ІЛ-10 —  $(13,14 \pm 4,16)$  пг/мл (див. таблицю).

Середні значення біохімічних показників у групах показано на рисунку.

**Таблиця.** Показники цитокинового статусу в основній групі, групі порівняння та у здорових осіб (M ± m)

Показник, пг/мл	Основна група, n = 40	Група порівняння, n = 45	Здорові, n = 33	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
TNF-α	6,66 ± 1,25	3,20 ± 0,63	0,94 ± 0,24	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ІЛ-6	59,87 ± 4,77	4,92 ± 1,70	1,24 ± 0,22	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ІЛ-8	51,68 ± 7,57	3,99 ± 1,05	1,50 ± 0,61	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ІЛ-10	13,14 ± 4,16	4,46 ± 2,53	1,61 ± 0,54	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примітка. n — кількість осіб в групах; p<sub>1-2</sub> — рівень статистичної значущості відмінностей між основною групою і групою порівняння; p<sub>1-3</sub> — рівень статистичної значущості відмінностей між основною групою і контролем; p<sub>2-3</sub> — рівень статистичної значущості відмінностей між групою порівняння і контролем.

**Рисунок.** Середні значення біохімічних показників у групах

Підвищення рівня цитокинів у групі порівняння відносно здорових осіб було статистично достовірним ( $p < 0,0001$ ), що пов'язано, найімовірніше, з реакцією організму на травму та стрес, проте значно меншим, ніж в основній групі.

Підвищення концентрації всіх цитокинів у основній групі було достовірно більшим, ніж у групі порівняння ( $p < 0,0001$ ). Вміст TNF-α у хворих на ГП на тлі ЧМТ був майже вдвічі більше ( $p < 0,0001$ ), ІЛ-6 — у 12,6 раза ( $p < 0,0001$ ), ІЛ-8 — у 12,8 раза ( $p < 0,0001$ ), ІЛ-10 у 2,9 раза більше ( $p < 0,0001$ ) порівняно з пацієнтами з

ізолюваною ЧМТ. Отже, ми спостерігаємо значне підвищення концентрації цитокинів, переважно це стосується ІЛ-6 та ІЛ-8 у хворих основної групи, що свідчить про відповідь організму на наявність ГП.

Таким чином, показники цитокинового статусу можуть використовуватися як додаткові критерії у диференційній діагностиці ГП на тлі ЧМТ.

### Висновки

1. Дослідження виявило достовірне підвищення концентрації інтерлейкінів TNF-α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ГП на тлі ЧМТ порівняно з хворими з ізолюваною ЧМТ та здоровими особами.

2. Кількісні зміни концентрації інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ГП на тлі ЧМТ дозволяють використовувати ці маркери як додатковий лабораторний критерій при уточненні діагнозу ГП у пацієнтів з ЧМТ.

3. Визначення цитокинового статусу може бути використане для покращення діагностики у хворих із ЧМТ такого грізного ускладнення, як ГП.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є подальше вивчення цитокинового статусу у хворих на ГП на тлі ЧМТ щодо застосування його як критерію важкості перебігу та ефективності лікування.

**Конфлікт інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.О. Яковлева, А.Б. Льченко; збір матеріалу — А.Б. Льченко; обробка матеріалу — А.Б. Льченко; написання тексту — А.Б. Льченко; статистичне опрацювання даних — А.Б. Льченко; редагування тексту — О.О. Яковлева, А.Б. Льченко.

### Список літератури

1. Крылов В.В., Царенко С.В., Петриков С.С. Диагностика, профилактика и лечение госпитальной пневмонии у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии // Нейрохирургия. — 2003. — № 4. — С. 45—48.
2. Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Гончаров К.А. та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина II // Укр. пульмонолог. журн. — 2013. — № 1. — С. 5—21.
3. Фещенко Ю.І., Дзюблик Ю.І., Сімонов С.С. Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Здоров'я України. — 2012. — № 1 (278). — С. 35—36.
4. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств // Consilium Medicum. — 2012. — № 4 (12). — С. 425—452.
5. American Thoracic Society (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — N 171. — P. 388—416.
6. Barbier F., Andremont A., Wolff M. et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2013. — N 19 (3). — P. 16—28.
7. Chang Y., Moon J.Y., Cho Y.J. et al. The current pathogens and treatment of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia in medical intensive care units // Intensive Care Med. Exp. — 2015. — N 3. — P. 13—15.
8. Masterton R.G., Galloway A., French G. et al. Guidelines for the

- management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2008. — Vol. 62. — P. 5—34.
9. Rotstein C., Evans G., Born A. et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 19—53.
10. Thomas M. File Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 51 (S 1). — S 42—S 47.

### А.Б. Ильченко, А.А. Яковлева

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## Цитокиновый статус у больных госпитальной пневмонией на фоне черепно-мозговой травмы

**Цель работы** — усовершенствование диагностики госпитальной пневмонии (ГП) на основании изучения показателей цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с ГП на фоне черепно-мозговой травмы (ЧМТ), а также у пациентов с изолированной ЧМТ.

**Материалы и методы.** Были обследованы 40 пациентов с ГП на фоне ЧМТ и 45 пациентов с изолированной ЧМТ. Группу контроля составили 35 относительно здоровых лиц.

**Результаты и обсуждение.** Выявленное повышение уровня цитокинов в группе сравнения относительно здоровых лиц было статистически достоверным ( $p < 0,0001$ ), однако значительно меньшим, чем в основной группе. Повышение концентрации всех цитокинов в основной группе было достоверно больше, чем в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Установлено достоверное повышение концентрации TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с ГП на фоне ЧМТ. Количественные изменения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови у больных ГП на фоне ЧМТ позволяют использовать эти маркеры как дополнительный лабораторный критерий при уточнении диагноза ГП у пациентов с ЧМТ.

**Ключевые слова:** госпитальная пневмония, черепно-мозговая травма, диагностика, цитокины.

### А.В. Ilchenko, O.O. Yakovleva

Vinnitsa National Medical University

## Cytokine status in patients with nosocomial pneumonia against the background of traumatic brain injury

**Objective** — to improve the diagnosis of nosocomial pneumonia (NP) based on the investigation of the indicators of blood serum cytokine profile in NP patients against the background of traumatic brain injury (TBI), and in patients with isolated TBI.

**Materials and methods.** The study involved 40 patients with NP against the TBI background and 45 patients with isolated TBI. The control group included 35 relatively healthy people.

**Results and discussion.** The increase of cytokine level was revealed in the in the comparison group vs. healthy individuals was statistically significant ( $p < 0.0001$ ), but significantly lower than in the main group. Increase of all cytokines in the main group was significantly higher than in the comparison group ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The significant increase in the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 was established in patients with NP against after the TBI. The quantitative changes in the serum interleukins levels in NP patients against the background TBI allow the use of these markers as additional laboratory criterion in the specifying of NP diagnosis in patients with TBI.

**Key words:** nosocomial pneumonia, traumatic brain injury, diagnosis, cytokines.