

Цитокиновый профиль аспирата из трахеи и бронхов и его прогностическое значение у больных нейрохирургического и неврологического профиля с вентилятор-ассоциированной пневмонией: двухцентровое обсервационное исследование

© Е.П. ЗИНИНА¹, С.В. ЦАРЕНКО², Д.Ю. ЛОГУНОВ³, А.И. ТУХВАТУЛИН³, М.А. МАГОМЕДОВ^{4,5}, А.В. БАБАЯНЦ^{5,6,7}, А.А. АВРАМОВ¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

² ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

⁷ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить изменения цитокинового профиля аспирата из трахеи и бронхов (ТБА) у пациентов нейрохирургического и неврологического профиля с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) и возможность использования показателей его динамики для прогнозирования клинического течения пневмонии.

Материал и методы. В двухцентровое клиническое исследование включены 30 пациентов нейрохирургического и неврологического профиля с ВАП, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Забор ТБА производили на 1-е и 3-и сутки антибактериальной терапии для изучения концентрации 59 цитокинов. Пациентов наблюдали в течение 5 суток и ретроспективно разделили на две группы: благоприятного и неблагоприятного течения пневмонии.

Результаты. Выявлена корреляция концентрации широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с клиническим течением пневмонии. Концентрация 20 цитокинов ТБА до начала антибактериальной терапии оказалась статистически значимо выше у пациентов с более благоприятным в дальнейшем течением пневмонии. У пациентов с благоприятным течением ВАП, в отличие от пациентов с неблагоприятным течением, за трое суток проводимой антибактериальной терапии в ТБА статистически значимо снижалась концентрация таких цитокинов, как интерлейкин 1 бета, макрофагальный воспалительный белок 1 альфа и растворимые рецепторы 1-го и 2-го типов к фактору некроза опухоли. Показаны высокие специфичность и чувствительность показателей содержания этих цитокинов при прогнозировании клинического течения ВАП.

Заключение. Низкая концентрация некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов предшествует неблагоприятному течению вентилятор-ассоциированной пневмонии. Отсутствие выраженной динамики концентрации интерлейкина 1 бета, макрофагального воспалительного белка 1 альфа и растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли может быть предиктором тяжелого течения вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, цитокины, аспират из трахеи и бронхов, IL-1 β , MIP-1 α , sTNF-R1, sTNF-R2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зинина Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3257-6034>; e-mail: epzinina@gmail.com

Царенко С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>

Логунов Д.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

Тухватулин А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8506-2339>

Магомедов М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

Бабаянц А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3072-3237>

Аврамов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6055-3289>

Автор, ответственный за переписку: Зинина Е.П. — e-mail: epzinina@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Магомедов М.А., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Цитокиновый профиль мокроты и его прогностическое значение у нейрореанимационных больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией: двухцентровое обсервационное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;4:48–56.

<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204148>

Cytokine profile of tracheobronchial aspirate and its prognostic value in neurologic intensive care patients with ventilator-associated pneumonia: a two-center observational study

© E.P. ZININA¹, S.V. TSARENKO², D.YU. LOGUNOV³, A.I. TUKHVATULIN³, M.A. MAGOMEDOV^{4,5}, A.V. BABAYANTS^{5,6,7}, A.A. AVRAMOV¹

¹National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Moscow, Russia;

²Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia;

³Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

⁴Moscow City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Yudin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁷Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze the changes in cytokine profile of tracheobronchial aspirate (TBA) in neurologic intensive care patients with ventilator-associated pneumonia (VAP), as well as to assess prognostic significance of TBA cytokine levels for predicting the clinical course of pneumonia.

Material and methods. A two-center clinical study included 30 neurologic intensive care patients with VAP. TBA samples were collected on the 1st and 3rd days of therapy to study concentration of 59 cytokines. Patients were followed-up for 5 days and retrospectively divided into groups of favorable and unfavorable course of pneumonia.

Results. A wide range of pro- and anti-inflammatory cytokines correlated with clinical course of pneumonia. Baseline concentration of 20 cytokines in TBA was significantly higher in patients with a more favorable course of VAP. Concentration of IL-1b, MIP1a, sTNFR1 and sTNFR2 in TBA significantly decreased within three days of antibacterial treatment in patients with favorable course of VAP. These cytokines proved to be quite specific and sensitive criteria for predicting the clinical course of VAP.

Conclusion. Unfavorable course of ventilator-associated pneumonia is preceded by low concentration of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in TBA. No significant dynamics in concentration of interleukin 1-beta, macrophage inflammatory protein 1a and soluble receptors for tumor necrosis factor may be a predictor of severe VAP.

