

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ДАНЬКО
Андрей Андреевич

**ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ
ИНФАРКТА МИОКАРДА
И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва-2015

ГЛАВА 3.	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	45
ГЛАВА 4.	ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	47
	4.1. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	48
	4.2 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.....	57
ГЛАВА 5.	РОЛЬ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ (ЦИТОКИНЫ И ИММУНОГЛОБУЛИНЫ) В ФОРМИРОВАНИИ И РЕГУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ РАЗВИТИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	70
	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	75
	ВЫВОДЫ	92
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертония (гипертензия)

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ВП – внебольничная пневмония

ИМ – инфаркт миокарда

ФК – функциональный класс

ОКС – острый коронарный синдром

ЭКГ – электрокардиограмма

IL – интерлейкин

TNF – фактор некроза опухоли

РНК – рибонуклеиновая кислота

Ig – иммуноглобулин

СМП – скорая медицинская помощь

ТЛТ – тромболитическая терапия

NTproBNP – натрийуретический пептид

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ – эхокардиография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ФВ – фракция выброса

ССС – сердечно-сосудистая система

ЛЖ – левый желудочек

ЛА – легочная артерия

ЧСС – частота сердечных сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

МНО – международное нормализованное отношение

НК – недостаточность кровообращения

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

Rh– рентгенография

ОГК –органы грудной клетки

БКР – блок кардиореанимации

МКК – малый круг кровообращения

ФВД – функция внешнего дыхания

ДН – дыхательная недостаточность

SpO₂ - сатурации кислорода крови

МЖП – межжелудочковая перегородка

КДР –конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ПП – правое предсердие

ПЖ – правый желудочек

ЛФК – лечебная физическая культура

А/Б – антибиотик

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

LA - левое предсердие

RV - полость правого желудочка

LVD(D) - диаметр левого желудочка в диастолу

LVD(S) - диаметр левого желудочка в систолу

PWT(D) - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

IVS - межжелудочковая перегородка

EF - фракция выброса левого желудочка

EDV - конечно-диастолический объем левого желудочка

ESV - конечно-систолический объем левого желудочка

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным ВОЗ, одну треть всех причин смертности взрослого населения (15 миллионов смертей во всем мире) составляют ССЗ, связанные с атеросклерозом [1,4,10,25,40,41,58,59]. В течение последних 50 лет они прочно удерживают первое место в структуре общей смертности населения трудоспособного возраста экономически развитых стран [1,4,10,16,18]. Прогрессирующий рост числа больных, широкое распространение среди социально активной группы населения, утрата трудоспособности и инвалидизация пациентов, приводящие к большим экономическим затратам государства, придают проблеме не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение [1,4,16,18].

Ишемическая болезнь сердца в течение многих лет является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах [16,18,25,27]. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет ежегодной причиной смерти более 11 млн человек [25]. Например, в США ежегодно у 5–6 млн. человек диагностируется ИБС, а 1/3 всех смертей у людей в возрасте от 35 до 64 лет обусловлена коронарным атеросклерозом и составляет более 1 млн. случаев в год. Если в странах Западной Европы, США, Канады и Австралии отмечается тенденция к снижению смертности от ИБС, то в России число больных ИБС увеличивается, а по связанной с ней смертностью страна занимает одно из первых мест в мире [25,26,27,58,59].

Следует так же отметить, что и болезни органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [2,3,15,16,20,43,48,49,50]. На современном этапе изменяется клиническое течение и усугубляется тяжесть этих заболеваний, что приводит к росту разнообразных осложнений, инвалидизации и возрастающей летальности. Внебольничная пневмония по-прежнему остается одной из ведущих патологий в группе болезней органов дыхания [5,9,51]. Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией в большинстве стран составляет 10-12%, варьируя в зависимости

от возраста, пола, расовой принадлежности и социально-экономических условий обследуемых популяций. В России общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек [16]. Несмотря на известные диагностические приемы и характерные жалобы примерно в 60% случаев пневмония остается нераспознанной, правильный ее диагноз в первые 3 суток ставится только в 35 % случаев, а у 30—40% заболевших устанавливается лишь в конце первой недели болезни [2,5,13]. При этом сохраняется тенденция дальнейшего роста заболеваемости ВП, обусловленная, с одной стороны демографическими особенностями населения, с другой - низким уровнем социальной защищенности людей, в том числе ограничениями в возможности получения качественной лечебной помощи. Все это приводит к попыткам самолечения, позднему обращению за медицинской помощью, игнорированию общепринятых правил при возникновении респираторных симптомов. А если принять во внимание высокую летальность от ВП, которая в развитых странах занимает 6-е место среди всех причин смертности и 1-е - среди инфекционных заболеваний, то становится понятным актуальность совершенствования диагностики и лечения этой патологии [48].

Актуальность изучения клинических, патогенетических и лабораторных особенностей инфаркта миокарда (ИМ) при сопутствующей внутрибольничной пневмонии определяется широкой распространенностью сочетанной патологии, ростом числа вновь выявляемых случаев, возможным взаимным отягощением с негативными клиническими последствиями.

В основе взаимного отягощения ИБС и пневмонии лежит общность ряда факторов риска и звеньев патогенеза, включая курение, гиперинфляцию легких, гемодинамические, нейрогормональные, иммуновоспалительные сдвиги [1,5,9]. Особую роль может играть системное воспаление: в недавних исследованиях показано, что высокие уровни маркеров воспаления, в том числе СРБ, связаны с неблагоприятным течением как ИМ, так и пневмонии [2,5]. Мало изучены характер и степень системных воспалительных сдвигов, динамика СРБ.

Однако, в доступной нам литературе не были найдены данные о распространенности и особенностях сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии. Не определена динамика и роль про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и натрийуретического пептида у больных с сочетанным течением инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии. Не определены подходы к своевременной диагностике легочного воспаления у больных инфарктом миокарда.

Всё это позволяет считать, что научное исследование, направленное на изучение сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии, представляет определенную актуальность.

Цель исследования

Изучить особенности сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии и на основании этого разработать направления их диагностики.

Задачи исследования

1. Исследовать распространенность, структуру и исходы сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.
2. Изучить особенности клинического течения инфаркта миокарда у пациентов с внебольничной пневмонией.
3. Выявить особенности клинического течения внебольничной пневмонии у больных с развившимся инфарктом миокарда.
4. Определить динамику и роль про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и натрийуретического пептида у больных с сочетанным течением инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.
5. Разработать некоторые направления своевременной диагностики сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное изучение частоты встречаемости сочетанного течения ИМ и ВП.

Исследовано влияние ВП на частоту развития и выраженность патологической симптоматики у больных ИМ.

Выявлены клинические особенности течения ВП у больных ИМ.

В сравнительном аспекте изучены динамика и роль про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с изолированным течением ИМ и его сочетанием с ВП.

Обоснованы направления диагностики для своевременного выявления ВП у больных с острым коронарным синдромом, поступивших на лечение в кардиореанимационное отделение.

Практическая значимость работы

Полученные новые данные о сочетанном течении ИМ и ВП нацеливают специалистов на правильную диагностику данной патологии, определение прогноза и выбор необходимой тактики лечения.

Определены алгоритмы обследования больных с острым коронарным синдромом, поступающих на лечение в кардиореанимационное отделение, для своевременного выявления возможной ВП и назначения адекватной терапии.

Показана возможность использования про- и противовоспалительных маркеров (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17, IgA, IgG, IgM и NTproBNP) для определения степени тяжести и прогноза сочетанного течения ИМ и ВП.

Основные результаты исследования используются в учебном процессе последипломного обучения специалистов в институте усовершенствования врачей ГБУ МО РФ МУНКЦ им. В.П. Мандрыка (г.Москва), в практической деятельности ГКБ №29 и ГКБ №23 г.Москвы.

Положения выносимые на защиту

1. У значительной части больных ИМ, поступающих на лечение в кардиореанимационное отделение, имеет место ВП, во многом определяющая тяжесть течения сочетанной патологии и общий прогноз.

2. Сочетанное течение ИМ и ВП имеет свои клинико-лабораторные особенности с развитием синдрома взаимного отягощения.

3. У больных с сочетанным течением ИМ и ВП имеет место выраженный системный воспалительный ответ, ассоциированный с динамикой уровня в крови циркулирующих провоспалительных (IL-1b, IL-2, IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-17) цитокинов, динамика и соотношение концентраций которых отражают тяжесть состояния больных и эффективность проводимой терапии.

4. Использование предлагаемого алгоритма комплексной диагностики ВП у больных ИМ, поступающих на лечение в кардиореанимационное отделение, позволяет своевременно выявить наличие легочного воспаления и назначить адекватное лечение.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об эпидемиологии, патогенезе и клиническом течении инфаркта миокарда.

Для болезней системы кровообращения характерна высокая ресурсоемкость[1]. Основные причины этого - высокая распространенность среди населения, большая длительность и рецидивирующее течение заболевания, сочетанность патологии, неоднократное и длительное стационарное лечение с использованием дорогостоящих методов и расходных материалов [4,18,56].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибают более 17 миллионов человек, из них от ИБС – более 7 миллионов. Ожидается, что к 2020 году ИБС станет ежегодной причиной смерти более 11 миллионов человек [25].

В странах Европы ИБС – одна из основных причин смерти (около 2 миллионов случаев в год). Среди причин смерти европейских женщин доля ИБС составляет 22%, среди мужчин – 21 %. В странах Европейского Союза от ИБС умирают около 600 тысяч человек ежегодно. В этих странах доля ИБС среди причин смерти женщин и мужчин несколько ниже (17% и 15% соответственно)[59].

В настоящее время около 6,5 млн. жителей США имеют диагноз ИБС, каждый год от этого заболевания погибают 680 тыс. американцев. Ежегодно в США выявляют 400 тыс. случаев стабильной и 150 тысяч нестабильной стенокардии. В 2002 году 1,1 миллионов американцев перенесли ИМ, из них 650 тысяч – впервые. Более чем у 45% человек ИМ стал фатальным. Ежегодно около 250 тысяч человек в США погибают от ИБС на догоспитальном этапе – как правило, внезапно. В 1999г диагноз ИБС при выписке из стационаров был поставлен более 1,3 миллионов американских мужчин и 945 тысячам женщин. За 20 лет эти показатели в США возросли на 29,9% среди мужчин и на 30,5% среди женщин [54,57].

Общая “стоимость” сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов для экономики США в 2002 году составила 329,2 миллиарда долларов. Прямые

затраты на ИБС (лечение, реабилитация) составили 58,2 миллиардов долларов, косвенные (инвалидизация и смертность от ИБС) – 53,6 миллиарда. Прямые и косвенные затраты на ИБС в США намного превышают аналогичные показатели для инсульта, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности [4].

Социальными факторами, изменяющими стиль жизни и предрасполагающими к массовому распространению ССЗ в развивающихся странах, можно считать урбанизацию, индустриализацию, экономическую отсталость населения. Сопутствующие этим процессам малоподвижный образ жизни, курение, неправильное питание – являются существенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь ИБС [1,10].

Сравнительно недавно выявленные новые факторы риска ССЗ - низкий вес при рождении, недостаток фолиевой кислоты в рационе, паразитарные заболевания, - также широко распространены в бедных и развивающихся странах [22].

В 2000 году в России общая заболеваемость ССЗ возросла по сравнению с 1999 годом на 4,7% (с 18,5 миллионов до 19,4 миллионов случаев). При этом рост заболеваемости ИБС составил 3,6 % (с 5,25 миллионов до 5,43 миллионов случаев) [16,22].

Если в 1999 году диагноз ИБС был впервые установлен в 465 тысячи случаев (419 на 100 тыс.), то в 2000 г. этот показатель вырос до 472 тысяч (425,5 на 100 тысяч). В общей структуре ИБС заметен рост случаев впервые выявленной стенокардии – 128,8 тысяч случаев в 1999 году (116 на 100 тыс.), и 140,6 тыс. случаев в 2000 году (126,5 на 100 тыс.) [1].

В структуре общей смертности в 2000 году на ССЗ приходилось 55,3% всех случаев смерти (в 1995 году – 52,8%).

В 2006 году смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (РФ) составила 56,5% от общей смертности. При этом около половины этой цифры приходит на смертность от ИБС [16].

В последние годы смертность от ССЗ в России увеличивается – об этом свидетельствует динамика как общих, так и стандартизированных показателей. В 1999 г. – смертность от ССЗ увеличилась на 9,0%, в 2000г. – на 3,2% [4,18].

Рост смертности от ИБС в 2000г. составил 3%. Наиболее значительное увеличение смертности отмечено в самых активных возрастных группах: 20-59 лет [4].

В России ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения по поводу всех ССЗ – 28% случаев. В 2000г. количество обратившихся по поводу стенокардии выросло на 5% (с 2,02 до 2,12 млн. случаев). Повторный инфаркт миокарда (ИМ) как причина обращения за медицинской помощью в 2000г. зафиксирован на 2% чаще, чем в 1999г. (22,8 и 22,3 тыс. случаев соответственно) [27].

До конца XIX века инфаркт миокарда практически не диагностировали, а в первом десятилетии XX века подобный диагноз был казуистикой. В 1909 году на первом съезде российских терапевтов В.П. Образцов и Н.Д.Стражеско сформулировали классическое описание клинической картины инфаркта миокарда (status anginosus, status asthmaticus, status gastralgicus), а в 1911 году Y. Herrick (США) дал детальную его характеристику. С тех пор диагноз “инфаркт миокарда” перестал быть редкостью.

К настоящему времени стало очевидным, что причины прогрессирующего течения ИБС обусловлены изменениями со стороны атеросклеротической бляшки, эндотелия и тромбоцитов [10,21,22,23]. Наиболее важным механизмом развития острой коронарной недостаточности, включая НС и ОИМ, считается разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с последующим образованием тромба и усилением тенденции к возможному коронарному спазму [22,23]. При патоморфологических исследованиях у 95% внезапно умерших больных ИБС обнаруживают надрывы атеросклеротической бляшки с наложением тромботических масс. Таким образом, патоморфологической основой ОКС является осложненная тромботическая атеросклеротическая бляшка. Риск разрыва в большей степени обусловлен не

размером бляшки, а её составом. Чаще разрываются бляшки с рыхлым ядром, содержащим большое количество липидов, и тонким поверхностным слоем. В них обычно меньше коллагена и гладкомышечных клеток, которые стабилизируют бляшку, и гораздо больше макрофагов [23]. Ждановым В.С. и соавторами в сравнительном исследовании эволюции атеросклероза за 40-летний период в крупных городах в разных регионах России показано утяжеление течения атеросклероза, что проявляется как в увеличении площади атеросклеротического поражения коронарных артерий, так и в более раннем его начале.

Факторы, способствующие повреждению атеросклеротической бляшки, условно можно разделить на системные и локальные, часто возможно их сочетание. К первым относят: артериальную гипертензию, повышение активности симпатoadренальной системы, вазоконстрикцию, высокий уровень липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, молекул фибриногена, фибронектина, фактора фон Виллибранда. Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки в последнее время считают её воспаление. Причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная хламидиями, геликобактером, вирусами. В последнее время большое значение придается также изучению аутоиммунных процессов в стенках артерий при атерогенезе. Результаты экспериментальных исследований ряда авторов, выполненных на трансгенных животных и направленных на изучение патогенеза атеросклероза, позволяют предположить, что различные молекулы, частицы или облигатные паразиты, в первую очередь перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности и копротены микробной природы могут выступать в качестве аутоантигенов и вызывать развитие иммунного воспаления в стенке артерии [29,40].

