

О.А. Погорельцева¹, Г.С. Джулай²

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ ИНСУЛЬТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 α У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹ГБУЗ «Областная клиническая больница», Тверь

²ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

Статья представляет результаты анализа клинических особенностей инсульт-индуцированных нозокомиальных пневмоний и мониторинга уровня интерлейкина-1 α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости 100 больных геморрагическим инсультом на 1-е, 3-и и 10-е сутки заболевания. Показано, что развитие НП происходит у 66% больных с конца 2-х по 5-е сутки консервативного госпитального лечения, чаще у больных с высокой степенью неврологического дефицита. Наиболее значимыми факторами риска формирования нозокомиальных пневмоний являются хроническая очаговая инфекция, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, курение, ожирение. С первых суток инсульта содержание интерлейкина-1 α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в 25-30 раз превышает уровень здоровых лиц, еще более возрастая при развитии нозокомиальных пневмоний. Уровень интерлейкина-1 α может служить ранним маркером риска летального исхода у больных с геморрагическим инсультом.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, инсульт-индуцированные нозокомиальные пневмонии, мониторинг интерлейкина-1 α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, прогностическое значение.

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF COMBINATION OF STROKE-INDUCED NOSOCOMIAL PNEUMONIA AND INTERLEUKIN-1 α IN THE PATIENTS WITH CEREBRAL HEMORRHAGE

O.A. Pogoreltseva¹, G.S. Dzhulay²

¹Regional State Clinical Hospital

²Tver State Medical Academy

The article represents the clinical features of stroke-induced nosocomial pneumonia and interleukin-1 α level monitoring in serum and cerebrospinal fluid of 100 patients with cerebral hemorrhage on the 1-t, 3-d and 10-th day. The authors demonstrate that 66% patient with cerebral hemorrhage develop nosocomial pneumonia since the end of 2-d up to 5-th day of conservative hospital treatment, more frequently in patients with high level of neurological deficiency. The risk factors of stroke-induced nosocomial pneumonia are: chronic focal infection, diabetes mellitus, cardiac failure, smoking, obesity. Since the first day of stroke the interleukin-1 α level both in serum and cerebrospinal fluid 25-30 times exceeds its content in healthy people and increases more in the presence of nosocomial pneumonia. Interleukin-1 α level can serve as an early risk marker of lethal outcome in patients with cerebral hemorrhage.

Key words: cerebral hemorrhage, stroke-induced nosocomial pneumonia, interleukin-1 α monitoring in serum and cerebrospinal fluid, prognostic importance.

Введение

Несмотря на несомненные успехи в лечении больных геморрагическим инсультом (ГИ), прогноз для жизни и реабилитации во многом определяется развитием осложнений в его течении, соответственно вопросы прогнозирования исхода остаются актуальными.

При этом прогноз ГИ определяется не только степенью поражения мозга, но и формированием у больного полиорганной патологии, ассоциированной с выпадением и деградацией прямых и обратных связей мозга с висцеральными системами организма. Немаловажную роль играют инсульт-индуцированные инфекции, развивающиеся в остром периоде ГИ, в первую очередь, нозокомиальные пневмонии (НП), патогенетические особенности которых в деталях не изучены. В этой связи привлекают внимание провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-1, участвующий в патогенезе острого периода ГИ и его осложнений в качестве одного из основных провоспалительных и пирогенных агентов. При этом наименее изучена форма интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α).

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения инсульт-индуцированных НП в остром периоде ГИ и прогностического значения нарушений содержания ИЛ-1 α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных при развитии НП и в их отсутствие.

Материалы и методы

В обсервационном проспективном исследовании госпитальной серии случаев, одобренном Этическим комитетом Тверской государственной медицинской академии, у 100 больных ГИ (50 мужчин и 50 женщин в возрасте $58,2 \pm 12,43$ лет), получавших консервативное лечение в условиях неврологического стационара БСМП, наряду с изучением особенностей течения болезни проведен мониторинг уровня ИЛ-1 α в 1-е, 3-и и 10-е сутки заболевания в сыворотке крови и ЦСЖ методом иммуноферментного анализа с набором реагентов фирмы «Цитокин» на базе научно-исследовательского центра Тверской государственной медицинской академии.