Keywords: nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, cytokines, tracheobronchial aspirate, IL-1β, MIP1a, sTNFR1, sTNFR2.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zinina E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3257-6034>; e-mail: epzinina@gmail.com

Carenko S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>

Logunov D.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

Tuhvatulin A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8506-2339>

Magomedov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

Babayanc A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3072-3237>

Avramov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6055-3289>

Corresponding author: Zinina E.P. — e-mail: epzinina@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DYu, Tuhvatulin AI, Magomedov MA, Babayants AV, Avramov Cytokine AA. Profile of tracheobronchial aspirate and its prognostic value in neurologic intensive care patients with ventilator-associated pneumonia: a two-center observational study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022;4:48–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204148>

Введение

Одним из наиболее тяжелых инфекционных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является нозокомиальная пневмония (НП): среди всех инфекционных осложнений ее доля превышает 25% [1, 2]. Наиболее частой формой НП в ОРИТ является вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), поскольку длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) служит ключевым фактором развития инфекционных осложнений. Частота развития ВАП может достигать 27% среди пациентов, находящихся на продленной ИВЛ [3]. У хирургических больных среди всех случаев пневмонии доля ВАП, по некоторым данным, достигает 86% [4]. У пациен-

тов нейрохирургического профиля ВАП может развиваться в 40–50% случаев после оперативного вмешательства [5]. Эффективность терапии ВАП напрямую коррелирует со скоростью диагностики и назначения адекватной антибактериальной терапии [6]. У пациентов неврологического и нейрохирургического профиля проблема ВАП стоит особенно остро из-за необходимости продленной ИВЛ [7]. Поскольку длительная ИВЛ сопряжена с высоким риском развития НП, у пациентов нейрохирургического и неврологического профиля можно прогнозировать развитие ассоциированных инфекций [8].

В качестве подходов к улучшению результатов лечения ВАП рассматривают раннее прогнозирование тяжести течения заболевания и своевременную оценку эффек-

тивности проводимой антибактериальной терапии [9]. Выявление пациентов с потенциально тяжелым течением пневмонии и неблагоприятным прогнозом позволяет своевременно назначить антибактериальные препараты в дескалационном режиме и тем самым повысить шансы на благоприятный исход. Помимо этого, нельзя забывать об угрожающем характере развития полирезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к антибактериальным препаратам [10]. В настоящее время среди лабораторных признаков течения ВАП значительный интерес вызывают биомаркеры. В европейских рекомендациях по лечению НП и ВАП (2017) упоминаются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, копептин и среднерегионарный фрагмент прогормона активного предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), однако нет указаний об их рутинном применении [9]. Эти маркеры обычно применяют для оценки выраженности воспалительного процесса. Вместе с тем стадия иммунного ответа определяет изменение концентрации, по крайней мере, нескольких сотен цитокинов в крови и других биологических жидкостях организма. Баланс провоспалительных и противовоспалительных факторов может отражать эффективность протекающего иммунного ответа, выраженность аутоагрессии иммунных клеток и иммунотолерантность данных клеток к патогену. Цитокины могут указывать на состояние врожденного иммунитета, играющего ключевую роль в предотвращении развития инфекций дыхательных путей и тяжести их течения [11]. Специфичность ранее исследованных маркеров течения ВАП относительно невелика и недостаточна для эффективного клинического применения. Наряду с биомаркерами плазмы крови многообещающим представляется изучение иммунного статуса аспириата из трахеи и бронхов (ТБА), являющегося продуктом воспаления и содержащего в низкой концентрации все факторы, секретируемые в очаге пневмонии. Изучение цитокинового профиля ТБА у пациентов с различным течением пневмонии, возможно, позволит найти новые биомаркеры эффективности антибиотикотерапии и исходов ВАП у пациентов нейрохирургического и неврологического профиля.

Цель исследования — оценить изменения цитокинового профиля ТБА у пациентов нейрохирургического и неврологического профиля с ВАП и возможность использования показателей его динамики для прогнозирования клинического течения пневмонии.

Таблица 1. Шкала CPIS [12]

Table 1. CPIS scale (Clinical Pulmonary infection score) [12]

Показатели	Оценка по шкале CPIS, баллы		
	0	1	2
Температура тела, °С	36,5—38,4	38,5—38,9	³39,0 или 36,0
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	4—11	<4 или >11	<4 или >11. Незрелые формы >0,5·10 ⁹ /л
Трахеальный секрет PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.*	Минимальный/отсутствует >240 или признаки ОРДС**	Значимый (светлая мокрота) —	Гнойная мокрота <240 и отсутствие признаков ОРДС
Рентгенография органов грудной клетки	Отсутствие инфильтрации	Диффузная инфильтрация	Локализованная инфильтрация
Результат микробиологического исследования ТБА	Отрицательный	—	Положительный

Примечание. * PaO₂/FiO₂ — индекс оксигенации; PaO₂ — напряжение кислорода в артериальной крови; FiO₂ — концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ** — ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ТБА — аспириат из трахеи и бронхов.

Материал и методы

Двухцентровое обсервационное исследование проведено на базах ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России. Концентрацию цитокинов в ТБА определяли в лаборатории ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В исследовании вошли 30 пациентов, соответствующих критериям включения. Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике, протокол №03-15 от 19.03.15.

Критерии включения и исключения пациентов

Для отбора пациентов приняты следующие критерия включения:

- 1) возраст от 18 до 85 лет включительно;
- 2) продолжительность ИВЛ более 3 суток;
- 3) наличие клинико-лабораторных и радиологических признаков ВАП (компьютерная томография (КТ): более 5 баллов по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [12];
- 4) неврологические или нейрохирургические заболевания без сопутствующих инфекционных осложнений.

Критерии невключения в исследование:

- 1) наличие внелегочного инфекционного процесса (перитонит, менингит);
- 2) наличие изолированного трахеобронхита (без признаков инфильтрации легочной ткани по данным КТ);

Критерии исключения из исследования:

- 1) выявление внелегочного инфекционного процесса в период наблюдения;
- 2) отлучение от ИВЛ в период наблюдения (1—3-и сутки от начала антибактериальной терапии).