К локальным факторам возможного разрыва атеросклеротической бляшки относят преобладание липидного ядра, снижение синтеза коллагена, активацию макрофагов [44,54]. О значении других факторов в развитии нестабильной стенокардии говорит отсутствие разрывов бляшек у 40% лиц, умерших от острой коронарной недостаточности, и их наличие у 10-25% больных, умерших от

причин, не связанных с заболеваниями сердца. Наличие неокклюзирующих тромбов при коронароангиографии выявляется у 85% больных ИС. Циркулирующие тромбоциты адгезируются в области повреждённого эндотелия, что приводит к освобождению мощных сосудистых и проагрегантных веществ, активации тромбоцитарных гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов. Активированные рецепторы связывают ряд веществ, особенно фибриноген, что вызывает образование тромба. Вазоконстрикция возникает вследствие освобождения эндотелина-1 и нарушения секреции простаглицлина. Одновременно с тромбоцитарными активируются и плазменные факторы свёртывания крови [57].

Соответственно в возникновении ИМ имеют значение те же факторы риска, что и при атеросклерозе: гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни, пожилой и старческий возраст. Ряд исследователей указывают и такие факторы риска, как наследственность, личные особенности, гипертриглицеридемия, подагра, повышенная жесткость питьевой воды и др. Количество упоминаемых в литературе факторов риска развития ишемической болезни сердца всё возрастает, следует учитывать, что многие из них взаимосвязаны, как, например, ожирение и низкая физическая активность [1,10,22].

Наиболее существенными независимыми факторами риска являются гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертония. Сочетание двух, а особенно трех основных факторов риска резко (в 3 и более раза) увеличивает вероятность возникновения ИМ, однако их наличие отнюдь не означает, что заболевание неизбежно [23].

Наряду с атеросклерозом коронарный тромбоз служит важнейшим условием возникновения ИМ. В медицинской литературе 30-х годов XX века сам термин “инфаркт миокарда” был лишь синонимом диагноза “коронаротромбоз”, причем в зависимости от локализации поражения в прижизненном диагнозе указывали предположительно тромбированную артерию [40]. В дальнейшем было показано, что и без тромбоза и полной коронарной окклюзии

неадекватность коронарного кровотока (критический стеноз, спазм, сочетание анатомических и функциональных факторов) может быть столь велика, что при достаточной длительности ишемии возникает некроз миокарда. Утвердилось также представление о длительном коронарораспазме (чаще, но необязательно, в условиях атеросклероза коронарных артерий) как возможной причине ИМ [44].

Отсутствие тромбоза коронарных артерий у части больных в том числе в первые часы возникновения заболевания, дало основание выдвинуть концепцию о вторичном характере коронаротромбоза, но тщательные исследования подтвердили его первичный характер. Большое значение придают и преходящему нарушению кровотока вследствие агрегации тромбоцитов и появления рыхлых сгустков крови, которые могут подвергаться спонтанному тромболизису. На такую возможность указывают, в частности, ангиографические и секционные данные, согласно которым в первые часы и сутки возникновения ИМ тромбоз имеет место несколько чаще, чем в более поздние сроки (у больных, не получавших тромболитической терапии) [44,54].

По современным наблюдениям, тромбоз склерозированной коронарной артерии является причиной не менее чем 80% крупноочаговых ИМ. Со значительно меньшей регулярностью обнаруживают тромбы при нетрансмуральных инфарктах миокарда [4,18].

Поскольку возникновение тромба почти обязательное или хотя бы наиболее частое условие развития ИМ, все большее распространение получает термин “атеротромбоз”, свидетельствующий о тесном взаимодействии двух процессов – атеро- и тромбогенеза [1].

Следует также указать, что при образовании тромба его фрагменты могут закупоривать нижележащие коронарные артерии более мелкого калибра и способствовать возникновению мелких очагов некроза. Если при этом имеет место окклюзия коронарной артерии, то она преобладает в патогенезе возникающего обширного ИМ [21,23].

В зависимости от особенности симптоматики дебюта инфаркта миокарда могут быть выделены следующие клинические варианты: 1) болевой (status

anginosus); 2) астматический (status asthmaticus); 3) абдоминальный или гастралгический (status abdominalis); 4) аритмический 5) цереброваскулярный 6) малосимптомный (бессимптомный). Астматический и гастралгический варианты, впервые охарактеризованные В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско (1909г), наряду с классическим status anginosus в Российских рекомендациях (2007г) отнесены к атипичным вариантам.

Острая окклюзия коронарной артерии, как правило, манифестирует яркой клинической картиной и, прежде всего, развитием типичного болевого синдрома в грудной клетке. Болевые ощущения, возникающие у подавляющего большинства больных 70-97,5%. При оценке диагностической значимости болевого синдрома учитывают его характер, иррадиацию в левую руку, под лопатку, возможность купирования нитратами. Почти всегда боль достаточно сильная, чтобы пациент воспринял ее как необычную, опасную ситуацию [25]. С экстренным вызовом врача зачастую медлят, подтверждают, что боль может быть терпимой и не вызывает у больного и окружающих ощущения сердечной катастрофы. Так Thuresson M. et al. исследовали характер болевого синдрома у пациентов с ОКС. В общей сложности 1939 пациентов в 11 больницах в Швеции ответили на анкетный опрос, содержащий вопросы, касающиеся локализации и интенсивности болевого синдрома, наличия причинной связи, особенностей и варианта начала боли. Пациенты с элевацией сегмента ST отличались от пациентов без элевации тем, что имели более высокую интенсивность боли/дискомфорта и более часто имели болевой синдром с резким началом, достигающим максимальной интенсивности в течение минут. Однако этот вариант начала болевого синдрома был отменен менее чем половиной пациентов с элевацией сегмента ST, и только примерно у 20% имелось критерии, обычно связанные с тяжелым сердечным приступом: иррадиации в левую руку, под левую лопатку, транзиторный эффект от приема нитратов. Болевой синдром у женщин отличался от мужчин по нескольким критериям: они более часто сообщали о боли/дискомфорта с иррадиацией в шею или челюсти, рвоте, и уровень их боли/дискомфорта был немного выше, чем у мужчин. Различия между

возрастными группами были незначительными, и не было никакого различия между пациентами с сахарным диабетом и без диабета. Сублингвальное применение нитроглицерина, изосорбида динитрата и других быстродействующих нитратов не дают эффекта или кратковременно несколько уменьшают боль. Бесполезны бывают и различные анальгетики. Если анальгетики помогают, эффект часто бывает неполным и непродолжительным, так что возникает необходимость в повторных инъекциях. Все же необходимо иметь в виду, что при отсутствии своевременной медицинской помощи спустя некоторое время боль может прекратиться самостоятельно.

По другим данным только примерно у 30% больных с подозрением на ОКС описываемый болевой синдром можно оценить как типичный: локализованный за грудиной, имеющий характер жжения или давления. В остальных случаях больные сообщают о дискомфорте, тяжести в груди, сильной слабости, ноющей боли слева от грудины. Иногда у ряда пациентов с ОКС, особенно часто у больных сахарным диабетом, женщин, молодых пациентов (25-40 лет) и стариков (старше 75 лет), отсутствует ощущение боли или боль носит нетипичный характер [26,27].

При астматическом варианте ведущая жалоба больного – чувство нехватки воздуха, одышка, удушье. По сути это острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма, отек легких), боль может отсутствовать или же быть незначительной и пациент не фиксирует на ней внимание. Астматический вариант (с болью или без нее) возникает при инфаркте сосочковых мышц, вызывающем относительную недостаточность митрального клапана, вследствие чего быстро развивается застойная сердечная недостаточность [31,40].

При абдоминальном варианте характерно сочетание боли в верхних отделах живота с диспептическими расстройствами (тошнота, неоднократная рвота, почти не приносящая облегчения, икота), парезом желудочно-кишечного тракта с резким вздутием живота, вначале возможна неоднократная дефекация. При абдоминальном варианте брюшная стенка в верхних отделах живота напряжена и болезненна при пальпации. При гастралгическом варианте нередко возникают

значительные диагностические трудности, в особенности если боль локализована в правом подреберье, а также при наличии у больного грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни. Сложность диагностики усугубляют возможные изменения ЭКГ при тяжелом остром панкреатите, схожие с имеющимися при диафрагмальном нижнем инфаркте миокарда. Абдоминальный вариант чаще всего возникает у больных с диафрагмальным инфарктом миокарда. В литературе имеются указания на его частоту до 20-30%. Так, наличие лишь одной локализации боли в эпигастрии без других симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта не является основанием для того, чтобы отнести инфаркт миокарда к гастралгическому варианту [41].

Нарушение сердечного ритма возникает почти у всех больных с инфарктом миокарда. Однако наличие даже самых тяжелых из них само по себе не дает основание диагностировать аритмический вариант заболевания. При аритмическом варианте в клинической картине обязательно преобладают нарушения сердечного ритма и обусловленные ими симптомы. Наиболее часто аритмический вариант протекает в виде несвойственного больному пароксизма желудочковой или наджелудочковой тахикардии либо полной предсердно-желудочковой блокады. Значительно реже он проявляется пароксизмом мерцательной аритмии. Боль при этом может отсутствовать или же она вызвана тахикардией и прекращается вместе с ней. Аритмическому варианту может сопутствовать выраженная артериальная гипотония, вплоть до аритмогенного шока, или острая застойная сердечная недостаточность. Аритмический вариант, особенно у пожилых людей, может сопровождаться потерей сознания и другими неврологическими симптомами. Известно, что при резко выраженной тахикардии кровоснабжение головного мозга может ухудшаться даже при неизмененных его артериях. Так, по данным Н. McIntoshetal, при фибрилляции предсердий кровотока во внутренней сонной артерии снижается на 14%. У больного с ИМ при атеросклерозе мозговых артерий снижение ударного объема при тахикардии в сочетании с падением АД, может вызвать ишемию головного мозга. Подобные

ситуации иногда ошибочно расценивают как церебральный вариант ИМ, в особенности когда имеет место синдром Морганьи-Адамса-Стокса при возникновении в остром периоде инфаркта полной атриовентрикулярной блокады. Однако у этих больных церебральная симптоматика – лишь одно из проявлений аритмического варианта ИМ.

К цереброваскулярному варианту относят случаи возникновения ИМ с преобладанием симптомов нарушения мозгового кровообращения, обычно динамического. Чаще всего это обморок. Так же возможны: головокружение, тошнота, рвота центрального генеза в отличие от таковой при абдоминальном варианте ИМ, а также очаговая неврологическая симптоматика. Частота нарушений мозгового кровообращения у больных с ИМ нарастает с возрастом и в известной мере зависит от тщательности неврологического обследования. У лиц старческого возраста общемозговые симптомы (головокружение, тошнота и др.) могут быть обусловлены не только собственно инфарктом, но и связанным с ним ситуационным стрессом, а также побочными эффектами проводимой терапии. По данным Виноградова А.В (1971г) частота цереброваскулярного варианта – 1,3%. Необходимо помнить, что цереброваскулярный вариант ИМ не является исключительной прерогативой лиц пожилого и старческого возраста. К нему не относят кратковременный обморок (или полубморочное состояние), обусловленный реакцией на сильную боль или, как уже сказано, эпизодами тахи- и брадиаритмии. Часто врачи ошибочно относят к проявлениям ИМ обморок, вызванный приемом больших доз нитроглицерина [41,44].

Хотя инфаркт миокарда ассоциируется в нашем представлении с сердечной катастрофой, в действительности бывает много исключений из этого правила. Относительно небольшая интенсивность боли, кратковременный пароксизм одышки, другие непродолжительные симптомы больные не редко не запоминают и электрокардиографические признаки трансмурального “старого” инфаркта миокарда обнаруживают случайно. Однако бывает и полностью бессимптомное течение инфаркта миокарда. По данным Е. Sigurdssonetal, от 20 до 60% не фатальных ИМ своевременно не диагностируют. Их выявляют спустя какое-то

время или даже при вскрытии. В Фремингемском исследовании 25% больных с “рубцовыми” изменениями на ЭКГ не знали о перенесенном ранее ИМ. У половины из этих больных не удалось хотя бы предположительно установить давность ИМ. Своеобразным вариантом бессимптомного ИМ является его развитие во время оперативного вмешательства, когда пациент под наркозом. После окончания действия наркоза больные не предъявляли каких-либо жалоб, но ЭКГ, зарегистрированная в ближайшем послеоперационном периоде, свидетельствовала об остром периоде ИМ, а дальнейшее наблюдение окончательно подтверждало диагноз. В редких случаях возникновение ИМ проявляется лишь внезапной резкой слабостью.

Кроме того, согласно результатам ряда исследований, значительное число пациентов с подозрением на ОКС в момент госпитализации не имеют диагностически значимых изменений ЭКГ. Прежде всего, это больные с полной блокадой левой или правой ножки пучка Гиса, с рубцовыми изменениями после перенесенного ранее инфаркта миокарда, аневризмой левого желудочка (при отсутствии предшествующих ЭКГ для сравнения), больные с изменениями сегмента ST, не достигающими достаточной для постановки диагноза степени. В случаях, когда диагностика затруднена в связи с перечисленными обстоятельствами, существенную помощь оказывает определение в крови маркеров некроза миокарда [1,4].

1.2 Особенности течения патологии легких в сочетании с ИБС

В настоящее время патология легких, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет ведущую группу социально значимых заболеваний и является одной из важнейших медико-социальных проблем [5,8,9].

Пневмонии относятся к социально значимым болезням и являются одной из ведущих причин смерти [15]. По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Росздрава, в 2006 году в РФ было зарегистрировано 591493 случаев заболевания, что составило 4,14%; у лиц в возрасте более 18 лет заболеваемость составила

3,44%. Очевидно, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости в России, которая согласно расчетам достигает 14-15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек [16]. По данным академика Чучалина А.Г., своевременно у пациентов не выявляют около половины случаев внебольничной пневмонии, а уровень гипер- и гиподиагностики пневмонии превышает 30% . В США ежегодно диагностируется более 5 млн. случаев пневмонии, из которых 1,2 млн. связаны с госпитализацией, непосредственно от внебольничной пневмонии умирают 60000 человек. В странах Европейского союза по показателю смертности пневмония занимает 4-е место, уступая ишемической болезни сердца, цереброваскулярным заболеваниям и раку легкого. По данным Минздравсоцразвития, в 2006 г. в России смертность от внебольничной пневмонии среди лиц старше 18 лет составила 27,3 на 100 тыс. населения. Наиболее высокая смертность регистрируется у мужчин трудоспособного возраста. По данным ежегодных отчетов московских стационаров летальность при внебольничной пневмонии в 1996-2000 гг. составила 8,7-9,5%.