Критериями включения в исследование было наличие у пациентов, госпитализированных в первые сутки от начала заболевания, клинических проявлений ГИ, верифицированного данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга при условии получения информированного согласия пациентов либо их законных представителей. При наступлении летального исхода наличие ГИ было подтверждено данными аутопсии.

Критериями исключения из исследования служило наличие в анамнезе пациентов черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, опухолевого процесса, нейродегенеративных

и хронических воспалительных заболеваний внутренних органов в активной фазе, а также ишемический характер переносимого инсульта.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS (версия 13). Анализировалась выборка объемом 100 наблюдений. Каждое наблюдение содержало 79 переменных, из которых 40 признаков являлись дискретными, качественными, 39 признаков – непрерывными, количественными. Доля пропущенных значений составила менее 1%. Анализировали характер нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера и распределения переменной использовали однофакторный дисперсионный анализ, парный критерий Стьюдента, критерий χ^2 , критерий Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Фридмана, критерий z, корреляционный анализ. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Возникновение инсульт-индуцированных НП имело место в 66 случаях ГИ (66,0%), причем они отмечены у всех пациентов, летальный исход которых развился позднее трех суток от начала заболевания (всего 32 случая из 43 – 74,4%). В 35 случаях (53,0%) течение НП определялось как тяжелое, в 30 (45,5%) – как среднетяжелое, лишь в одном наблюдении (1,5%) – как легкое.

Микробиологическое исследование мокроты или бронхиального секрета выявило наличие патогенной и условно-патогенной микрофлоры у 38 больных с НП (57,6% случаев). При этом штаммы *E. coli* идентифицированы в 18 наблюдениях (47,4%), *Klebsiella pneumoniae* – в 11 (28,9%), *Staphylococcus aureus* – в 9 (23,7%).

Анализ действующих в преморбидном периоде инсульта факторов риска возникновения НП показал (табл. 1), что она развилась в 88,9% случаев сопутствующего сахарного диабета и сердечной недостаточности, а также у 73,7% курящих пациентов, у 68,8% страдающих ожирением, у 80,6% имеющих очаги гнойной инфекции. В то же время отсутствие изученных факторов риска НП у больных ГИ, течение которого не осложнилось развитием НП, имело место в 67,6% наблюдений.

Во всех случаях развитие НП происходило в период с конца 2-х по 7-е сутки от начала заболевания (рис. 1). Большинство НП (47 случаев – 71,2%) диагностировалось в период с конца 2-х и в течение 3-их суток ГИ, всего же «ранние» НП (возникающие в первые пять суток болезни) отмечены у 62 пациентов (93,9% наблюдений), «поздние» (возникающие позднее пятых суток) – имели место всего в 4 наблюдениях (6,1%).

Факторы риска развития НП у больных ГИ

Факторы риска НП	Больные ГИ				P
	с развившейся НП (n=66)		без НП (n=34)		
	абс.	%	абс.	%	
Сахарный диабет	8	12,1	1	2,9	0,248
Ожирение	11	16,7	5	14,7	0,976
Хроническая сердечная недостаточность	8	12,1	1	2,9	0,248
Хроническая обструктивная болезнь легких	7	10,6	3	8,8	0,946
Курение	14	21,2	5	14,7	0,606
Алкоголизация	4	6,1	2	5,9	0,607
Очаговая инфекция	50	75,8	12	35,3	<0,0001
Сочетание факторов риска	27	40,9	9	26,5	0,230
Отсутствие факторов риска	7	10,6	11	32,4	0,016

Примечание: P – достоверность различий между показателями в группах больных по критерию z; n – число больных.

Заметных различий по частоте регистрации НП в связи с полом не отмечено: у женщин они имели место в 34 случаях (68,0%), у мужчин – в 32 (64,0%, P>0,5).