Дизайн исследования

Состояние пациентов оценивали в течение 5 суток после выявления признаков ВАП по шкале CPIS (табл. 1) и назначения антибактериальной терапии. В 1-е сутки забор биоматериала производили до введения антибактериальных препаратов. В 1-е и 3-и сутки пациентов оценивали на предмет основных признаков воспалительной реакции: уровень лейкоцитоза, концентрация С-реактивного белка (СРБ) в плазме и наличие гипертермии, а также забирали ТБА при санации трахеобронхального дерева. Аспириат помещали в асептические пробирки, содержащие ингибиторы протеаз (SIGMAFAST Protease Inhibitor Tablets,

каталожный номер S8820, а также 4-(2-аминоэтил) бензол-сульфонилфторид гидрохлорид, этилендиаминтетрауксусную кислоту, бестатин гидрохлорид, ингибитор цистеиновых протеаз E-64, лейпептин и апротинин), и замораживали при температуре -70°C для последующего измерения концентрации цитокинов. Критерии разделения пациентов на группы применяли ретроспективно при анализе клинического состояния пациентов в течение 5 сут.

Принципы интенсивной терапии

Всем больным, включенным в исследование, проводили антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью нозокомиальной флоры ОРИТ. ИВЛ осуществляли в рамках протективной концепции: режимы вентиляции, управляемые по давлению, дыхательный объем — 6–8 мл на 1 кг массы тела, уровень положительного давления в конце выдоха (PEEP) 8–12 см вод. ст.

В настоящем исследовании не принимали во внимание различия между группами в медикаментозной и инфузионной терапии, лечении основного заболевания, а также в нутритивной поддержке пациентов.

Стратификация пациентов по группам

Пациенты ретроспективно разделены на две группы, обозначенные условно как «белая» и «красная», в зависимости от клинического течения ВАП. В «белую» группу вошли пациенты, у которых после начала антибиотикотерапии или смены антибиотикотерапии появилось клиническое улучшение (успешная антибиотикотерапия, $n=17$). Пациенты, состояние которых не изменилось или ухудшилось, несмотря на антибактериальную терапию, вошли в «красную» группу ($n=13$), оценка по шкале CPIS составила более 5 баллов в 5-м суткам наблюдения.

Пациентов включали в «белую» группу по результатам экспертной оценки клинического состояния и результатов лабораторных исследований:

- 1) регресс клинических признаков пневмонии и уровня маркеров системного воспалительного ответа;
- 2) клинические и лабораторные признаки улучшения газообмена;
- 3) положительная динамика по данным КТ органов грудной клетки;
- 4) оценка по шкале CPIS 5 баллов и менее на 5-е сутки наблюдения.

Определение концентрации цитокинов в биоматериале

Для измерения концентрации цитокинов и хемокинов использовали стандартные подготовленные диагностические наборы Bio-Plex 27-plex и 37-plex («Bio-Rad», США), измерение производили с помощью системы мультиплексного анализа Bio-Plex MAGPIX («Bio-Rad», США). С помощью мультиплексного иммуноферментного анализа образцов ТБА на магнитных частицах Magpix («Bio-Rad», США) определены концентрации 59 цитокинов: это антагонист рецептора интерлейкина (IL) IL-1 (IL-1RA), IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, индуцируемый гамма-интерфероном белок 10-го типа (IP-10), эотаксин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), гамма-интерферон (IFN- γ), моноцитарный хемотаксический протеин 1-го типа (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP-1 α), макрофагальный воспалительный белок 1 бета (MIP-1 β), основной фактор роста фибро-

бластов (β -FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF-BB), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), член надсемейства лигандов TNF 13-го типа (APRIL или TNFSF-13), В-лимфоцит-активирующий фактор (BAFF), протеин клеточной мембраны из семейства рецепторов TNF (sCD30), растворимый рецептор гемоглобина, экспрессируемый на клеточной мембране макрофагов (sCD163), хитиназа 3-подобный белок 1 (Chitinase 3-like), гликопротеин 130 (gp130/sIL-6R β), альфа 2-интерферон (IFN- α 2), бета-интерферон (IFN- β), рецептор IL-6 альфа (IL-6 R α), IL-11, IL-12p40, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27 p28, IL-28A/IFN-lambda2, IL-29/IFN-lambda1, IL-32, IL-34, IL-35, белок 14 надсемейства TNF (LIGHT или TNFSF14), матриксные металлопротеиназы (MMP) — MMP-1, MMP-2, MMP-3, остеокальцин, остеопонтин, пентраксин 3-го типа, растворимые рецепторы TNF — sTNFR1, sTNFR2, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), элемент 12 надсемейства лигандов TNF (TWEAK).

Подготовку проб и измерение концентрации цитокинов проводили по стандартным инструкциям, предоставленным производителем. Концентрацию цитокинов измеряли с помощью стандартного программного обеспечения системы мультиплексного анализа.

Статистическая обработка данных

Обработку данных производили с помощью статистического пакета PASW STATISTICS 22. Для определения нормальности использовали критерий Шапиро—Уилкса. Описательные статистики на графиках представлены в виде медианы, квартилей, крайних точек и выбросов, к которым относили величины на расстоянии большем, чем 1,75 межквартильного размаха (не исключали из расчетов). Данные в несвязанных выборках сравнивали с помощью *U*-критерия Манна—Уитни, в связанных выборках — с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Прогностическую значимость концентрации цитокинов в ТБА и различия концентраций на 1-е и 3-и сутки определяли с помощью ROC-анализа. Для статистически значимых предикторов определены пороги диагностических критериев и соответствующие им показатели чувствительности и специфичности. Общую прогностическую ценность маркеров определяли и сравнивали по параметру AUC (area under the curve, площадь под кривой).