В последние годы обращает на себя внимание тот факт, что повсеместно растет число больных с тяжелым и осложненным течением внебольничной пневмонии. Одна из главных причин тяжелого течения пневмонии – недооценка тяжести состояния при поступлении в стационар, обусловленная скудной клинико-лабораторной и рентгенологической картиной в начальный период развития заболевания. По данным ряда авторов, в 14-40% случаев воспалительные заболевания легких на ранних этапах течения остаются нераспознанными, лишь у 14% больных ВП правильный диагноз устанавливается в первые трое суток заболевания, назначается адекватная терапия, соответствующая прогнозируемому течению заболевания [20,28].

С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. Следует отметить, что такое подразделение никак не связано с тяжестью течения заболевания, основным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония [32,39] [Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по

диагностике, лечению и профилактике. Под внебольничной пневмонией следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях - то есть вне стационара либо позднее четырех недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения более 14 суток, и сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [38,46].

Данные отечественной литературы свидетельствует о высокой частоте сочетаний патологии легких и ИБС: от 47,5% среди больных ХОБЛ до 61,7% среди больных с ИБС, а летальность при их сочетании составляет более 50% [2,3,8,13].

Наличие ИБС с застойными изменениями в легких (интерстициальный отек, нарушения микроциркуляции) предрасполагает к развитию легочного воспалительного процесса. Особенно возрастает риск развития инфекций нижних дыхательных путей и, прежде всего пневмоний. В настоящее время проблема коморбидности ХОБЛ и ССЗ приобретает исключительную актуальность. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не только дыхательная недостаточность, как традиционно было принято считать, но и ССЗ [15,47]. В современной литературе сочетание болезней легких и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курение, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования ИБС при различных заболеваниях легких как результат системного. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и

способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [17,21,27,28]. Данные изученной литературы свидетельствуют о несомненной актуальности для современной медицины проблемы сочетанного течения ИМ и заболеваний легких. Имеются немногочисленные работы о развитии нозокомиальной пневмонии у больных инфарктом миокарда [43,46]. Однако практически отсутствуют работы, посвященные изучению особенностей сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.

1.3 Роль иммунной активации (про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов), участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма

Цитокины – специфические белки с молекулярной массой от 8 до 80 КДа. Впервые термин «цитокины» был предложен группой ученых в 1974 г. Считалось, что они вырабатываются клетками иммунной системы и являются ее регуляторами. В настоящее время, полагают, что цитокины - это белково-пептидные информационные молекулы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, а также межсистемные взаимодействия. Они определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Эти функции осуществляются за счет их взаимодействия с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, при этом происходит передача сигнала в ядро через элементы внутриклеточной трансдукции по пути JAK-STAT или Ras-MAP и последующая активация соответствующих генов [6,7,11,14].

Основными функциями цитокинов являются следующие: регуляция иммунного ответа, гемопоэза, воспалительных процессов; регуляция эмбриогенеза (закладка и развитие органов, в том числе органов иммунной системы); регуляция процессов регенерации для восстановления поврежденных тканей, а также, участие в ангиогенезе, апоптозе и хемотаксисе. Цитокины

способны проявлять биологическую активность как дистантно после секреции клеткой-продуцентом (местно и системно), так и при межклеточном контакте, будучи биологически активными, в виде мембранной формы [19,45]. Этим система цитокинов отличается от молекул адгезии, выполняющих более узкие функции только при непосредственном контакте клеток. В совокупности они образуют каскад с многофункциональным действием. Цитокины могут быть объединены в самостоятельную систему регуляции за счет того, что они являются белками или полипептидами, часто гликозилированными (биологически активные молекулы цитокинов могут состоять из одной и более субъединиц, как одинаковых, так и разных), не имеют антигенной специфичности биологического действия. Они влияют на клетки, принимающие участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, но влияя на Т- и В- лимфоциты могут стимулировать индуцированные антигенами процессы в иммунной системе [66]. Установлено, что цитокины имеют три варианта экспрессии генов – стадийспецифический (на определенных стадиях эмбриогенеза); конститутивный (для регуляции ряда нормальных физиологических функций) и индуцибельный (характерен для большинства) [6]. Цитокины синтезируются в короткий срок в ответ на стимуляцию (синтез прекращается за счет механизмов регуляции, включая повышенную нестабильность РНК, существования обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами). Один и тот же цитокин может продуцироваться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма. Они могут быть ассоциированы с мембранами синтезирующих их клеток, проявляя свою биологическую активность при межклеточном контакте. Цитокины обладают плейотропностью биологического действия, то есть один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней [7]. Для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия, несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект или обладать схожей активностью (индуцируют или подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов). В ответ на

стимулирующий сигнал происходит синтез нескольких цитокинов одновременно, участвующих в формировании цитокиновой сети. Цитокины могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и активность клеток-мишеней, действуя на клетки аутокринно, паракринно и эндокринно [6,14].

В настоящее время к цитокинам относят около 200 молекул, причем для некоторых уже получены генно-инженерные аналоги. В отсутствие единой системы классификации, цитокины могут разделяться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины осуществляют свои биологические функции. Действие цитокинов на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными мембранными рецепторами, которые представляют собой трансмембранные гликопротеины, состоящие более чем из одной субъединицы и имеющие несколько типов центров связывания (отдельные цитокины могут использовать общие субъединицы рецепторов, которые в свою очередь, могут быть в растворимой форме, сохраняя способность связывать лиганды) [6]. Цитокиновые рецепторы не обладают тирозинкиназной активностью (за исключением рецепторов I класса, которым присуща слабая тирозинкиназная активность, например IL-2 β , IL-3, IL-4, GM-CSF, G-CSF рецепторы). Кроме того, существуют общие групповые рецепторы, способствующие устранению избытка цитокинов в очаге поражения. На основании сходства внеклеточных лигандсвязывающих доменов и трехмерной структуры выделяют несколько типов рецепторов цитокинов. Анализ строения этих рецепторов показал, что также как и сами цитокины эти молекулы могут быть разделены на несколько классов/типов согласно сходству аминокислотных последовательностей и особенностям организации внеклеточных доменов. Многие рецепторы цитокинов состоят из 2-3 субъединиц, кодируемых разными генами и экспрессируемых независимо. При этом для формирования высокоаффинного рецептора требуется одновременное взаимодействие всех субъединиц [7,36].

Наиболее крупное семейство рецепторов – гемопоэтиновые рецепторы (класс I) - характеризуется наличием от 2 до 7 внеклеточных участков с

гомологичной последовательностью длиной примерно в 200 аминокислотных остатков, наличием 4 цистеинов и последовательности аминокислот Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS). К данному типу относятся рецепторы к IL-2 – IL-7, IL-9 – IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, IL-27, G-CSF, GM-CSF), а также рецепторы гормона роста и пролактина (гуморальных факторов), действующих преимущественно вне иммунной системы. Семейство рецепторов интерферона – класс II – состоит из 1-2 внеклеточных домена, содержат 4 цистеина и объединяет рецепторы к интерферонам (INF- α , INF- β , INF- γ), а также рецепторы к IL-10, IL-20 и IL-22. Цитокиновые рецепторы третьего семейства – рецепторы к TNF (фактора некрозов опухоли) – содержат цистеин-богатый внеклеточный домен, трирецептора объединяются в гомотример для взаимодействия с тримером TNF. К тому семейству относят TNF- α , TNF- β (лимфотоксин) и ряд родственных цитокинов, в том числе NGF (фактор роста нервов) и рецептор к лимфотоксину- β . Выделяют также семейство рецепторов интерлейкина-1 (класс IV), которые состоят из 3 внеклеточных доменов и их внутриклеточная часть имеет сходство в строении и механизмах передачи сигнала с Toll рецепторами. К этому классу относят рецепторы IL-1 и IL-18. Иммуноглобулиновое суперсемейство рецепторов (класс V) – содержат 5 внеклеточных доменов и сходны по строению с рецепторами иммунной системы (антигенами, молекулами клеточной адгезии и некоторыми цитокинами). Иммуноглобулиновые домены содержат от 70 до 110 аминокислотных участков, к этому суперсемейству относятся рецепторы к IL-6, M-CSF, C-kit, flt-3. Хемокиновые рецепторы (класс VI) имеют 7 трансмембранных спиралей, связанных с G-белком [45,52]. В настоящее время описано 19 хемокиновых рецепторов, к ним относятся рецептор к IL-8, CXCR1-CXCR7 и CCR1-CCR11. Цитокины действуют на клетки разными путями – аутокринно, т.е. секретируемый цитокин действует на саму секретирующую клетку (например, IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α являются аутокринными активирующими факторами для моноцитов/макрофагов). Такие цитокины, как фактор роста фибробластов (FGF), или предшественники IL-1, могут действовать интракринно (т.е. внутри клетки-продуцента); они не

секретируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах, опосредующих их активность, а остаются внутри клетки и действуют в качестве посредников, регулируя ее функции. Паракринно цитокины оказывают воздействие на близкорасположенные клетки и ткани, например, IL-1, IL-6, IL-12 и IL-18, TNF- α , продуцируемые макрофагами, активируют Т-хелперы (Th0). Эндокринно цитокины действуют на расстоянии от клеток-продуцентов: IL-1, IL-6 и TNF- α , могут оказывать дистантное иммунорегуляторное действие: пирогенный эффект, индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами [6]. Образование и высвобождение цитокинов – краткосрочный процесс, поскольку кодирующая цитокины мРНК нестабильна, что в сочетании с краткосрочностью транскрипции генов цитокинов приводит к краткосрочности их биосинтеза. В настоящее время цитокины классифицируются как по структурным особенностям, их функциям и биологическому действию, так и по характеру трехмерной структуры [11,14]. Например, по функциональной активности цитокины разделяют на колониестимулирующие факторы (CSFs), хемокины, трансформирующие ростовые факторы (IL-8, MCP-1, MIP-1 β), фактор некроза опухолей (TNF). По кинетической или функциональной роли в воспалительных реакциях - ранние (IL-1, IL-6, TNF- α) и поздние (IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ), врожденные (TNF, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18, CCL4/RANTES,) и адаптивные (IFN- γ , TGF- β , IL-13, IL-5, IL-10), провоспалительные (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α) и противовоспалительные (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β). Еще цитокины могут быть отнесены к различным группам в зависимости от того, какие клетки иммунной системы их синтезируют (моноциты - монокины, лимфоциты - лимфокины) и интерлейкины со сложившимися в порядке открытия номерами (IL-1 – IL-37). Существует деление цитокинов в зависимости от типа Т-лимфоцитов, которые их синтезируют во время иммунного ответа – «цитокиновые профайлы» - Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α), Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), Th17 (IL-6, IL-17, TNF- α , TGF- β) [19]. Также цитокины классифицируются по третичной структуре белка, что более точно отражает эволюционное происхождение молекул у высших млекопитающих и

внутригрупповое сходство по конформации и аминокислотной последовательности специфических клеточных цитокиновых рецепторов. Например, суперсемья рецептора TNF/TNF содержит иммунорегуляторные цитокины, включая TNF- α , лимфотоксины и клеточные лиганды, такие как CD40L, которые опосредуют активацию В- и Т- клеток и FasL (CD95), участвующий в процессе апоптоза. Точно так же, суперсемья рецептора IL-1/IL-1 содержит цитокины, такие как IL-1 β , IL-1 α , антагонист IL1-рецептора (IL-1Ra), IL-18 и IL-33, которые опосредуют физиологические и защитные функции организма. Эта суперсемья включает Toll-подобные рецепторы, которые играют важную роль в ранних врожденных реакциях иммунного ответа. В зависимости от пространственной структуры цитокины делят на 4 класса. Первый класс включает молекулы, несущие 4 антипараллельные короткие (15 аминокислот) спирали (IL-2, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, GM-CSF, M-CSF, INF- γ) и молекулы, содержащие 4 антипараллельные длинные (более 25 аминокислот) спирали (IL-6, IL-10, IL-11, G-CSF, INF- α , IFN- β). Второй класс включает цитокины, молекулы которых несут длинные вытянутые цепи: IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , TNF- β . Третий класс представлен молекулами с короткими α - и β -цепями (EGF, IL-8 и другие хемокины), а четвертый - молекулами, имеющими мозаичное строение (IL-12, фактор роста глиальных клеток). Несмотря на такую широкую классификацию, тем не менее, спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином [33,36]. Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Их синтез начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей через короткий промежуток времени. Одними из наиболее сильных индукторов синтеза провоспалительных цитокинов служат патоген-ассоциированные молекулярные структуры. Для запуска синтеза Т-клеточных цитокинов

требуется активация клеток специфическим антигеном с участием Т-клеточного антигенного рецептора спектр детектируемых мРНК цитокинов узок и уровень экспрессии соответствующих генов невысок. При повреждении тканей, воспалении, образовании опухоли и во многих других физиологических и патологических ситуациях спектр экспрессирующихся генов цитокинов, обладающих как местной, так и дистантной активностью, значительно расширяется, а уровень экспрессии генов, обладающих базальной активностью, многократно возрастает. Действие цитокинов инициируется в результате их взаимодействия со специфическими клеточными рецепторными комплексами на поверхностях клеток-мишеней. Их количество для разных медиаторов значительно варьирует (от сотен до сотен тысяч). Эти комплексы связывают лиганды с цитокинами с высокой аффинностью (некоторые цитокины могут использовать общие субъединицы рецепторов). Сигналы этих комплексов могут регулировать экспрессию данного цитокина и его рецептора и синтез целого спектра медиаторов и поверхностных рецепторов. Синтез прекращается в результате действия отрицательных обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами, а также за счет механизмов саморегуляции. В основе «выключения» синтеза лежат, как правило, события, ведущие к блокаде транскрипции и/или сокращению времени жизни мРНК [52]. Двумя важными характеристиками экспрессии генов цитокинов являются - тканеспецифичность и зависимость от активации клеточных сигнальных путей. Значительная часть цитокинов производится практически только одним типом клеток, но есть цитокины, гены которых эффективно экспрессируются в клетках нескольких типов. Например, IL-2 в основном синтезируются Т-лимфоцитами, а эозинофилы синтезируют лишь незначительное количество [6]. Вторая важная характеристика экспрессии генов цитокинов – ее регуляция с участием сигнальных путей. Каскад внутриклеточных сигнальных реакций, следующий за взаимодействием определённых лигандов с их рецепторами на поверхности лимфоцита, завершается формированием

комплексов регуляторных районов генов цитокинов с конститутивными и/или индуцибельными транскрипционными факторами. Это в свою очередь приводит к инициации или ингибированию экспрессии генов. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе [7]. А также дает представление о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что важно при дифференциальной диагностике некоторых инфекционных и иммунопатологических процессов и о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. Уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы *in vivo* [6]. Индуцированный синтез цитокинов отражает потенциальную, резервную способность клеток отвечать на антигенный стимул. Сниженная индуцированная продукция цитокинов *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния. Цитокины принадлежат к короткодистантным клеточным регуляторам с коротким сроком жизни во внеклеточной среде. Наличие системы естественных агонистов и антагонистов, слабая устойчивость белковых макромолекул к воздействию эндогенных протеаз и низкая концентрация в биологических жидкостях на пределе порога чувствительности современных методов детекции обуславливают чрезвычайную переменчивость концентрации цитокинов в биологических жидкостях. Гены цитокинов и их рецепторов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма. Количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков и располагаться они могут в кодирующих экзонах, интронах и в промоторных регуляторных зонах. Одиночные нуклеотидные полиморфные варианты (SNP-single nucleotide polymorphism) в промоторной области гена могут влиять на скорость секреции цитокина, а также на его биологическую активность. Поэтому на современном этапе развития знаний о системе цитокинов представляется перспективным использовать данные о том, что базовый уровень

продукции цитокинов во многом зависит от аллельного варианта регуляторных участков промоторных зон соответствующих генов и является конституционально присущим и относительно стабильным у каждого человека на протяжении его жизни.