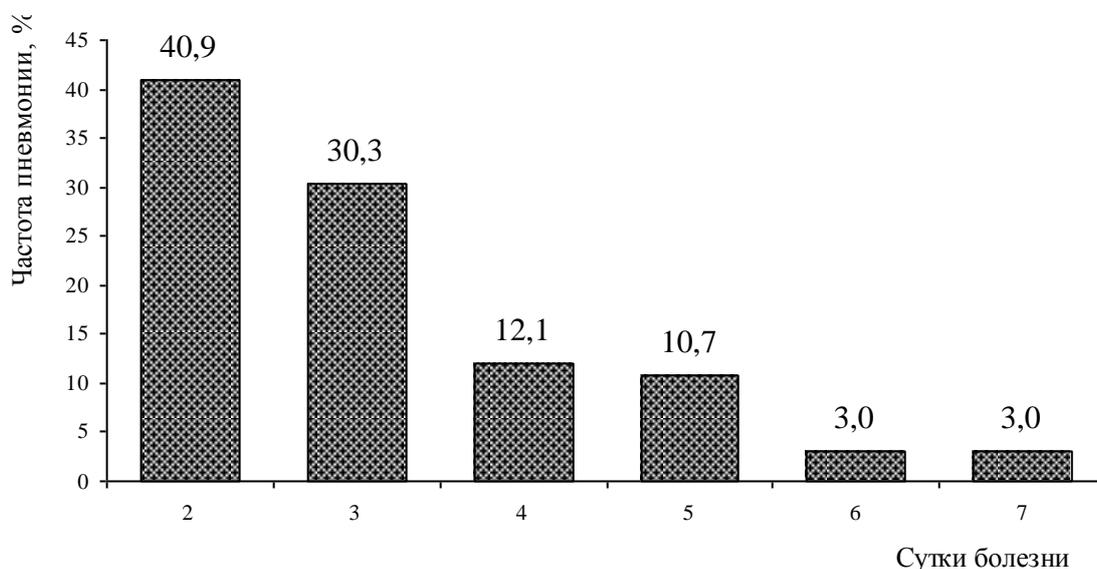


Рис. 1. Частота развития НП в разные сроки ГИ

В то же время анализ частоты развития НП в разных возрастных группах больных показал, что в возрасте до 50 лет ГИ достоверно чаще осложнялся развитием НП у мужчин, чем у женщин (соответственно 14 случаев и 3). Среди же больных ГИ с НП старше 50 лет достоверно преобладали женщины (29 и 20 случаев, P<0,01). При этом выявлено

наличие слабой отрицательной корреляционной связи между возрастом пациента с ГИ и фактом развития у него НП ($r=-0,126$, $P=0,211$).

При этом НП наиболее часто регистрировались у пациентов с оболочечно-паренхиматозным вариантом ГИ (83,3% случаев) сравнительно с паренхиматозным (61,8%) и субарахноидальным кровоизлиянием (64,3%, $P=0,226$).

Сопоставление частоты развития инсульт-индуцированных НП с тяжестью поражения головного мозга при ГИ обнаружило, что у пациентов, глубина мозговой комы которых по шкале Глазго составляла ≥ 12 баллов в первые сутки заболевания, НП развилась в 38,5% случаев, 8-11 баллов – соответственно в 83,0%, ≤ 7 – 63,9% ($P<0,001$). При этом НП отмечена у 54,5% умерших лиц с глубокой комой (≤ 7 баллов), тогда как общая летальность в остром периоде составила у них 81,5%, поскольку поражение легких не «успевало» сформироваться при обширном повреждении мозга. При этом у умерших с нарушениями сознания, оцененными в 8-11 баллов, частота НП достигала 100,0%, а общая летальность в остром периоде болезни составила 14,9%. У лиц с нарушениями сознания ≥ 12 баллов в случаях летального исхода в остром периоде ГИ (11,5% случаев) аутопсия не подтвердила наличия НП.

Анализ исходов ГИ продемонстрировал, что восстановление жизнедеятельности и трудоспособности существенно чаще наступало у больных ГИ без НП, чем при ее возникновении (соответственно 26,5% и 12,1%, $P<0,1$). Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в отношении частоты инвалидизации больных ГИ с НП (42,4%) и без нее (35,3%, $P<0,3$) демонстрирует преобладающее значение для реабилитации больных характера и объема поражения головного мозга при ГИ по отношению к такому его осложнению как НП.

Летальный исход у пациентов с ГИ без его осложнения НП определялся грубым неврологическим дефицитом и происходил только в течение первых суток болезни (15 из 34 случаев или 38,2%). У больных с инсульт-индуцированными НП он развивался (30 из 66 случаев – 45,5%, $P>0,8$) вследствие явлений полиорганной недостаточности, в том числе и сформированной с участием НП, и регистрировался с третьих суток заболевания. Относительный риск наступления летального исхода у больных ГИ, «переживших» первые сутки заболевания, в остром периоде болезни возрастал в 2,92 раза при возникновении НП.