Результаты

Изменение концентрации цитокинов при различных ответах на антибактериальную терапию вентилятор-ассоциированной пневмонии

Для анализа отобрано 30 пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование. Демографические характеристики выборки представлены в **табл. 2**.

Концентрацию цитокинов в ТБА пациентов групп благоприятного («белая группа») и неблагоприятного («красная группа») клинического течения ВАП измерили в 1-е и 3-и сутки исследования. В 1-е сутки статистически значимые различия между группами выявлены по концентрации целого ряда цитокинов: IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, эотаксина, FGF, IFN- γ , MIP-1 α , TNF- α , BAFF/TNFSF13B, IL-8, IL-29/IFN-lambda1, IL-32, sTNFR1, sTNFR2, TSLP (критерий Манна—Уитни, $p<0,05$,

Таблица 2. Описательная характеристика обследованных пациентов

Table 2. Descriptive characteristics of clinical groups

Характеристика	Все пациенты (n=30)	«Белая» группа (n=17)	«Красная» группа (n=13)
Возраст, лет	55,1±15,4	54,3±16,1	56,2±15,1
Пол			
Мужчины, % (n)	43,3 (13)	58,8 (10)	23,1 (3)
Женщины, % (n)	56,7 (17)	41,2 (7)	76,9 (10)
Основной диагноз (заболевание или повреждение ЦНС)			
ОНМК по геморрагическому типу, % (n)	16,6 (5)	17,6 (3)	15,4 (2)
ОНМК по ишемическому типу, % (n)	6,6 (2)	5,9 (1)	7,7 (1)
Опухоль головного мозга, % (n)	33,3 (10)	35,3 (6)	30,8 (4)
Аневризма мозговых артерий, % (n)	10 (3)	11,8 (2)	7,7 (1)
Закрытая черепно-мозговая травма, % (n)	16,6 (5)	11,8 (2)	23,1 (3)
Открытая черепно-мозговая травма, % (n)	10 (3)	11,8 (2)	7,7 (1)
Артериовенозная мальформация, % (n)	3,3 (1)	0	7,7 (1)
Энцефаломиелопатия, % (n)	3,3 (1)	5,9 (1)	0

Примечание. ЦНС — центральная нервная система; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

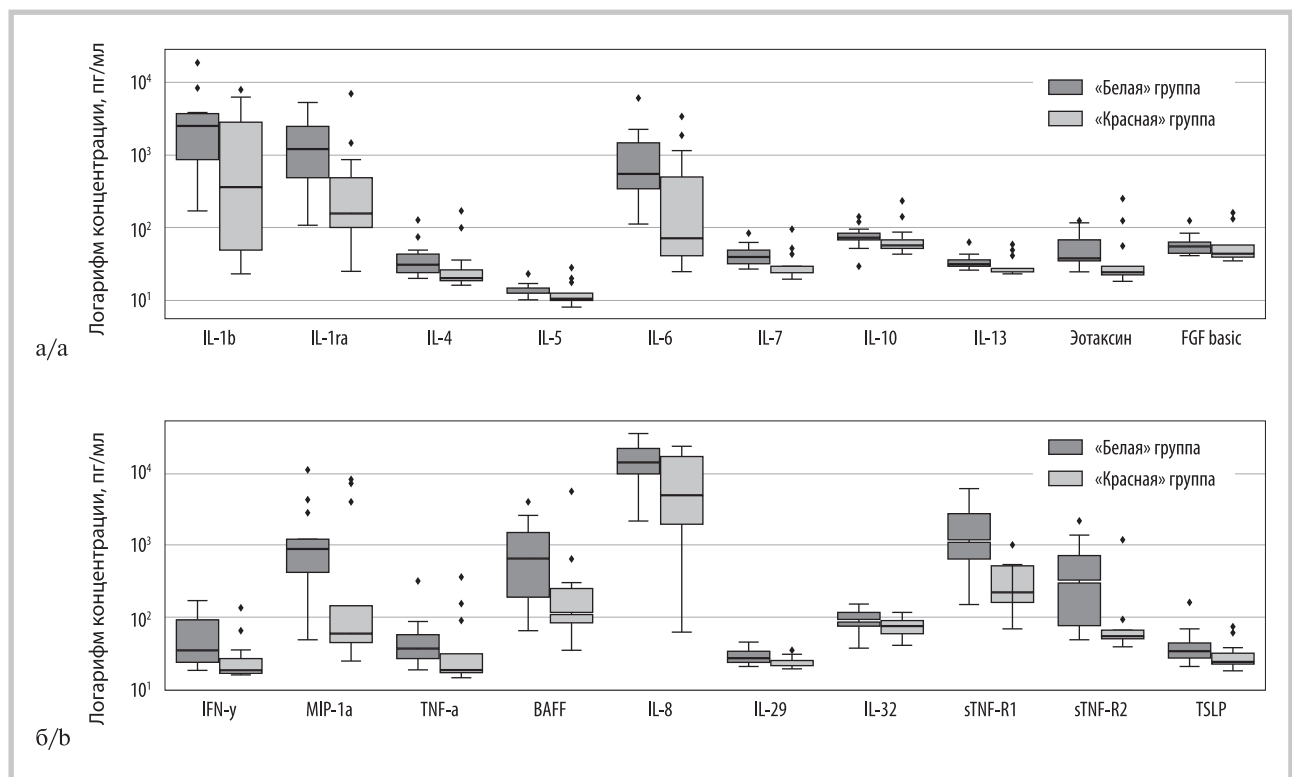


Рис. 1. Статистически значимые различия концентрации цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов в 1-е сутки наблюдения.