Иммуноглобулины. Синтез иммуноглобулинов осуществляется клетками плазмочитарного ряда лимфатических узлов, костного мозга, селезенки, аппендикса и др. Основные структурные элементы молекулы иммуноглобулинов – тяжелые и легкие полипептидные цепи, которые удерживаются вместе ковалентными и нековалентными связями. Тяжелые цепи определяют класс и подкласс иммуноглобулинов. В настоящее время известно пять основных классов иммуноглобулинов человека: А, D, Е, G, М; их подклассы представлены пятью вариантами – α , γ , μ , σ , ϵ соответственно классам иммуноглобулинов. Легкие цепи представлены двумя вариантами: λ и ξ . Обычно молекула иммуноглобулина состоит из двух тяжелых и двух легких цепей. Иммуноглобулины G, D, Е – мономеры. IgM представляет собой пентамерную молекулу, IgA в физиологических условиях циркулирует в виде моно-, ди- и тримера. Кроме тяжелых и легких цепей, в молекулах IgA и IgM присутствует полипептидная цепь, играющая важную соединяющую роль в сборке полимеров [6].

Каждая цепь (тяжелая и легкая) состоит из константных переменных областей. Константная область легких цепей обозначается CL, константные области тяжелых цепей – CH и состоят из нескольких доменов – CM1, CH2, CH3 и т. д. Переменная область иммуноглобулинов названа так из-за значительных различий аминокислотного состава. Переменные участки обеих цепей ответственны за формирование антигенсвязывающих центров. Активные центры молекул иммуноглобулинов выполняют функцию связывания антигенных детерминант и определяют специфичность антител. Число идентичных антигенсвязывающих центров в молекуле определяет валентность антител. Степень прочности связи активного центра антител с антигеном характеризует аффинность (сродство), т.е. точность совпадения антитела с антигеном [7]. Сила связи поливалентного антитела с антигеном именуется термином «авидность»

(жадность). Антитела с большой авидностью обеспечивают большую прочность комплекса антиген-антитело.

Молекула IgM состоит из двух антигенсвязывающих Fab-фрагментов (fragment antigen binding) и одного кристаллизирующегося Fc-фрагмента (fragment cristalizable). Последовательность расположения аминокислот в варибельной части Fab-фрагмента, реагирующего с антигеном, определяет специфичность молекулы антител. Fc-фрагмент обуславливает присоединение комплемента к комплексу антиген-антитело, а также связывание с макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, несущими на своей поверхности соответствующий рецептор [14].

Функциональными свойствами иммуноглобулинов является их способность идентифицировать антиген, представлять фагоцитами, активировать систему комплемента, взаимодействовать с мембранами различных типов клеток.

Имуноглобулины проходят через эпителиальные мембраны. Их обнаруживают в тканевой жидкости, на слизистых оболочках пищеварительного тракта. Иммуноглобулины связывают антиген и удаляют его из организма. Организм располагает неограниченной возможностью продуцировать антитела самой различной специфичности. В настоящее время общепризнанным считается положение о генетической запрограммированности многообразия антител за счет набора большого количества варибельных генов тяжелых и легких цепей и комбинации их продуктов. Динамика гуморального ответа проявляется в смене синтеза антител различных классов. В начальной фазе иммунного ответа синтезируются IgM со слабым сродством к антигену. Синтез IgM сменяется синтезом IgG и затем IgA. Классы иммуноглобулинов неоднородны. В настоящее время описано четыре субкласса IgG, два IgA и IgM, отличающиеся составом и последовательностью и др [11].

Имуноглобулин M содержит пять пар тяжелых и легких цепей, молекулярная масса 960 000 Д, коэффициент седиментации 19 S, составляет 7,5 – 10% общего количества иммуноглобулинов крови. Концентрация IgM в плазме здоровых лиц – 0,5 – 1,8 г/л. Продолжительность циркуляции IgM менее 7 сут.

IgM-антитела относятся к «ранним», обладают высокой авидностью, защищают организм от вирусов и бактерий. Синтез IgM начинается в эмбриональном периоде, через плаценту он не проходит. Предполагают, что с IgM связана активность противотканевых, антибактериальных и антивирусных антител. IgM формирует порочный иммунный комплекс, прежде всего СНЗ, играет важную роль в первичном иммунном ответе.

Иммуноглобулин G имеет молекулярную массу 150 000 Д, коэффициент седиментации 7 S, составляет около 80% общего количества иммуноглобулинов сыворотки. Период его полураспада около 21 сут. IgG проникает через плаценту, циркулирует в крови в виде четырех подклассов – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. При заболеваниях внутренних органов основная биологическая функция IgG проявляется в активности противобактериальных и противовирусных антител. Играет важную роль при вторичном иммунном ответе [36].

Антитела, относящиеся к IgG, участвуют в формировании активного иммунитета, иммунологической памяти. В присутствии антигена на поверхности макрофагов, в том числе и клеток Купфера, молекулы IgG взаимодействуют с рецепторами, вызывая активацию лизосомальных ферментов и усиление интенсивности фагоцитоза.

Иммуноглобулин А циркулирует в виде как мономера с молекулярной массой 160 000 Д, так и полимера. Содержание мономерного IgA в сыворотке крови более 85%. Содержание полимерного IgA с молекулярной массой 500 000 Д составляет около 22% количества всех сывороточных иммуноглобулинов. IgA состоит из двух подклассов – A1 и A2, содержание которых варьирует. Функциональное различие 5 подклассов IgA пока не установлено. Содержание IgA регулируется его синтезом в лимфатических узлах, плазматических клетках костного мозга, селезенке и скоростью катаболизма в печени. Концентрация сывороточного IgA составляет 1,5 – 3,5 г/л. Период полураспада 6 сут. Кроме сывороточного IgA, концентрация которого резко изменяется при ряде хронических заболеваний, особое значение имеет секреторный IgA, характеризующий состояние местного иммунитета отдельных органов и систем.

Иммуноглобулин D содержится в сыворотке крови в количестве 0,003 – 0,4 г/л, период полураспада 3сут, молекулярная масса 180 000 Д, коэффициент седиментации 7 S. Колебания уровня IgD у здоровых лиц велико, что затрудняет истинную оценку изменений его концентрации при заболеваниях внутренних органов [19].

Есть сведения, что IgD входит в состав рецепторов В-лимфоцитов и играет важную роль в процессе их дифференцировки под влиянием антигена. Предполагается, что с IgD связаны антинуклеарные антитела, особенно при аутоиммунных состояниях, а также антитела к пищевым антигенам. Количество IgD повышено у женщин во время родов, у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, миеломной болезнью, при хроническом активном гепатите, циррозе печени, язвенном колите, целиакии.

Иммуноглобулин E содержится в сыворотке крови в минимальном количестве 0,6 мг/л, что составляет 0,002% общего уровня иммуноглобулинов. Период полураспада 2 сут. IgE быстро связывается с тканями. К IgE относятся антитела-реагины, обладающие способностью сенсibilизировать ткани при различных заболеваниях внутренних органов. Синтезируется IgE плазматическими клетками лимфоидной ткани тонкой кишки, прежде всего в пейеровых бляшках. Образование IgE контролируется генетическими факторами. В регуляции продукции IgE-антител принимают участие Т- и В-лимфоциты. У больных с поллинозами и сывороточной болезнью уровень IgE повышается в 3 – 4 раза. Увеличение его количества наблюдается при различных заболеваниях внутренних органов. Синдром гипериммуноглобулинемии E также ассоциируется с выраженной эозинофилией крови, дефицитом Т-супрессоров и др [45].

Иммунологическая реактивность – неотделимое звено общей реактивности организма, включающее комплекс защитных реакций специфического и неспецифического характера, направленных на сохранение гомеостаза.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что имеются лишь немногочисленные научные публикации о сочетанном течении ИБС и внутрибольничной пневмонии. Нами в доступной литературе не было

выявлено сведений об особенностях сочетанного течения ИМ и ВП. Указанное и явилось основанием для выполнения нами данного исследования. С учетом данных литературы о роли системы цитокинов в организме человека в норме и при различной патологии представлялось значимым исследовать ее состояние при изучаемой сочетанной патологии.

Глава II. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2009 г по 2013г. в условиях блока кардиореанимации и отделения неотложной кардиологии.

Проанализировано 1718 историй болезни и 108 протоколов вскрытия с 2009 по 2013 г.г. Под нашим наблюдением находилось 57 больных с верифицированным ИМ, среди которых были 48 мужчин и 9 женщин. Средний возраст составил $74,6 \pm 4,1$ года.

Исследование состояло из четырех этапов (рис.1).



Рис.1. Дизайн исследования.

На первом этапе проанализировано 1718 архивных историй болезни с 2009 года по 2013 год у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Проанализировано 108 протоколов патологоанатомических исследований умерших больных ИМ.

На втором исследовании в группе 120 больных ИМ+ВП (изучение структуры и исходов, анализ клинической симптоматики, результаты Rh-обследования).

В третьем этапе углубленное сравнительное исследование в 2-х группах больных (n-57). Основная группа ИМ+ВП (n-27) и группа сравнения ИМ (n-30). Выполнено: анализ клинической симптоматики, клинические и биохимические анализы, ЭхоКГ, результаты Rh-обследования, определения содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17, IgA, IgG, IgM), определение NTproBNP.

Критерием включения в исследование служили:

- возраст больных – старше 40 лет и младше 90 лет.
- верифицированный диагноз инфаркта миокарда.
- наличие клинических симптомов пневмонии (по крайней мере 2-х: кашель, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание боль в грудной клетке при дыхании, \uparrow T тела, общая слабость, утомляемость, нарастание одышки).
- согласие пациентов

Критериями исключения из исследования являлись: наличие у пациента сопутствующей болезни органов дыхания (туберкулез, бронхиальная астма, рак, пороки развития легких и др.) обострение хронических воспалительных заболеваний других органов и систем.

Все больные в сравниваемых группах были рандомизированы по полу, возрасту и тяжести течения заболевания.

На четвертом этапе исследования производилось изучение полученных результатов.

2.2 Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах

Обследованы 57 больных с верифицированным ИМ, среди которых были 48 мужчин и 9 женщин. Средний возраст составил $74,6 \pm 4,1$ года. Все больные поступали в стационар в период с 2009г. по 2013 г. по каналу скорой медицинской помощи (СМП) с диагнозом ИМ. Во всех случаях было выявлено тяжелое состояние больных, однако в сопроводительных документах СМП информация о ВП присутствовала только у 3 (16%) больных. В стационаре диагноз внебольничной пневмонии подтверждался данными клинико-рентгенологического обследования с последующим верифицированием возбудителя заболевания (бактериоскопия окрашенного по Грамму мазка мокроты и ее культуральное исследование). Тяжесть ВП определяли согласно Рекомендациям Российского респираторного общества. Степень дыхательной недостаточности определяли в соответствии с рекомендациями консенсуса Европейского респираторного общества (2002).

Все больные были разделены на 2-группы: в 1-ю вошли 27 больных с ИМ в сочетании с ВП, 2-я группа являлась контрольной и составила 30 больных только с ИМ, рандомизированных по полу и возрасту (рис.2).

В 1-й группе у 12 (44,4%) больных диагностирован ИМ с зубцом Q, у 15 (55,6%) больных ИМ без зубца Q. Подъем сегмента ST при ОКС отмечен в 55,6% случаев. По глубине поражения у 4(33,3%) больных с Q-ИМ имел место трансмуральный, у 8(66,6%) крупноочаговый ИМ. По локализации поражения переднеперегородочный ИМ отмечался у 14(51,9%), переднебоковой у 4(14,8%), заднебоковой ИМ у 5(18,5%), заднедиафрагмальный у 4(14,8%) пациентов.

У больных 1-й группы в 59,3% случаев ИМ сочетался с односторонней, а в 40,7% с двусторонней пневмонией. В 70,4% случаев инфильтративные изменения локализовались в нижних долях, преимущественно в передне- и наружно-базальных сегментах, в 18,5% в верхних долях легких, преимущественно в переднем сегменте и в 11,1% в наружном и внутреннем сегментах средней доли

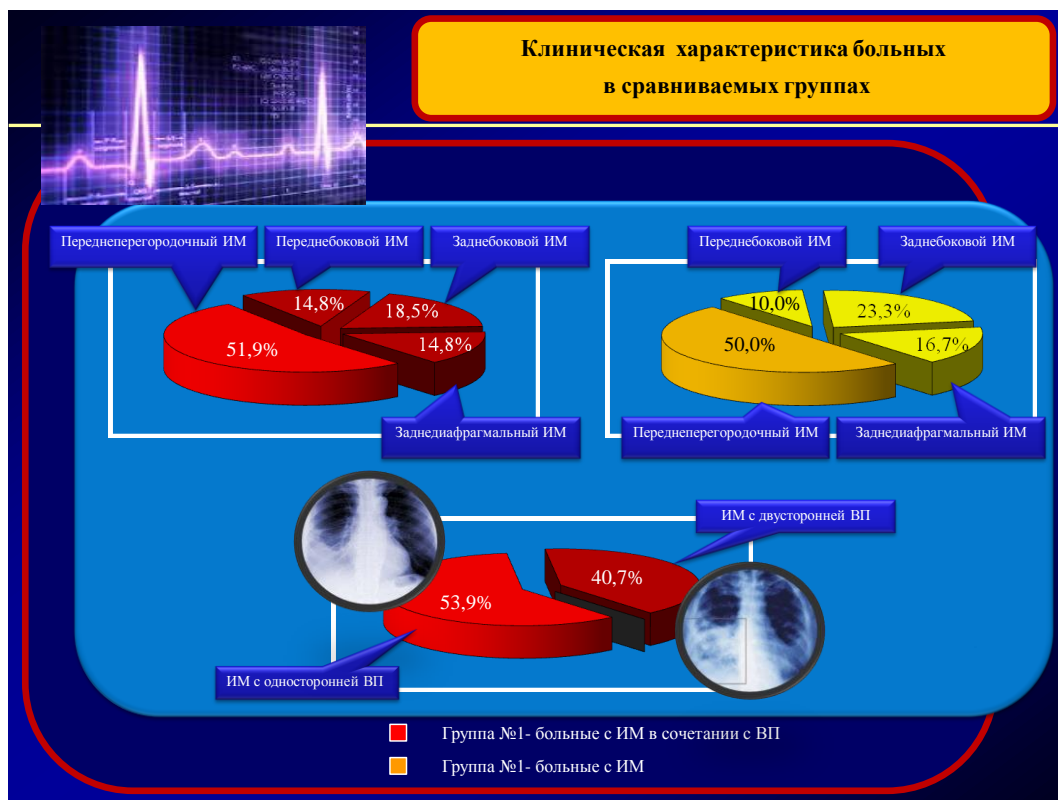


Рис.2 Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах.

правого легкого. Двусторонняя пневмония чаще наблюдалась у больных с ИМ с зубцом Q.