Клиническая картина инсульт-индуцированной НП у больных ГИ отличалась наличием таких физикальных феноменов, как одностороннее нарушение дыхания и хрипы, возникшие с третьих суток болезни у пациентов без предшествующей хронической сердечной недостаточности, которые могли быть однозначно ассоциированы с развитием

НП. В то же время имели место и проявления, появление которых напрямую связать с развитием НП при физикальном исследовании невозможно, в частности, двусторонние нарушения дыхания и патологические аускультативные феномены, диагностирующиеся с первых суток болезни у пациентов с сердечной недостаточностью. Типичен гнойный характер трахеобронхиального секрета (мокроты) и одышка как проявление дыхательной недостаточности (рис. 2).

Мониторинг содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1 α в сыворотке крови и ЦСЖ больных с ГИ показал, что его содержание в крови уже в первые сутки ГИ многократно возрастало сравнительно со здоровыми лицами ($26,0 \pm 8,0$ пг/мл, $P < 0,001$), достигало пика к 3-м суткам болезни, а к 10-м — снижалось сравнительно с показателями у больных как в 1-е сутки заболевания, так и в 3-и. Что касается содержания ИЛ-1 α в ЦСЖ, то он был максимален уже в 1-е сутки инсульта, практически сохранялся на этом уровне до 3-их суток ($P > 0,5$), а к 10-м — обнаруживалось его достоверное снижение как сравнительно с 1-ми, так и 3-ми сутками течения ГИ (соответственно $P = 0,003$ и $P < 0,001$). «Скачок» уровня ИЛ-1 α в ЦСЖ у больных ГИ в математическом отношении также соответствовал одному порядку значений, составляя 15–20-кратное увеличение сравнительно с уровнем здоровых лиц ($18,2 \pm 5,0$ пг/мл, $P < 0,001$).