Для наглядности значения концентраций приведены в логарифмической шкале (lg концентрации, пг/мл). Данные приведены в виде медианы, квартилей, крайних точек, выбросов.

Fig. 1. Significant differences in TBA cytokine concentrations on the first day.

For clarity, concentrations are given on a logarithmic scale (log concentrations in pg/mL). Data are presented as median, quartiles, extreme points, outliers.

рис. 1). Во всех случаях концентрации цитокинов оказались значительно выше у пациентов с благоприятным клиническим течением пневмонии.

Концентрация цитокинов у пациентов с неблагоприятным клиническим течением пневмонии практически не изменилась между двумя временными точками. У пациентов «белой» группы статистически значимо уменьшилась концентрация цитокинов MIP-1 β , IL-10 и sTNFR2 (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$, рис. 2).

При сравнении динамики концентрации цитокинов в образцах ТБА обнаружены статистически значимые различия между группами благоприятного и неблагоприятного клинического течения пневмонии: IL-1 β (у пациентов «белой» группы — 1130 пг/мл, «красной» — 8 пг/мл), MIP-1a (у пациентов «белой» группы — 474 пг/мл, «красной» — 5 пг/мл), IL-10 (у пациентов «белой» группы — 10 пг/мл, «красной» — 3 пг/мл), sTNFR1 (у пациентов «белой» группы — 542 пг/мл, «красной» +14 пг/мл),

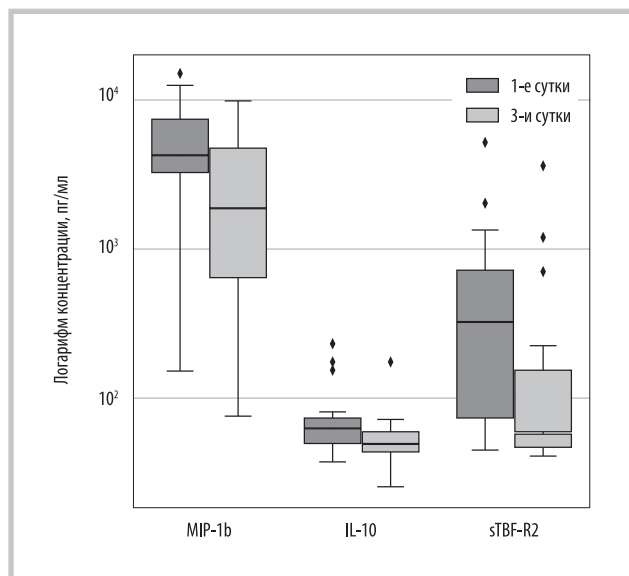


Рис. 2. Статистически значимые различия концентрации цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов между 1-ми и 3-ми сутками наблюдения у пациентов «белой» группы.

Данные приведены в виде медианы, квартилей, крайних точек, выбросов.

Fig. 2. Significant differences in TBA cytokine concentrations between the first and the third days in the «white» group.

Data are presented as median, quartiles, extreme points, outliers.

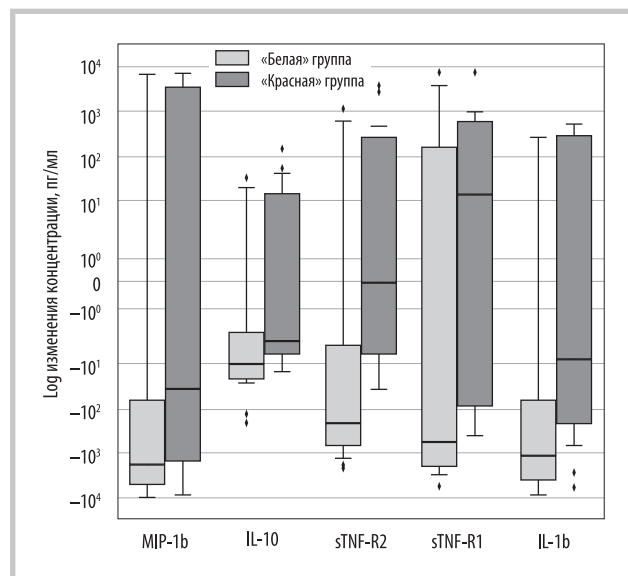


Рис. 3. Статистически значимые различия изменения концентрации цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов за трое суток наблюдения у пациентов «белой» и «красной» групп.

Данные приведены в виде медианы, квартилей, крайних точек, выбросов.

Fig. 3. Significant differences in TBA cytokine concentration changes within 3 days between the «white» and «red» groups.

Data are presented as median, quartiles, extreme points, outliers.

sTNFR2 (у пациентов «белой» группы — 204 пг/мл, «красной» — 0 пг/мл) (рис. 3).