Во 2-группе у 13(43,4%) пациентов диагностирован ИМ с зубцом Q, у 17(56,6%) больных ИМ без зубца Q. Подъем сегмента ST при ОКС отмечен в 53,3% случаев. По глубине поражения у 5(38,5%) больных с Q-ИМ имел место трансмуральный, у 8(61,5%) крупноочаговый ИМ. По локализации поражения переднеперегородочный ИМ отмечался у 15(50,0%), переднебоковой у 3(10%), заднебоковой у 7(23,3%), заднедиафрагмальный у 5(16,7%) пациентов. В 90% случаев течение заболевания у больных обеих групп осложнялось хронической сердечной недостаточностью ФК-IIА и ФК-IIБ (New York Heart Association-НУНА).

Диагноз ИМ устанавливали на основании анамнеза, клинической картины заболевания, данных лабораторных (повышение уровня кардиоспецифических ферментов: тропонин-Т и МВ-КФК) и инструментальных методов исследования (динамика ЭКГ-изменений: признаки повреждения, ишемии миокарда, рубцовые

изменения), ЭхоКГ (зоны гипо- и акинезии миокарда), результатов холтеровского мониторирования (оценка недостаточности кровоснабжения сердечной мышцы, выявление жизнеопасных аритмий).

Кроме тромболитической терапии (54,4% случаев) всем больным назначались антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, В-блокаторы (85,4%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (86,5%), нитраты (78,2%), в последующем гиполипидемические препараты (65%). Отсутствие своевременной ТЛТ было обусловлено поздней госпитализацией больных (более 12 часов от момента появления ОИМ, наличием абсолютных и относительных противопоказаний). В исследования не включались лица с развитием ИМ на фоне почечной недостаточности и цирроза печени, наличием сопутствующих воспалительных, в том числе нозокомиальной пневмонии и аутоиммунных заболеваний.

В план обследования включали определение маркеров миокардиального некроза: сердечный тропонин-Т, плазменного уровня МВ фракции КФК (в 1-сутки заболевания) с помощью стандартных наборов ("Human", Германия), а также содержание цитокинов: провоспалительных интерлейкинов -IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , противовоспалительных интерлейкинов - IL-4, IL-10, IL-17, иммуноглобулинов класса А (IgA), G (IgG), M(IgM) и натрийуретического пептида (NTproBNP). Кровь для исследования получали из кубитальной вены при поступлении в стационар в первые сутки развития ИМ (в начале острого периода) и 28 сутки. Исследуемые цитокины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов тест-систем А-8754 и А-8662 ЗАО "Вектор-Бест" (г.Новосибирск).

2.3 Методы исследования

Кроме общепринятых (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологические исследования мокроты,

рентгенологические, электрокардиографические, эхокардиографические) исследований проводилось изучение показателей провоспалительных интерлейкинов (IL-1b, 2,6, TNF-а, IFN-γ), противовоспалительных интерлейкинов (IL-4,10,17), иммуноглобулинов класса А (IgA), G (IgG), M(IgM) и натрийуретического пептида (NTproBNP). Изучалась динамика показателей.

2.3.1. Алгоритм количественного определения цитокинов

Метод основан на твердофазном варианте иммуноферментного анализа по типу «сэндвич». Специфическими реагентами набора к каждому из интерлейкинов являются моноклональные антитела к данному интерлейкину, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгат поликлональных антител к интерлейкину с биотинолом и калибровочные образцы, содержащий конкретный интерлейкин. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах интерлейкин связывается с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удаляется обмывкой. Связавшийся интерлейкин взаимодействует с конъюгатом антител к интерлейкину человека с биотином. Несвязавшийся конъюгат удаляется обмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат взаимодействует при инкубации с конъюгатом стрептавидина с пероксидазой хрена. После третьей обмывки количество связавшегося конъюгата определяют цветной реакцией с использованием субстрата – пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце интерлейкина.

2.3.2. Определение иммуноглобулинов

Для количественного определения иммуноглобулинов в плазме крови использовался «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа. На

внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованны мышинные моноклональные антитела к иммуноглобулину человека. В лунках планшета происходит связывание иммуноглобулина, содержащегося в исследуемом образце, с антителами на твердой фазе. Образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата мышинных моноклональных антител к иммуноглобулину с пероксидазой хрена. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина происходит окрашивание раствора в лунках. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации иммуноглобулина в исследуемом образце. Концентрацию иммуноглобулина в образце определяют с использованием калибровочного графика зависимости оптической плотности от содержания иммуноглобулина в калибровочных пробах.

2.3.3. Количественное определение натрийуретического пептида

Для количественного определения натрийуретического пептида в плазме крови использовался «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Принципом метода является сопоставительная конкурентная реакция помеченного пептида в собранных образцах и помеченного пептида пероксидазы хрена (HRP) (связывание специфического (8-29) антитела Nt-proBNP). С увеличивающейся концентрацией пептида в стандарте пропорционально уменьшается связывание конкурентного трейсера. После изъятия свободного трейсера с помощью промывания в лунку добавляется субстрат (ТМВ). Количество трейсера, имеющего метку HRP и связанного с лункой микропланшета, определяется количеством фермента, повлиявшего на скорость окрашивания, которое измеряется с использованием калибровочной кривой с учетом интенсивности окрашивания. Количество выработанного цвета обратно пропорционально количеству иммунореактивности, представленного в стандарте или в собранных образцах.

2.3.4. Ультразвуковая диагностика

Двухмерная трансторакальная ЭхоКГ выполнялась в состоянии покоя, в положении лёжа на аппарате фирмы “Vivid 7 DimensionPro” (GeneralElectric, США) с использованием М- и В-режимов (Табл.1). При использовании парастернального и верхушечного доступов исследовались размеры и объемы полостей сердца согласно рекомендациям Европейского и Американского эхокардиографических ассоциаций (конечный диастолический (LVDd) и конечный систолический (LVDs) размеры ЛЖ, левого (LA) и правого (RA) предсердий, правого желудочка (RV), конечный диастолический (EDV) и конечный систолический (ESV) объемы ЛЖ), толщина стенок ЛЖ (толщина задней стенки (PWTd) и толщина межжелудочковой перегородки (IVSTd), фракция выброса ЛЖ (EF), а также систолическое давление (PAPs) в легочной артерии). Оценка регионарной сократимости ЛЖ проводилась согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, предусматривающей деление миокарда ЛЖ на 16 сегментов (А-передняя, AL-передне-боковая, AS-передне-перегородочная, IS-задне-перегородочная, I-задняя, IL-задне-боковая, S-перегородочная, L-боковая локализация; RV-правый желудочек, BASE-базальные, MID-срединные, APEX-верхушечные сегменты).

Исследуемые сегменты идентифицировались тремя продольными проекциями - по длинной оси (LAX), четырехкамерной (4C), двухкамерной (2C) и тремя проекциями по короткой оси- на уровне митрального клапана(SAXMV), на уровне папиллярных мышц (SAXPM) и уровне верхушки (SAXAP). Выраженность нарушений сегментарной сократимости оценивалась в баллах: нормальная сократимость-1 балл, гипокинезия-2, акинезия-3, дискинезия-4. Для каждого больного рассчитывался индекс асинергии (отношение суммы баллов к общему количеству сегментов).

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica». Достоверность различий средних значений показателей оценивалось с помощью t-критерия Стьюдента. Различия

считались достоверными при $p < 0,05$. Средние величины представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..

Глава III. Характеристика частоты встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии

Нами были проанализированы данные о частоте встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии среди пациентов, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения (таблица 1).

Таблица 1.

Частота встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии среди пациентов, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения.

Годы	2009	2010	2011	2012	Итого
Инфаркт	412	423	388	495	1718
Инфаркт и пневмония	34 (8,2%)	31 (7,3%)	27 (6,9%)	28 (5,6%)	120(7,0%)

Как видно из данных табл. 1, частота встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии среди больных поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения, колебалась от 5,6% в 2012 году до 8,2% в 2009г. В среднем изучаемый показатель за 4-е года (с 2009г по 2012г) составил 7,0 %.

Нами изучалась структура и исходы у больных с сочетанным течением ИМ и ВП, лечившихся в отделении кардиореанимации.

Из 120 больных с верифицированным диагнозом ИМ и ВП мужчин было – 69 (57,5%), женщин – 51 (42,5%). По возрастным категориям распределение было следующим: до 50 лет – 6 (5%), 50-55 лет – 9 (7,5%), 55-60 лет – 17 (14,2%), 60-65 лет 16 (13,3%), 65-70 лет – 21 (17,5%), 70-75 лет – 12 (10%), 75-80 лет – 29 (24,2%), более 80 лет – 10 (8,3%)

В указанной группе при сравнении с больными, перенесшими ИМ без ВП, обращает на себя внимание некоторое преобладание пациентов преклонного возраста. Летальность среди больных с сочетанным течением ИМ и ВП была существенно выше, чем у пациентов с ИМ без ВП (16,7% и 4,0% соответственно).

Длительность лечения больных с сочетанным течением инфаркта миокарда и внебольничной пневмонией была в среднем на 31,6% больше, чем сроки нахождения в стационаре больных инфарктом миокарда (табл. 2)

Таблица 2.

Длительность лечения больных (койко-день) с инфарктом миокарда и внебольничной пневмонией.

Годы наблюдения	2009	2010	2011	2012	Итого
Инфаркт(всего) (n-1718)	21,4	20,7	23,1	19,8	21,2
Из них инфаркт и пневмония (n-120)	26,8 (Δ25,2%)	27,3 (Δ31,8%)	31,2 (Δ35,0%)	26,4 (Δ33,3%)	27,9 (Δ31,6%)

На одном из этапов исследования, по данным секции, анализировалась частота выявления внебольничной пневмонии у больных инфарктом миокарда, умерших в первые 48 часов после госпитализации (табл. 3.).

Таблица 3.

Частота выявления внебольничной пневмонии у больных инфарктом миокарда, умерших в первые 48 часов после госпитализации (по данным патологоанатомических исследований)

Годы наблюдения	2009	2010	2011	2012	Итого
Инфаркт	26	24	15	23	88
Инфаркт и пневмония	5 (19,2%)	7 (29,1%)	3 (20%)	5 (21,7%)	20 (22,7%)

Как видно из данных табл. 3, среди больных инфарктом миокарда, умерших в первые 48 часов после госпитализации, в 22,7% случаев при вскрытии выявлялись признаки легочного воспаления. Каких-либо значимых различий по

годам исследования выявлено не было. Частота расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов по внебольничной пневмонии при этом была весьма существенной и достигала 65-75% в разные годы (табл. 4).

Таблица 4.

Частота расхождений диагноза по ВП у умерших в первые 48 часов после госпитализации по поводу ИМ

Годы наблюдения	2009	2010	2011	2012	итого
Инфаркт миокарда ВП (выявлена при жизни)	3	4	2	3	12
Инфаркт миокарда ВП (выявлена после смерти на секции)	2 (66,6%)	3 (75%)	1 (50%)	2 (66,6%)	8 (66,6%)

Из представленных данных видно, что внебольничная пневмония по результатам клинических исследований верифицируется у 7,0% больных, поступивших в кардиологическое отделение на лечение по поводу инфаркта миокарда. В то время как по результатам патологоанатомических исследований у больных, умерших от инфаркта миокарда в первые 48 часов легочное воспаление определялось гораздо чаще – в 22,7% случаев, причем более чем в 2/3 случаев имелось расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов.

Таким образом, представляется очевидным, что у некоторых больных инфарктом миокарда имела место внебольничная пневмония (до 7% по клиническим данным и до 22,7% по секционным). Указанное сочетанное (ВП) заболевание в ряде случаев не диагностировалось при жизни. Длительность лечения ИМ, развившегося на фоне ВП значительно (более чем на 30%) превышала длительность лечения больных с одним лишь ИМ.

Глава IV. Особенности сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.

Нами изучались клинические особенности сочетанного течения ИМ и ВП, изменения при этом показателей лабораторных и функциональных исследований. Сравнение по указанным критериям осуществлялось в 2-х группах больных. Основную группу (I) составили 27 больных с сочетанным течением ВП и ИМ. В группу сравнения (ИМ без ВП) вошли 30 пациентов. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, тяжести состояния.

В табл. 5 представлены данные о средних сроках стационарного лечения среди пациентов, поступивших в отделение кардиореанимации, в сравниваемых группах.

Таблица 5.

Средние сроки стационарного лечения больных в сравниваемых группах.

	I группа (ИМ+ВП)	II группа (ИМ)
Средние сроки стационарного лечения (сутки)	29,2±2,0*	22,4±0,9

*- различие достоверно по сравнению с показателем во II группе ($p < 0,05$)

Как видно из данных таблицы сроки пребывания больных с сочетанным течением ВП и ИМ в стационаре статистически значимо превышали сроки стационарного лечения больных с одним ИМ.

4.1. Особенности развития ИМ на фоне ВП.

Нами изучалась частота развития разных осложнений со стороны ССС в сравниваемых группах (табл. 6,7)

Наиболее частыми осложнениями были различные виды аритмий, которые фиксировались на кардиомониторе и при снятии ЭКГ. В основной группе те или иные нарушения сердечного ритма и проводимости фиксировались практически у

всех больных (в группе сравнения – в 46,6% случаев). Необходимо отметить, что в основной группе (рис. 3.) гораздо чаще возникали тяжелые жизнеугрожающие

Таблица 6.

Частота развития осложнений в сравниваемых группах.

Показатель	I группа (ИМ+ВП) n-27	II группа (ИМ) n-30
- Развитие аритмий	27 (100%)	14 (46,6%)
- Ранняя постинфарктная стенокардия	12 (44,4%)	8 (26,6%)
- Развитие(нарастание) ХСН	8 (29,6%)	5 (16,6%)
- Эндомиокардит	2 (7,4%)	0

Таблица 7.

Частота развития разных видов аритмий у больных в сравниваемых группах.

Показатель	I группа (ИМ+ВП) n-27	II группа (ИМ) n-30
- Синусовая тахикардия	9 (33%)	7 (23,3%)
- Мерцание/трепетание предсердий	7 (26%)	3 (10%)
- Частая желудочковая экстрасистолия	4 (15%)	1 (3,3%)
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия	2 (8%)	2 (6,6%)
- Прогрессирующие внутрижелудочковые блокады	4 (15%)	1 (3,3%)

виды аритмий, требовавшие проведения неотложных мероприятий (ПЖТ-8%).

Ранняя постинфарктная стенокардия развивалась у пациентов основной группы в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. У двоих пациентов с сочетанным течением ИМ и ВП по клиническим, лабораторным и ЭхоКГ

критериям диагностировалось развитие эндомиокардита, требовавшее назначения НПВС. Практически у каждого третьего больного (29,6%) из основной группы во время нахождения в стационаре развивались, либо нарастали явления сердечной недостаточности (отеки, одышка, увеличение размеров печени, снижение ФВ и т.д.). В контрольной группе указанные осложнения развивались практически в 2 раза реже. Таким образом, течение инфаркта миокарда на фоне внебольничной пневмонии отличалось развитием большего числа разнообразных осложнений со стороны ССС.