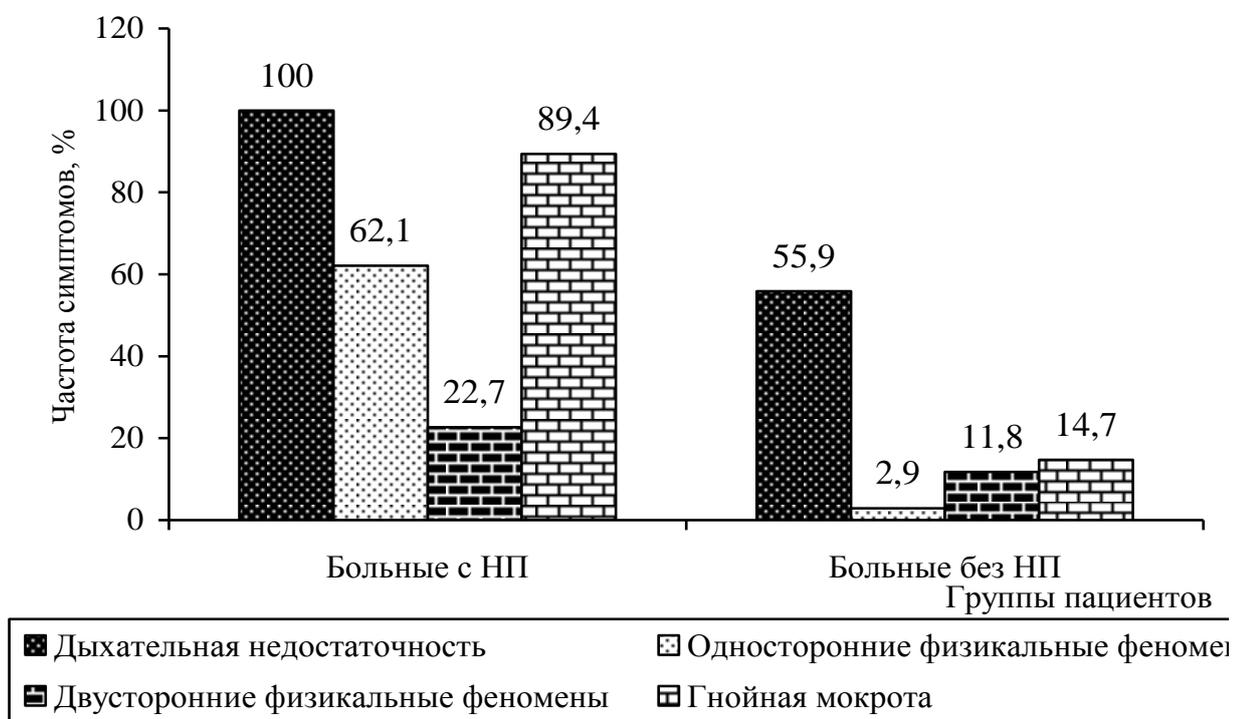


Рис. 2. Частота выявления клинических признаков поражения дыхательной системы у больных ГИ

Изучение цитокиновых реакций организма при развитии инсульт-индуцированной НП свидетельствует о достоверно более высоком подъеме уровня ИЛ-1 α в крови сравнительно с больными без НП ($P < 0,001$), начиная уже с первых суток заболевания, когда речь об осложнении инсульта НП еще идти не может. Подобная тенденция прослеживается и в отношении уровня ИЛ-1 α в ЦСЖ (табл. 2), что может расцениваться как прогностически неблагоприятный признак в отношении последующего осложнения инсульта развившейся НП.

Что касается динамики содержания данного цитокина в острый период ГИ, то у пациентов с развившейся НП уровень ИЛ-1 α в крови к 3-им суткам болезни, совпадая по времени с пиком формирования воспалительных изменений в легочной ткани, еще нарастает ($P < 0,001$), в то время как у лиц без НП в эти сроки болезни начинается его постепенное снижение. К 10-м суткам ГИ содержание ИЛ-1 α в ЦСЖ как у лиц с инсульт-индуцированной НП, так и без нее обнаруживает достоверное его понижение ($P < 0,01$).

Таблица 2

Динамические показатели интерлейкина-1 α в остром периоде геморагического инсульта в зависимости от наличия у больных инсульт-индуцированных нозокомиальных пневмоний

Уровень ИЛ-1 α (пг/мл)	Больные ГИ	Сроки мониторинга уровня ИЛ-1 α			P
		1-е сутки	3-и сутки	10-е сутки	
в сыворотке крови	с развившейся НП	784,31 \pm 221,0	872,46 \pm 218,0	802,16 \pm 241,0	<0,001
	без НП	722,97 \pm 214,0	642,96 \pm 215,0	621,96 \pm 211,0	0,172
	P ₁	0,088	0,001	0,001	
	n/n ₁	66/34	61/21	49/21	
в ЦСЖ	с развившейся НП	402,26 \pm 205,3	388,53 \pm 179,0	308,21 \pm 135,0	<0,001
	без НП	333,31 \pm 198,0	300,01 \pm 197,0	287,63 \pm 180,0	0,018
	P ₁	0,176	0,074	0,336	
	n/n ₁	66/34	61/21	49/21	

Примечание: P – достоверность различий между показателями по критерию Фридмана в группах больных на 1-е, 3-и и 10-е сутки болезни; P₁ – между показателями больных с развившейся НП и без нее по критерию Манна-Уитни; n и n₁ – число больных ГИ, выживших к указанному сроку болезни соответственно с развившейся НП и без нее.

Данная реакция, вероятно, в большей степени связана с локальным поражением мозга и его оболочек, чем с системной воспалительной реакцией организма. Различия в содержании ИЛ-1 α при ГИ с наличием НП или без нее (порядка 10-30% от исходных значений у разных больных) несопоставимы с подъемом его уровня на фоне развившегося ГИ (порядка 250-300%). Скачок содержания данного цитокина определяется его патогенетической ролью участника локального и системного воспаления, сопровождающего поражение головного мозга и его гнойно-септические осложнения, что согласуется с фактами

выраженного повышения его уровня как при острых респираторных инфекциях, так и воспалительных и травматических повреждениях головного мозга. При этом негативное прогностическое значение ИЛ-1 α как маркера риска летального исхода ассоциировано с активирующим влиянием на выраженность воспалительного процесса в организме.