ROC-анализ значимых предикторов благоприятного исхода

Прогностическую значимость динамики концентрации цитокинов определяли с помощью ROC-анализа. ROC-кривые построены для цитокинов, динамика концентрации которых статистически значимо и с достаточно большими абсолютными значениями различалась между пациентами групп благоприятного и неблагоприятного течения пневмонии.

Для изменения концентрации IL-1 β в качестве предиктора клинического течения ВАП площадь под кривой составила 0,724 ($p < 0,05$). Выбрано пороговое значение — 339,5 пг/мл с показателями чувствительности 76,9% и специфичности 70,6%. Для изменения концентрации MIP-1 α в качестве предиктора клинического течения ВАП площадь под кривой составила 0,758 ($p < 0,05$). Выбрано пороговое значение — 152,5 пг/мл с показателями чувствительности 92,3% и специфичности 70,6%. Для изменения концентрации sTNFR1 в качестве предиктора клинического течения ВАП площадь под кривой составила 0,756 ($p < 0,05$). Выбрано пороговое значение — 113,5 пг/мл с показателями чувствительности 92,3% и специфичности 64,7%. Для изменения концентрации sTNFR2 в качестве предиктора клинического течения ВАП площадь под кривой составила 0,812 ($p < 0,05$). Выбрано пороговое значение — 59 пг/мл с показателями чувствительности 100% и специфичности 64,7% (рис. 4).

Обсуждение

Использование цитокинов в качестве биомаркеров эффективности лечения и исходов ВАП является перспектив-

ным направлением в оптимизации антибиотикотерапии пациентов с ВАП. Ряд исследований продемонстрировал потенциал цитокинов в качестве предикторов тяжести течения вне- и внутрибольничной пневмонии [13]. В то время как классические биомаркеры показали свою недостаточную информативность, развитие технологий одновременного определения низких концентраций белков в образцах малого объема позволило исследовать изменения концентрации первичных факторов воспалительного ответа непосредственно в образцах ТБА из очага воспаления. Известно, что корреляция между маркерами эндотоксикоза, специфическими биомаркерами и медиаторами воспаления может существенно варьировать на уровне клеточной, тканевой и сывороточной концентрации [14]. Как правило, образцы ТБА используют для поиска возбудителя пневмонии. Одновременно с этим небольшую часть образцов можно использовать для определения концентрации биомаркеров.

По результатам исследования, несмотря на небольшой размер выборки, выявлено несколько важных закономерностей. Уровень ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ТБА оказался снижен уже в первые сутки наблюдения у пациентов с ВАП, у которых в последующем заболевание протекало тяжелее. Возможно, это является прямым следствием низкой эффективности воспалительной реакции и может быть связано с низким иммунным статусом больных. Среди этих цитокинов наибольший интерес представляют те, изменение концентрации которых к 3-м суткам было само по себе значительным и различалось между группами благоприятного и неблагоприятного исходов заболевания. Наиболее важными представляются различия в динамике цитокинов IL-1 β , MIP-1 α , sTNFR1, sTNFR2. IL-1 β — один из ключевых цитокинов, инициирующих развитие воспаления при пневмонии. Его выделяют клетки эпителия бронхов, нейтрофилы, макрофаги и другие иммунные клетки с первых часов