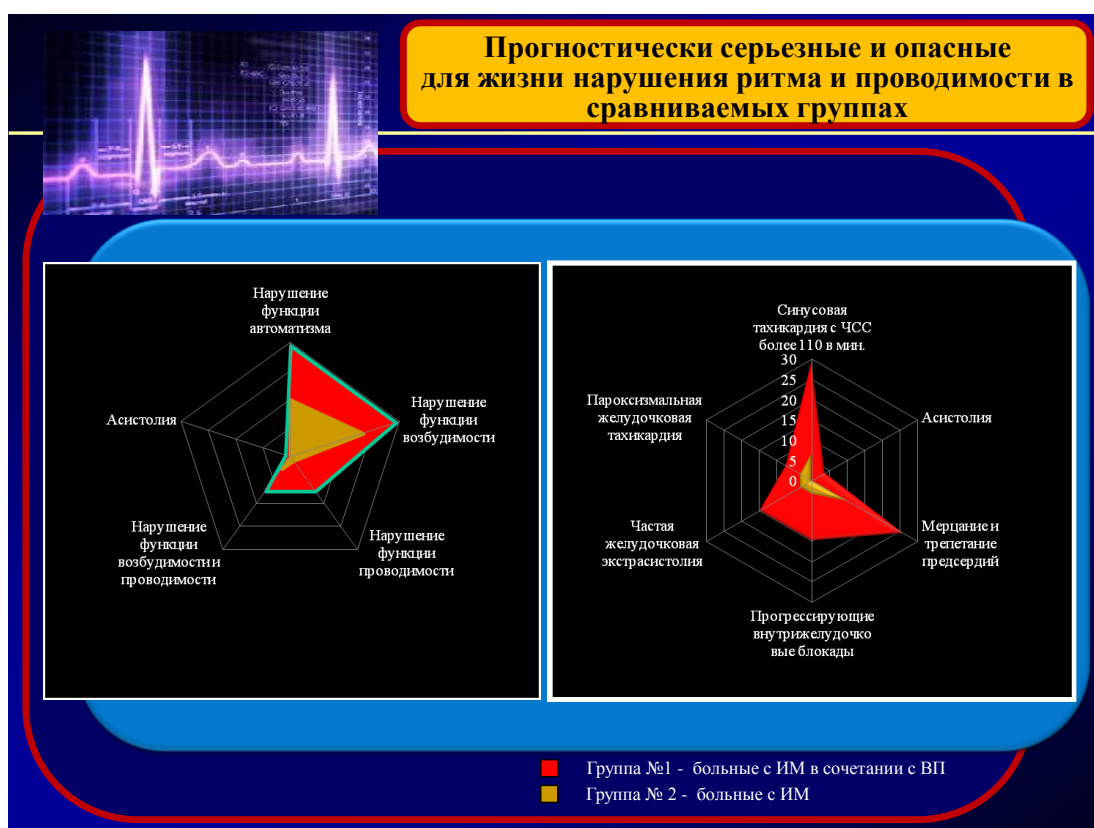


Рис.3. Прогностически серьезные и опасные для жизни нарушения ритма и проводимости в сравниваемых группах.

Посредством использования двухкамерной трансторакальной ЭхоКГ у обследованных больных нами изучалось состояние внутрисердечной гемодинамики, размеры и объемы полостей сердца, состояние его сократительной способности, в том числе и сегментарной (табл. 8 и 9).

При идентификации сегментарных аномалий и оценке степени выраженности их дисфункции у лиц обеих групп преимущественно выявлялись зоны гипокинезии (у лиц 1 группы в 85,2%, у лиц 2 группы - в 96,7% случаев),

однако у больных 1 группы с сочетанным течением ИМ и ВП в 4,5 раза преобладало количество акинетических сегментов (14,8% случаев против 3,3% во 2-группе).

Не исключено, что выраженность сегментарной дисфункции и превалирование индекса асинергии (ИНЛС) у лиц с сочетанным течением ИМ и ВП могут свидетельствовать об усиленном развитии дистрофических процессов в миокарде на фоне инфекционного заболевания и умеренной гипоксемии (у лиц 1-группы PaO_2 -78,3±4.2 мм.рт.ст., у лиц 2-группы 87,4±3,24 мм.рт.ст; $p<0,05$).

Таблица 8.

Основные эхокардиографические показатели у обследованных больных

Показатель	Группа 1 n=27	Группа 2 n=30
LAcm	3,87x4,55±0,26	3,81x4,62±0,33
RA см	3,81x4,62±0,14	3,62x4,33±0,17
RV см	2,99±0,18	2,68±0,32
LVDd, см	5,32±0,17	5,21±0,44
EDV, мл	135,70±14,5	130,12±28,3
LVDs, см	4,29±0,20	4,14±0,41
ESV, мл	79,46±7,72	76,41±6,14
PWTd, см	0,96±0,04	0,93±0,09
IVSTd, см	1,05±0,06	1,01±0,11
EF, %	41,45±3,11	44,2±4,13
PAPs (мм.рт.ст)	37,2±4,15*	26,6±2,75

* - различия между группами статистически достоверны ($p<0,05$).

В данной ситуации у больных с сочетанным течением ИМ и ВП явления гипоксии могут являться сильным стимулом к вазоконстрикции и вследствие этого – легочной гипертензии. Эффект гипоксии может также усиливаться

ацидозом, который способен оказывать прямое, хотя и менее выраженное влияние на легочные сосуды.

Значительные нарушения локальной сократимости ЛЖ в виде зон гипо- и акинезии у больных 1-группы сопровождались нарушениями его глобальной сократимости со снижением EF (у лиц 1 группы- $41,45 \pm 3,1\%$, у лиц 2-группы- $44,2 \pm 4,1\%$). Сниженная фракция выброса (EF), выраженная дилатация ЛЖ, коррелирующая с нарушением локальной сократимости большинства сегментов

Таблица 9.

Характер сегментарной сократимости миокарда левого желудочка в зависимости от локализации поражения

Сегменты	Группа 1 n=27				Группа 2 n=30			
	432				480			
	Гипо- кинез	%	Акинез	%	Гипо- кинез	%	Акинез	%
A								
AL	3	11,1	1	3,7	2	6,7	1	3,3
AS	11	40,8	3	11,1	15	50,0		
IS								
I	4	14,8			5	16,7		
IL	5	18,5			7	23,3		
S	8	29,6	3	11,1	14	46,7		
L	8	29,6	1	3,7	4	13,3	1	3,3
RV								
BASE	8	29,6	1	3,7	10	33,3		
MID	23	85,2	4	14,8	29	96,7	1	3,3
АПЕХ	22	81,5	4	14,8	27	90,0	1	3,3
ИНЛС	1,16				1,14			

ЛЖ, могут служить отражением более выраженных процессов ремоделирования миокарда у лиц с сочетанным течением ИМ и ВП, а характерные изменения доплеровского спектра кровотока в стволе ЛА- признаками формирующейся гипертензии малого круга кровообращения.

В качестве клинического примера сочетанного течения ИМ и ВП представляем историю болезни больной А. 86 лет.

Больная А. 86, лет поступила в ГКБ №29 по каналу СМП с жалобами на давящую боль за грудиной без иррадиации длительностью примерно 30 минут и сильное чувство нехватки воздуха в покое. Бригада Скорой помощи поставила диагноз: Нестабильная стенокардия. Острый инфаркт миокарда? Отек легких. Начато лечение: морфин, лазикс 40 в/в, аспирин 0,5, беталок 5,0, гепарин 4000 ЕД п/к, оксигенотерапия (SpO₂-94%). Госпитализирована в блок кардиореанимации минуя приемное отделение.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Конституция нормостеническая. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Температура 37,4 С. Лимфоузлы не увеличены. Отеков не было. Форма грудной клетки правильная, в дыхании участвует равномерно. Притупление перкуторного звука в нижне-боковых отделах больше слева. Дыхание везикулярное. Выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы в нижне-боковых отделах легких, больше слева. Число дыхательных движений 20 в минуту. Область сердца и крупных сосудов не изменена. Пульсация на крупных артериях отчетливая. Шумов над крупными артериями нет. Прекардиальной пульсации нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Дополнительных тонов нет. Шум трения перикарда отсутствует. Частота сердечных сокращений 100 в минуту, пульс 100 в минуту, дефицита пульса нет. Артериальное давление 117/80 мм.рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Почки не пальпируются. На ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС – 110 в мин. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Блокада правой

ножки пучка Гиса. Депрессия сегмента ST в V4-V6 до 2 мм. В динамике на ЭКГ сегмент ST на изолинии. Отмечался эпизод синусовой тахикардии и предсердной экстрасистолии.

В клиническом анализе крови при поступлении: лейкоциты – $19,6 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 139 г/л эритроциты – $4,96 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 274×10^9 л. Биохимия крови: креатинин 170, билирубин 37, калий 3,76, натрий 148, АЛТ 91, АСТ 119, КФК – 246 (в динамике 602- 667-491-280), МВ-КФК- 45 (в динамике 92-83-60-41), сахар 15,2 ммоль/л. Коагулограмма при поступлении: АЧТВ – 55 секунд, протромбиновый индекс – 44 %, МНО – 1,65.

ЭХО-КГ: Аорта: 3,0 см, расслоения стенок нет; ЛП= $4,0 \times 4,0 \times 5,5$ см; ЛЖ: МЖП= 0,8 см, ЗСЛЖ= 0,8 см, КСР= 4,8 см, КДР= 5,8 см. Локальная сократимость миокарда левого желудочка-выраженное снижение общей сократимости. Акинез верхушки, обширный. ФВ= 35%, ПП= $3,5 \times 4,5$ см, ПЖ= $2,4 \times 3,3$ см; сократимость миокарда правого желудочка не нарушена. Дополнительных образований в полостях: нет. Аортальный клапан трехстворчатый, раскрытие створок 1,0 см. Регургитация на МК I ст. Заключение: Нарушение сократимости ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Дилатация ЛЖ. Умеренный стеноз АК. Небольшой гидроторакс справа.

Через 3 часа после поступления выполнен рентген органов грудной клетки: застойные изменения в малом круге кровообращения. Корни сосудистого характера, расширены. В верхней доле левого легкого определяется участок уплотнения легочной ткани с реакцией костальной плевры. Легочные поля с признаками диффузного пневмосклероза. Диафрагма не изменена. Тень сердца умеренно расширена влево. Аорта обызвествлена.

Учитывая данные анамнеза, жалобы, клиническую картину, изменения на ЭКГ и ЭХО-КГ, динамику кардиоспецифических ферментов (КФК, МВ-КФК) больной выставлен диагноз: ИБС: острый инфаркт миокарда без формирования зубца Q. НК IIБ стадия. Острая левожелудочковая недостаточность. Отек легких. Внебольничная пневмония в верхней доле левого легкого. ДН I стадия.

Гипертоническая болезнь II стадия, артериальная гипертензия 3 степени. Риск ССО-высокий. Сахарный диабет впервые выявленный, субкомпенсация.

Начато лечение: ампициллин 1,0 в/в 4 раза в день, гепарин 4 тыс болюсно, далее 25/50 2,0, клопидогрел 300 мг, далее по 75 мг, эгилек 12,5 мг 3 раза в день, верошпирон 25 мг 1 раз в день.

Пациентка на 3 день переведена из БКР в отделение неотложной кардиологии. Жалобы на момент перевода на повышение температуры тела до 37,5 С, кашель со скудной мокротой светлого цвета. Боли в грудной клетке не рецидивировали, одышки в покое нет. В легких хрипы не выслушиваются. ЧСС-80 в минуту, АД – 110/60 мм.рт.ст. На 6 день больной выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки: Существенной динамики нет. В правой плевральной полости небольшой выпот. В лечении ампициллин заменен на ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, нормализовалась температура, уменьшился кашель, в общем анализе крови лейкоцитоз уменьшился до $16,0 \times 10^9$ л. На 12 сутки состояние больной оценивалось как среднетяжелое. Жалобы на общую слабость, кашель с трудноотделяемой мокротой. Выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки: сохранялась инфильтрация в верхней доле левого легкого. В лечении ципрофлоксацин заменен на цефтриаксон 1,0 в/в, продолжалась дезинтоксикационная терапия. Для исключения тромбоэмболии легочной артерии выполнено УЗИ вен нижних конечностей: Прокходимость глубоких вен обеих нижних конечностей сохранена, тромботические массы не обнаружены. На 20 сутки стационарного лечения отмечена положительная динамика: слабость и кашель со скудной мокротой уменьшились, температура в пределах нормальных значений, лейкоцитоз в крови снизился до 12×10^9 л, гемоглобин 111 г/л. Артериальное давление в пределах нормальных значений. На рентгенограмме органов грудной клетки инфильтративные изменения и выпот слева уменьшились, справа не определяются. В лечении цефтриаксон заменен на таваник 500 мг 1 раз в день. На 27 сутки стационарного лечения больная в удовлетворительном состоянии: ангинозные боли не рецидивировали, одышки в

покое нет, стала активна в пределах палаты, слабость прошла, кашля не было. В клиническом анализе крови лейкоцитоза нет. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки - обратное развитие левосторонней пневмонии. Динамика уровня интерлейкинов, иммуноглобулинов и NTproBNP больной А. представлена в табл. 10.

Таблица 10.

Динамика уровня интерлейкинов, иммуноглобулинов и NTproBNP больной А.

<u>Показатель</u>	<u>При поступлении</u>	<u>При выписке</u>
IL-1b pg/ml	25,5	10,7
IL-2 pg/ml	6,9	3,9
IL-4 pg/ml	12,7	9,5
IL-6 pg/ml	112,4	26,7
IL-10 pg/ml	19,8	15,1
IL-17 pg/ml	4,0	49,5
TNF α pg/ml	67,8	44,3
IFN γ pg/ml	140	109
СРБ mg/l	17,7	24,2
IgA mg/ml	5,0	7,4
IgG mg/ml	52,3	30,7
IgM mg/ml	3,3	4,2
NTproBNP fmol/l	608	348

Больная была выписана на 34 сутки в удовлетворительном состоянии, даны рекомендации.

Таким образом, в группе больных с сочетанным течением ИМ и ВП в сравнении с пациентами, перенесших ИМ без ВП отмечалось более тяжелое течение ИМ с более частым развитием таких осложнений как нарушения сердечного ритма и проводимости, миоперикардит, хроническая сердечная недостаточность, ранняя постинфарктная стенокардия. Сроки стационарного лечения при сочетанном течении ВП и ИМ были на 1/3 больше.

4.2. Особенности клинического течения легочного воспаления у больных с сочетанием ВП и ИМ

Наряду с изучением особенностей ИМ, нами исследовались особенности течения ВП у больных с сочетанной патологией. В табл. 11 представлены данные

Таблица 11.

Сроки развития и частота встречаемости симптоматики внебольничной пневмонии среди пациентов, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения (n-120).

Симптомы	Более 5 дней до госпитализации	В течение 5 дней перед госпита	День госпитализации	После госпитализации +1 день	+2 дня	Итого
Кашель	14	34	10	5		63 (52,5%)
Боль в грудной клетке при дыхании	8	6	4			18 (15%)
↑ Т тела до 38С	13	45	8	7	4	77 (64,1%)
↑ Т тела > 38 С		18	6	4		28 (23,3%)
Общая слабость, утомляемость	32	30	10	11	8	91 (75,8%)
Одышка (нарастание)	23	14	31	7		75 (62,5%)

о сроках развития и частоте встречаемости отдельных симптомов внебольничной пневмонии среди пациентов, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения.