Заключение

Изучение особенностей течения инсульт-индуцированных НП и данных мониторинга уровня ИЛ-1 α в сыворотке крови и ЦСЖ больных показало, что в остром периоде ГИ у 66% больных происходит развитие НП, оказывающих негативное влияние на выживание пациентов с немортальным поражением головного мозга. Их формирование происходит в срок с конца 2-х по 5-е сутки консервативного госпитального лечения, чаще при оболочечно-паренхиматозном варианте кровоизлияний, тяжелом течении с высокой степенью неврологического дефицита. Наиболее значимыми факторами риска НП являются хроническая очаговая инфекция, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, предшествующее курение, ожирение. Формирование НП сопровождается нарастанием уровня ИЛ-1 α в сыворотке крови и ЦСЖ сравнительно с больными без НП, начиная уже с первых суток заболевания.

В остром периоде ГИ уже с первых суток заболевания должен проводиться комплекс мероприятий по профилактике инсульт-индуцированных НП, в первую очередь больным с наличием указанных факторов риска, а также лицам с высоким уровнем ИЛ-1 α в сыворотке крови и ЦСЖ.

Литература /References

1. Пирадов М.А. Интенсивная терапия геморрагических инсультов // Вторичные повреждения мозга при внутричерепных кровоизлияниях. – М., 2002. – С. 19-20.
2. Рябинкина, Ю.В. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при кровоизлияниях и инфарктах в стволе головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 30 с.
3. Петриков С.С., Царенко С.В., Крылов И.И. Гнойно-септические осложнения и антибактериальная терапия при геморрагическом инсульте // Геморрагический инсульт: Практическое руководство / под ред. В.И. Скворцовой, В.В. Крылова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 119-135.
4. Якушин С.Б., Козлов Р.С. Нозокомиальная пневмония в неврологических и нейрохирургических отделениях // Лечение нервных болезней. – 2007. - № 3. – С. 3-10.
5. Soto-Hernandez J.L. Nosocomial infections at a neurologic hospital: analysis of 10 years // Gas. Med. Mex. – 2002. – 138 (5). – P. 397-404.

6. Джулай Г.С., Погорельцева О.А., Слюсарь Т.А., Воробьев С.А. Инсульт-индуцированные нозокомиальные пневмонии в остром периоде геморрагического инсульта: клинико-патогенетические и возрастные аспекты // Успехи геронтологии, 2012. – Т. 25. - № 1. – С. 152-157.
7. Millo J.L., Schultz M.J., Williams C. et al. Compartmentalisation of cytokines and cytokine inhibitors in ventilator-associated pneumonia // Intensive Care Med. – 2004. – 30 (1). – P. 68-74.
8. Hendryk S., Jarzab B., Josko J. Increase of the IL-1beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH // Neuro. Endocrinol. Lett. – 2004. – 25(1-2). – P. 141-147.
9. Lopez-Cortes L.F., Marquez-Arbizu R., Gimenez-Mejias F. et al. Cerebrospinal Fluid tumor necrosis Factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal infection in neurosurgical patients // Crit Care Med, 2000. – 28 (1). – P. 281-282.
10. Zhang Y., Li J., Zhan Y. et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome // Infect. Immun., 2004. – 72 (8). – P. 4410-4415.
11. Maus U., Rosseau S., Knies U. et al. Expression of pro-inflammatory cytokines flow-sorted alveolar macrophages in severe pneumonia // Eur. Respir. J., 1998. - 11 (3). – P. 534-541.
12. Krebs V.L., Okay T.S., Okay Y., Vaz F.A. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with meningitis // Arq. Neuropsiquiatr., 2005. – 63 (1). – P. 7-13.
13. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 345 с.
15. Бачурина М.А., Мазур В.В., Поспелова А.М., Мазур Е.С. О возможности диагностики инфарктных пневмоний без проведения мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных сосудов / Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. - №2. – с. 6-10
16. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Руденко Е.В. Скорость кровотока в артериолах у больных артериальной гипертензией / Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. - №1. – с. 9-12

17. Белякова Н.А., Килейников Д.В., Курочкин Н.Н., Лясникова М.Б., Саушкина И.И., Смирнов Г.В. Йодный дефицит и его клинико-функциональные проявления у детей / Сибирский медицинский журнал. - 2003. - Т. 39. № 4. - С. 76-79.

Джулай Галина Семеновна (контактное лицо) – зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Тел. 8-903-630-98-08; e-mail: djoulai@mail.ru.