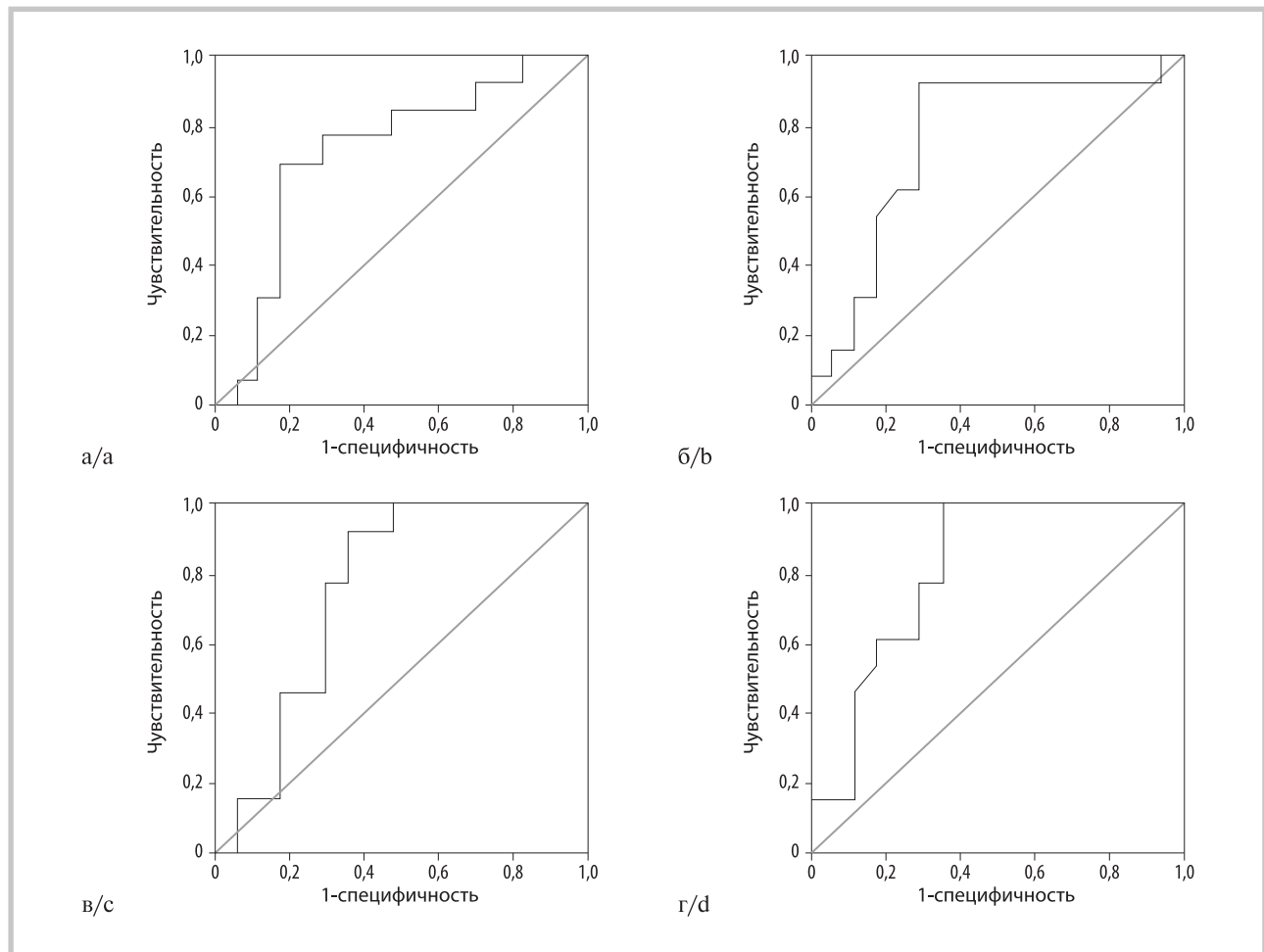


Рис. 4. ROC-кривые изменения концентрации цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов в качестве предикторов клинического течения вентилятор-ассоциированной пневмонии.

a — IL-1 β ; б — MIP-1a; в — s-TNFR1; г — s-TNFR2.

Fig. 4. ROC-curves for dynamics of TBA cytokine concentration as predictors of clinical course of VAP.

a — IL-1 β , b — MIP-1a, c — s-TNFR1, d — s-TNFR2.

развития инфекционного процесса. По мере естественной смены стадий воспалительной реакции выделение IL-1 β уменьшается. В нашем исследовании у пациентов с благоприятным клиническим течением пневмонии концентрация IL-1 β в ТБА статистически значимо уменьшилась на 3-и сутки в отличие от пациентов с неблагоприятным клиническим течением пневмонии. Полученные данные соотносятся с данными литературы: в некоторых исследованиях последних лет показано, что изменение концентрации IL-1 β в ТБА может являться диагностическим критерием развития ВАП [15, 16]. MIP-1a синтезируется активированными макрофагами в очаге воспаления. MIP-1a относится к группе хемокинов, обеспечивает хемотаксис лейкоцитов на ранних этапах воспалительной реакции. Концентрация MIP-1a у пациентов с благоприятным течением пневмонии в крови снижалась значительно, чем у пациентов с неблагоприятным течением. Снижение концентрации хемокинов, участвующих в ранних этапах воспалительной реакции, также является проявлением эффективного иммунного ответа, в то время как высокая концентрация хемокинов свидетельствует о недостаточной эффективности иммунных клеток, пытающихся рекрутировать большее количество лейкоцитов из кровотока. MIP-1a не изучен в ТБА

в качестве биомаркера, исследования концентрации данного цитокина в плазме, проведенные М.М. Relster и соавт., показали его прогностическую ценность при инфекциях дыхательных путей [17]. sTNFR1 и sTNFR2 — растворимые формы рецепторов к TNF- α . Считается, что эти цитокины оказывают противовоспалительное действие, поскольку ограничивают активность TNF- α — провоспалительного цитокина, выделяемого на разных этапах воспаления. TNF- α оказывает мощное системное и цитотоксическое действие, поэтому растворимые рецепторы необходимы для ограничения иммунного повреждения клеток. Роль sTNFR1 и sTNFR2 при пневмонии мало изучена в настоящее время. Имеются данные о том, что при некоторых других заболеваниях легких, в частности при туберкулезе, концентрация sTNFR снижается на фоне успешной антибиотикотерапии [18]. В нашем исследовании концентрация обоих рецепторов в ТБА у пациентов «белой» группы снизилась, что можно объяснить уменьшением выраженности воспалительной реакции. Это, в свою очередь, могло повлиять на продукцию противовоспалительных факторов, ограничивающих токсические эффекты TNF- α . Снижение концентрации sTNFR1 и sTNFR2 в ТБА в проведенном нами исследовании оказалось наиболее сильным предиктором

благоприятного исхода лечения ВАП с высокими показателями чувствительности и специфичности. Полученные результаты указывают на необходимость проведения проспективного исследования с включением больших групп пациентов и на возможность использования этих параметров в клинической практике.