Одним из наиболее часто встречаемых симптомов легочного воспаления (рис.4) у обследованных больных был кашель – 52,5% случаев. Чаще всего пациенты отмечали его возникновение за несколько дней до госпитализации – 28,3%. В ряде случаев (11,6%) кашель отмечался более чем за 5 дней до госпитализации. У большинства пациентов первоначально имел место сухой кашель, в последующем у них отмечалось отхождение слизистой и слизисто-гнойной мокроты. Гипертермия имела место у 87,4% от числа всех обследованных больных. Причем температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ регистрировалась всего у 23,3% больных, а субфебрилитет - у 64,1%. У большинства больных повышение температуры тела также имело место за 3-4 дня до госпитализации и сохранялось до проведения антибактериальной терапии. Гораздо реже у больных отмечались боли в грудной клетке при дыхании, что, вероятно, объяснялось

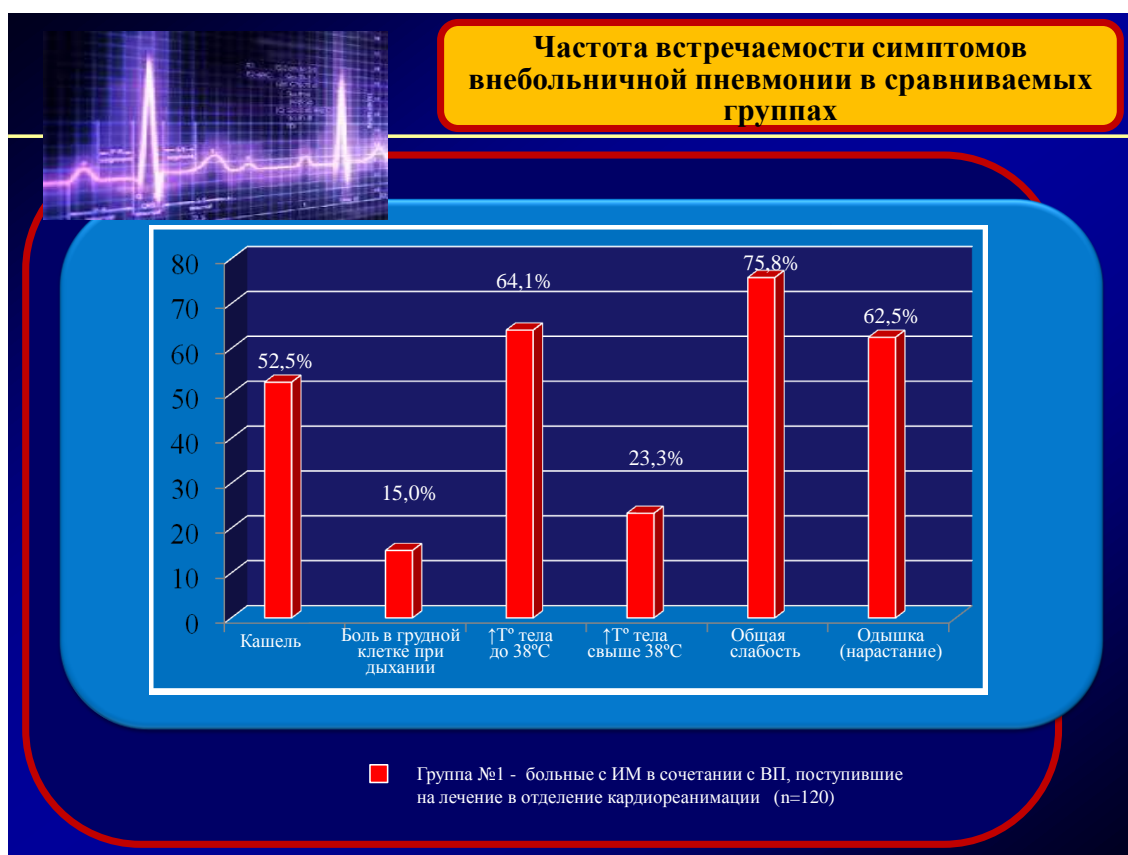


Рис. 4. Частота встречаемости симптомов внебольничной пневмонии в сравниваемых группах.

вовлечением в воспалительный процесс плевры – 15%. У данных больных имел место и наиболее выраженный объем инфильтрации легочной ткани. Часто встречаемые общая слабость (75,8%) и одышка (62,5%) могли быть вызваны как развитием пневмонии, так и обострением коронарной патологии.

Таким образом, в целом можно констатировать малосимптомное, стертое начало пневмонии у большинства обследованных больных. Более чем у 40% пациентов какие-либо жалобы вообще отсутствовали. В этом случае проявления имевшей место хронической сердечно-сосудистой патологии маскировали развитие легочного воспаления, что безусловно затрудняло его своевременную диагностику.

Первичное рентгенологическое обследование ОГК осуществлялось всем больным, поступившим в БКР с диагнозом острого коронарного синдрома с последующей верификацией ИМ. Исследование проводилось в первые 2 часа после поступления в палату с помощью передвижной Rh установки. Выполненные Rh-снимки в одной прямой Rh проекции в дневное рабочее время оценивались рентгенологом. При поступлении в вечернее и ночное время снимки анализировались дежурным кардиологом, а на следующий день подробно описывались рентгенологом. Результаты первичного Rh-обследования ОГКу 120 больных с сочетанным течением ИМ и ВП представлены в табл. 12.

Как видно из данных таблицы № 12, отсутствие каких-либо изменений при Rh-обследовании было выявлено лишь в 11,6% случаев. Наиболее часто рентгенологами описывались признаки застоя в малом круге кровообращения – 81,6% и расширение корней легких – 51,7%. Очаговая инфильтрация, как наиболее значимый рентгенологический признак легочного воспаления, была выявлена лишь у половины обследованных больных – 51,7%. Причем в 27,5% имела место односторонняя инфильтрация, в 24,2% - двусторонняя. Жидкость в плевральных синусах была отмечена у 10% пациентов и определялась наличием недостаточности кровообращения. Из 62-х больных с выявленной инфильтрацией легких при первичном Rh-обследовании, 39% поступили в позднее вечернее и ночное время. Поэтому их снимки были просмотрены рентгенологами лишь через

8-15 часов, что могло привести к отсроченному назначению антибактериальной терапии.

Повторное Rh-обследование ОГК (табл.13) в течение 48 часов после

Таблица 12.

Результаты Rh-обследования ОГК при поступлении у больных с ИМ + ВП (n-120)

Rh – признаки	Абсолютное число больных	%
Отсутствие изменений	14	11,6
Признаки застоя в МКК	98	81,6
Расширение корней легких	62	51,7
Усиление легочного рисунка	11	9,2
Инфильтрация односторонняя	33	27,5
Инфильтрация двусторонняя	29	24,2
Выпот в плевральных полостях	12	10
Снижение прозрачности синусов	9	7,5
Прочие изменения	3	2,5

Как видно из данных таблицы № 12, отсутствие каких-либо изменений при Rh-обследовании было выявлено лишь в 11,6% случаев. Наиболее часто рентгенологами описывались признаки застоя в малом круге кровообращения – 81,6% и расширение корней легких – 51,7%. Очаговая инфильтрация, как наиболее значимый рентгенологический признак легочного воспаления, была выявлена лишь у половины обследованных больных – 51,7%. Причем в 27,5% имела место односторонняя инфильтрация, в 24,2% - двусторонняя. Жидкость в плевральных синусах была отмечена у 10% пациентов и определялась наличием недостаточности кровообращения. Из 62-х больных с выявленной инфильтрацией легких при первичном Rh-обследовании, 39% поступили в позднее вечернее и ночное время. Поэтому их снимки были просмотрены рентгенологами лишь через

8-15 часов, что могло привести к отсроченному назначению антибактериальной терапии.

Повторное Rh-обследование ОГК (табл.13) в течение 48 часов после

Таблица №13.

Результаты повторного Rh-обследования больных с сочетанным течением ИМ и ВП (в течение 48 часов с момента поступления в стационар (n-58)).

Rh – признаки	Абсолютное число больных	%
Отсутствие изменений	6	10,3
Признаки застоя в МКК	13	22,4
Расширение корней легких	5	8,6
Усиление легочного рисунка	8	13,7
Инфильтрация односторонняя	27	46,5
Инфильтрация двусторонняя	12	20,6
Выпот в плевральных полостях	6	10,3
Снижение прозрачности синусов	5	8,6
Прочие изменения	1	1,7

поступления было выполнено у 58 пациентов (48,3%), у которых при поступлении не была выявлена инфильтрация, но обнаружались клинические признаки пневмонии. Повторное Rh-обследование осуществлялось в прямой и боковых проекциях. Представленные в табл. 13 данные свидетельствуют о том, что при повторном, более подробном обследовании в 2х-3х проекциях, пневмония рентгенологически верифицировалась гораздо чаще. Причиной указанного может быть тот факт, что на фоне активно проводимой больным в БКР дегидратационной терапии нивелировались застойные изменения в легких, затруднявшие выявление пневмонической инфильтрации.

Таким образом, анализ результатов рентгенологических обследований свидетельствует о том, что у больных ИМ, поступающих на лечение в БКР,

имеющие место в ряде случаев рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения (жидкость в плевральных полостях, усиление легочного рисунка, симптом вуали и др.) не всегда позволяют выявить воспалительную легочную инфильтрацию.

Повторное контрольное полипозиционное Rh-обследование ОГК после проведения больным лечебных мероприятий и устранения проявлений сердечной недостаточности позволяет точнее верифицировать наличие пневмонии и своевременно начать лечение.

В табл. 14 представлены некоторые характеристики течения легочного воспаления у больных основной группы с сочетанным течением ВП и ИМ. Выраженность интоксикации оценивалась у обследованных больных по наличию гипертермии, озноба, потливости, слабости, головных болей. Лабораторными признаками интоксикации являлись лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокий лейкоцитарный индекс интоксикации, лабораторные признаки полиорганной дисфункции. В целом указанный период составлял у обследованных больных в среднем до 4-5 суток, а с учетом развития пневмонии до госпитализации – до 6-7 суток, что в целом соответствует обычным показателям. Необходимо отметить, что не столь длительный период интоксикации у указанных больных мог быть в определенной степени обусловлен

Таблица 14.

Характеристика течения и исходов пневмоний у обследованных больных основной группы (n-27).

Длительность интоксикации (клинико-лабораторные признаки)	4,2±0,8 сут
Средние сроки сохранения аускультативных феноменов ВП	13,7±2,0 сут
Средние сроки Rh-разрешения легочной инфильтрации (у больных с полным разрешением)	15,3±1,6 сут
Rh признаки очагового пневмофиброза при выписке	25%
Плевральные спайки	5,5%
Сохранение усиленного легочного рисунка	15%

проводимой им адекватной антибактериальной терапией современными препаратами в условиях реанимационного отделения. Необходимо отметить относительно большую длительность сохранения у обследованных больных аускультативных признаков легочного воспаления (мелкопузырчатые хрипы, ослабленное дыхание и др.). Причем у ряда больных они сохранялись и к моменту выписки при нормализации лабораторных показателей. Почти у половины пациентов (45,5%) при выписке отмечались остаточные Rh-изменения в легочной ткани. Развитие пневмофиброза имело место в 25% случаев. Таким образом, легочное воспаление у больных с сочетанным течением ВП и ИМ характеризовалось в ряде случаев затяжным течением и высокой частотой сохранения остаточных Rh изменений со стороны легких и в первую очередь пневмофиброза.

В табл. 15 представлены данные о микрофлоре в мокроте у больных с сочетанным течением ИМ и ВП, принятых в исследование. Мокрота была получена у 12 (44,4%) пациентов из 27. Как видно из табл. 15, наиболее часто высевалась *Str. Pneumoniae* – 41,6% случаев. *Strep.Spp.* и *Klebsiella spp.* были выявлены лишь в 16,6% случаев по каждому из возбудителей. А *St. Aureus*, *Enterobacter*, *Mycoplasma pneumonia* определялись в 8,3% случаев по каждому из

Таблица №15.

Результаты определения микрофлоры в мокроте у больных с сочетанным течением ИМ и ВП

Вид возбудителя	ИМ+ВП n27	
	Число положительных высевок	
	Абс.	%
<i>Str. Pneumoniae</i>	5	41,6
<i>Strep. Spp.</i>	2	16,6
<i>St. Aureus</i>	1	8,3
<i>Enterobacter</i>	1	8,3
<i>Klebsiella spp.</i>	2	16,6
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	8,3
Всего положительных высевок	12	44,4

возбудителей. В ряде случаев в мокроте определялись ассоциации микроорганизмов.

В табл. 16 представлены данные об использованных методах лечения и реабилитации у больных в сравниваемых группах.

Таблица 16.

Использование основных методов лечения и реабилитации больных в сравниваемых группах.

Методы лечения	Частота применения			
	ИМ+ПН n-28		ИМ n-30	
	Абс.	%	Абс.	%
Антибактериальная терапия	28	100	-	-
Противовоспалительная терапия	16	57,1	3	10
В т.ч.: - НПВС	12	42,8	3	10
Кортикостероиды	4	14,2	-	-
Оксигенотерапия	12	42,8	6	20
Инфузионная терапия	14	50	8	26,6
Дез интоксикационная терапия	14	50	7	23,3
Противошоковая терапия	2	7,1	-	-
Антикоагулянты	28	100	30	100
В т.ч.: - прямые	28	100	30	100
- не прямые	3	10,7	-	-
Антиагреганты	28	100	30	100
Отхаркивающие средства	22	78,5	-	-
Бронхолитические средства	19	67,8	-	-
Анальгетики	8	28,5	1	3,3
Физиотерапия	10	35,7	-	-
ЛФК	12	42,8	24	80

Как видно из данных табл. 16, у больных с сочетанным течением ИМ и ВП значительно чаще, чем в группе сравнения, использовались такие методы лечения как противошоковая и дезинтоксикационная терапия, введение глюкокортикоидов, назначались отхаркивающие, бронхолитики, антибиотики.

В табл. 17 представлены данные о сроках назначения антибактериальной терапии пациентам, поступившим на лечение в отделение кардиореанимации с сочетанием ВП и ИМ.

Как видно из данных таблицы 17, в целом ряде случаев (до 17%) имело место отсроченное назначение антибиотиков, что безусловно способствовало снижению эффективности лечения.

В таблице 18 представлены данные о частоте назначения различных антибиотиков пациентам, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения, с верифицированным впоследствии диагнозом ИМ и ВП.

Таблица

Таблица 17.

Анализ сроков назначения антибиотикотерапии у обследованных больных (n-120)

Критерий	Абс	%
Назначение А/Б сразу при поступлении	58	48,3%
В течение 1-х суток (после анализа Rh-грамм)	41	34%
На 2-е сутки после повторной Rh-графии	9	7,7%
В более поздние сроки	12	10%

Анализ проведения антибактериальной терапии у обследованных больных с ВП и ИМ (n-120).