Заключение

Изучение цитокинов аспирата из трахеи и бронхов в качестве биомаркеров определения тяжести течения и прогнозирования исходов вентилятор-ассоциированной пневмонии является новым подходом в ведении пациентов, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких. В нашем исследовании уже в 1-е сутки манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии цитокиновый профиль аспирата из трахеи и бронхов значительно различался между пациентами, у которых в последующем заболевание протекало благоприятно или неблагоприятно: высокая концентрация как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов указывала на благоприятный прогноз. Особый интерес представляют цитокины, концен-

трация которых в аспирате из трахеи и бронхов не только была повышена в 1-е сутки у пациентов «белой» группы, но и ее изменения различались между группами. Установлено, что у больных нейрохирургического и неврологического профиля снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и MIP-1a и sTNFR в аспирате из трахеи и бронхов на 3-и сутки от манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии является благоприятным прогностическим маркером эффективности антибактериальной терапии. Отсутствие динамики или увеличение концентрации этих цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов может свидетельствовать о неэффективности проводимой антибактериальной терапии и указывать на необходимость смены тактики лечения.

В проведенном поисковом исследовании выявлены наиболее перспективные биомаркеры воспаления. В дальнейшем планируется более подробно исследовать динамику концентрации этих цитокинов в аспирате из трахеи и бронхов и практическую ценность их измерения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации*. Под ред. акад. РАН Гельфанда Б.Р. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. *Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh. Rossijskie nacional'nye rekomendacii*. Pod red. akad. RAN Gel'fanda BR. 2-e izd. M.: Medicinskoe informacionnoe ageststvo; 2016. (In Russ.).
2. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, Hraiech S, Jung B, Kipnis E, Launey Y, Luyt CE, Margetis D, Michel F, Mokart D, Montravers P, Monsel A, Nseir S, Pugin J, Roquilly A, Velly L, Zahar JR, Bruyère R, Chanques G. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine*. 2018;37(1):83-98. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.11.006>
3. Лапин К.С., Кузьков В.В., Чернова Т.В., Галкина Т.В., Киров М.Ю. Влияние закрытой санации на частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, колонизацию пациентов и контаминацию окружающей среды. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;4:32-41. Lapin KS, Kuzkov VV, Chernova TV, Galkina TV, Kirov MYu. Impact of closed suction system on the incidence of ventilator-associated pneumonia, patient colonization and contamination of inanimate surfaces. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2020;4:32-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004132>
4. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А., Гельфанд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Инфекции в хирургии*. 2014;12(4):24-36. Gelfand BR, Belotserkovskiy BZ, Milukova IA, Gelfand E.B. Epidemiology and nosological structure of nosocomial infections in intensive care unit of multitype hospital. *Infekcii v hirurgii*. 2014;12(4):24-36. (In Russ.).
5. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, Nicolás JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(1):188-198. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.159.1.9803097>
6. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122(1):262-268. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262>
7. Lord AS, Nicholson J, Lewis A. Infection Prevention in the Neurointensive Care Unit: A Systematic Review. *Neurocritical Care*. 2019;31(1):196-210. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0568-y>
8. Lee HS, Moon J, Shin HR, Ahn SJ, Kim TJ, Jun JS, Lee ST, Jung KH, Park KI, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. Pneumonia in hospitalized neurologic patients: trends in pathogen distribution and antibiotic susceptibility. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019;8:25. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0475-9>
9. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
10. Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Мирзахамидова С.С., Бурмистрова Е.Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;3:59-69. Suvorova MP, Bykov AO, Yakovlev SV, Protsenko DN, Sychev I N, Mirzakhmidova SS, Burmistrova EN. Effectiveness, safety and risk of selection of carbapenem-resistant bacteria in the treatment of severe in-hospital infections with cefepime/sulbactam in comparison with carbapenems. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2020;3:59-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003159>
11. Lorenzo MJ, Moret I, Sarria B, Cases E, Cortijo J, Méndez R, Molina J, Gimeno A, Menéndez R. Lung inflammatory pattern and antibiotic treatment in pneumonia. *Respiratory Research*. 2015;16(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0165-y>
12. Schurink CAM, Nieuwenhoven CAV, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, Hoepelman AIM, Bonten MJM. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(2):217-224. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2018-2>
13. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1:77-89. Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DYU, Tuhvatulin AI, Babayanc AV, Avramov AA. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova*. 2021;1:77-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-77-89>

14. Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:15-21. Radivilko AS, Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP. Multiple organ failure: early diagnosis and prediction. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018;6:15-21. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806115>
15. Hellyer TP, Anderson NH, Parker J, Dark P, Van Den Broeck T, Singh S, McMullan R, Agus AM, Emerson LM, Blackwood B, Gossain S, Walsh TS, Perkins GD, Conway Morris A, McAuley DF, Simpson AJ. Effectiveness of biomarker-based exclusion of ventilator-acquired pneumonia to reduce antibiotic use (VAPrapid-2): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):318. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1442-x>
16. Grover V, Pantelidis P, Soni N, Takata M, Shah PL, Wells AU, Henderson DC, Kelleher P, Singh S. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109686>
17. Relster MM, Holm A, Pedersen C. Plasma cytokines eotaxin, MIP-1 α , MCP-4, and vascular endothelial growth factor in acute lower respiratory tract infection. *APMIS*. 2017;125(2):148-156. <https://doi.org/10.1111/apm.12636>
18. Alessandri AL, Souza AL, Oliveira SC, Macedo GC, Teixeira MM, Teixeira AL. Concentrations of CXCL8, CXCL9 and sTNFR1 in plasma of patients with pulmonary tuberculosis undergoing treatment. *Inflammation Research*. 2006;55(12):528-533. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-5136-9>

Поступила 31.01.2022

Received 31.01.2022

Принята к печати 03.04.2022

Accepted 03.04.2022