Классы антибактериальных препаратов	Абс	%
Аминопенициллины	42	35
Защищенные аминопенициллины	5	4,1
Цефалоспорины 3-его поколения	78	65
Карбапенемы	3	2,5
Фторхинолоны	24	20
Респираторные фторхинолоны	14	11,6
Макролиды	36	30
Рифампицин	1	0,8
Метрогил	6	5
Комбинации антибиотиков	46	38,3

В лечении пневмоний более востребованными были β -лактамные антибиотики (цефалоспорины 3-его поколения, аминопенициллины), а также макролиды, в то время как фторхинолоны современной генерации, были использованы не более чем в 20% случаев. После получения результатов посева мокроты и выявления микрофлоры реализовывался принцип замены антибиотика.

При тяжелом течении ВП использовалась комбинация антибиотиков – в 38,3% случаев. В ряде случаев применялась ступенчатая антибактериальная терапия. В целом, подобранная антибактериальная терапия была эффективной и в 97% способствовала разрешению пневмонии.

В табл. 19 представлены данные анализов периферической крови у больных в сравниваемых группах в динамике.

В сравниваемых группах не отмечалось каких-либо различий по уровню гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови. Уровень

лейкоцитов в периферической крови у больных основной группы (ИМ+ВП) при поступлении в стационар составлял $12,4 \times 10^9$ и статистически значимо ($p < 0,05$) превышал аналогичный показатель в группе сравнения. На фоне лечения содержание лейкоцитов снижалось в обеих группах до уровня нормы (до $9,0 \times 10^9$ в основной группе и до $7,1 \times 10^9$ - в группе сравнения $p < 0,05$).

Однако, снижение изучаемого показателя в основной группе было более значимым. В обеих сравниваемых группах отмечалось нарастание СОЭ, статистически значимое по сравнению со значениями при поступлении ($p < 0,05$). Даже при выписке наибольшая СОЭ была именно в группе сочетанного течения ИМ и ВП и статистически значимо отличалась от показателя в группе сравнения ($9,8 \pm 1,3$ мм/час и $15,6 \pm 1,7$ мм/час, $p < 0,05$).

Таблица 19.

Динамика показателей периферической крови у больных в сравниваемых группах.

Показатель	ИМ+ВП		ИМ	
	Поступление	Выписка	Поступление	Выписка
Лейкоциты	$12,4 \pm 0,67$ **	$9,0 \pm 1,0$ *	$9,4 \pm 0,74$	$7,1 \pm 0,54$ *
СОЭ	$11,3 \pm 1,2$	$27,6 \pm 3,0$ *)***	$9,8 \pm 1,3$	$15,6 \pm 1,7$ *
Гемоглобин	$132 \pm 9,4$	$138 \pm 8,3$	$128 \pm 7,5$	$134 \pm 8,2$
Эритроциты	$4,2 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,1$
Тромбоциты	$280 \pm 15,4$	$305 \pm 12,2$	$295 \pm 13,4$	$310 \pm 14,2$
АЛТ	$41,5 \pm 5,4$ *)**	$23,8 \pm 3,2$	$24,0 \pm 2,9$	$27,5 \pm 3,2$
АСТ	$58,0 \pm 6,2$ *)**	$26,2 \pm 3,1$	$29,0 \pm 2,3$	$29,3 \pm 2,9$
Мочевина	$9,4 \pm 1,2$ **	$8,9 \pm 1,0$	$5,9 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,7$
Креатинин	$124,1 \pm 8,1$ *)**	$107,1 \pm 7,2$	$85,4 \pm 5,1$	$107 \pm 5,5$

*- различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в данной группе при поступлении ($p < 0,005$)

** - различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в группе сравнения (ИМ) при поступлении на лечение ($p < 0,005$)

***- различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями при выписке в группе сравнения ($p < 0,005$)

У больных с сочетанным течением ИМ и ВП при поступлении на лечение на пике интоксикации имело место умеренное повышение АСТ ($58,0 \pm 6,2$ Ед/л),

мочевины ($9,4 \pm 1,2$ ммоль/л), креатинина ($124,1 \pm 8,1$ мкмоль/л), что могло свидетельствовать о развитии у них интоксикационной гепато- и нефропатии, с нормализацией показателей при выписке.

Таким образом, у ряда больных с ИМ, поступивших на лечение в кардиореанимационное отделение имела место ВП (до 7% по клиническим данным и до 20% по секционным), что свидетельствует о том, что у некоторых пациентов легочное воспаление не диагностировалось при жизни. Длительность стационарного лечения пациентов с ИМ на фоне ВП составляла в среднем 27,9 дней и на 31,6% превышала длительность лечения больных с ИМ без ВП. Развитие легочного воспаления у больных с сочетанным течением ИМ и ВП характеризуется относительно малосимптомным, стертым началом, как правило на фоне имеющейся недостаточности кровообращения, длительным сохранением у больных аускультативных феноменов ($13,7 \pm 2,0$ сут.) и интоксикации ($4,2 \pm 0,8$ сут.), сохранением при выписке у значительной части пациентов остаточных рентгенологических изменений (пневмофиброз – 25,0%, плевральные спайки – 5,5%, усиление легочного рисунка – 15,0%).

Заключая всю главу, в целом необходимо отметить ряд выявленных особенностей сочетанного течения ИМ и ВП: при сочетанном течении ВП и ИМ в анализах периферической крови отмечался более высокий уровень лейкоцитов и СОЭ, а также мочевины, креатинина и трансаминаз, что может свидетельствовать о наличии у больных интоксикации, возможно, являющейся одним из патогенетических моментов развития ИМ у больных с предшествующей ВП. В целом можно констатировать малосимптомное, стертое начало пневмонии у большинства обследованных больных, проявления имевшей место хронической сердечно-сосудистой патологии маскировали развитие легочного воспаления, что безусловно затрудняло его своевременную диагностику. Число положительного определения микрофлоры в мокроте у обследованных больных составило 44,4%. Обращает на себя внимание относительно большая длительность сохранения у обследованных больных аускультативных признаков легочного воспаления и

остаточные Rh-изменения в легочной ткани, в первую очередь пневмофиброза. Можно думать о возможном синдроме взаимного отягощения.

Проведенный анализ представленных результатов исследования позволил разработать алгоритм диагностики ВП у больных, поступающих в БКР с ОКС (таблица 20).

Таблица 20.

Алгоритм диагностики ВП у больных, поступающих в БКР с ОКС.

Алгоритм выявления ВП у больных с ОКС	
Этапы (сроки) обследования	Мероприятия
При поступлении	<ul style="list-style-type: none"> - Rh ОГК - пульсоксиметрия - давление в легочной артерии - повторная термометрия
На следующий день (при подозрении на ВП) и снятии застойных явлений в малом кругу кровообращения.	<ul style="list-style-type: none"> - Повторная Rh ОГК (при необходимости в 2х, 3х проекциях) - анализ предыдущих Rh –грамм рентгенологом, если они были выполнены во внерабочее время (ночью) - ФВД - Цитокиновый профиль - Определение натрийуретический пептид (BNP) - посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам
При верификации ВП	<ul style="list-style-type: none"> - анализы на атипичные возбудители ВП (микоплазма, хламидии, легионеллы и др.) - анализ мокроты - посев крови на микрофлору и чувствительность к антибиотикам
Через 3-5 дней	<ul style="list-style-type: none"> - анализ результатов бактериологических исследований с коррекцией лечения. - повторная Rh-графия ОГК при необходимости.

Глава V. Роль иммунной активации (цитокины и иммуноглобулины) в формировании и регуляции защитных реакций организма у больных с инфарктом миокарда при развитии внебольничной пневмонии.

У всех обследованных больных в сравниваемых группах было изучено содержание в крови цитокинов: провоспалительных интерлейкинов -IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , противовоспалительных интерлейкинов - IL-4, IL-10, IL-17, иммуноглобулинов класса А (IgA), G (IgG), M (IgM) и натрийуретического пептида (NTproBNP). Кровь для исследования получали из кубитальной вены при поступлении в стационар в первые сутки развития ИМ (в начале острого периода) и повторно на 28 сутки. Исследуемые цитокины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов тест-систем А-8754 и А-8662 ЗАО “Вектор-Бест” (г.Новосибирск).

Сывороточные уровни цитокинов (IL-1b, 2, 4, 6, 10, 17, TNF- α , IFN- γ , СРБ, иммуноглобулинов (Ig А, G, M), NTproBNP у больных сравниваемых групп представлены в табл. 21.

Как известно, интерлейкин IL-1b является ключевым медиатором, ответственным за развитие местного воспалительного процесса и острофазового ответа. В остром периоде ИМ сывороточный уровень IL-1b у больных 1-й группы был выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). В конце подострого периода, через 28 суток наблюдения, в динамике отмечена некоторая тенденция к снижению уровня IL-1b у больных 1-группы, однако его уровень оставался в 2 раза более высоким по сравнению с таковым во 2-группе.

Нами не было выявлено каких-либо существенных различий в сравниваемых группах по содержанию в сыворотке крови IL-2 на всех этапах исследования.

Уровень IL-4 был примерно одинаков у пациентов в обеих группах при поступлении на лечение. На момент же выписки в 1 группе он статистически значимо превышал аналогичный показатель во 2 группе.

Сывороточные уровни цитокинов (IL-1b,2,4,6,10,17, TNF- α , IFN- γ , СРБ, иммуноглобулинов (IgA,G,M), NTproBNP у больных сравниваемых групп.

Показатель	Величина показателей в группах			
	1 группа		2 группа	
	1-е сутки	28 сутки	1-е сутки	28 сутки
IL-1b pg/ml	10,48±1,48*	9,38±1,28	5,10±0,70*	4,52±0,37
IL-2 pg/ml	6,58±0,30	5,97±0,40	6,03±0,41	5,80±0,41
IL-4 pg/ml	2,10±0,09	2,44±0,10**	1,98±0,12	1,74±0,09**
IL-6 pg/ml	70,94±10,13*/***	22,18±3,07***	16,47±2,33*	8,81±1,25
IL-10 pg/ml	12,04±2,41	11,87±2,07**	12,10±2,01	4,48±0,46**
IL-17 pg/ml	21,45±3,05*	26,10±3,72**	7,12±1,07*	4,52±0,52**
TNF α pg/ml	32,10±9,28*	29,14±5,32**	11,35±4,98*	13,35±5,18**
IFN γ pg/ml	34,43±3,81*	34,07±3,10**	10,92±1,37*	9,05±1,53**
IgA mg/ml	5,35±1,08*	4,97±0,93**	2,30±0,50*	2,01±0,28**
IgG mg/ml	36,44±3,26	39,51±3,31	28,84±2,35	29,05±2,08
IgM mg/ml	5,25±0,95*	6,7±0,92**	1,94±0,47*	1,84±0,35**
NTproBNP fmol/l	400,80±68,33*	360,10±67,05	228,14±24,13*	245,14±35,74

Примечание. Различия показателей достоверны ($p < 0,05$) при сравнении:

*-между 1 и 2 группами в начале острого периода;

** -между 1 и 2 группами в конце подострого периода

***-внутри группы.

Интерлейкин IL-6 является плейотропным цитокином с широким диапазоном биологической активности, продуцируется как лимфоидными так и нелимфоидными клетками. Его сывороточные уровни у больных 1-й и 2-й групп

в остром периоде ИМ были высокими (рис.5), с преобладанием показателей у больных 1-й группы с сочетанной (ИМ и ВП) патологией ($p < 0,05$).

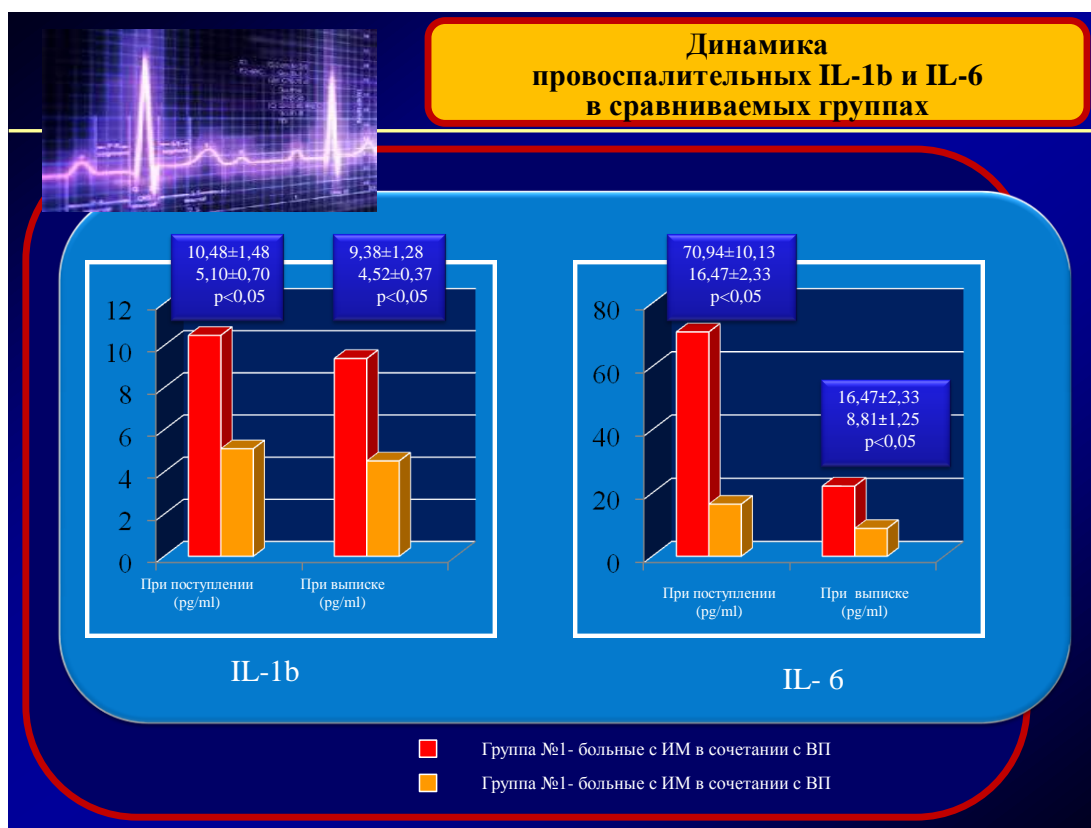


Рис. 5. Динамика провоспалительных ИЛ-1b и ИЛ-6 цитокинов в сравниваемых группах.

На фоне лечения на 28-е сутки мы наблюдали тенденцию к снижению уровней ИЛ-6 у больных обеих групп, однако у пациентов 1-й группы он оставался в 2,5 раза выше, чем у больных 2-й группы.

На первоначальном (при поступлении в стационар) этапе обследования содержание ИЛ-10 в крови больных было одинаковым в сравниваемых группах. Однако, если в 1 группе к моменту выписки уровень ИЛ-10 практически не менялся, то во 2 группе его значения снижались почти в 3 раза по сравнению с исходным.

Уровень ИЛ-17 в крови больных с сочетанной патологией (1 группа) первоначально в 3 раза превышал аналогичный показатель во 2-ой группе (рис.6). Указанное соотношение сохранялось и на заключительном этапе обследования.

В 1 группе пациентов, в отличие от группы сравнения, были отмечены очень высокие показатели TNF α , практически не меняющиеся в процессе лечения. Аналогичные различия имели место и по показателю IFN γ .

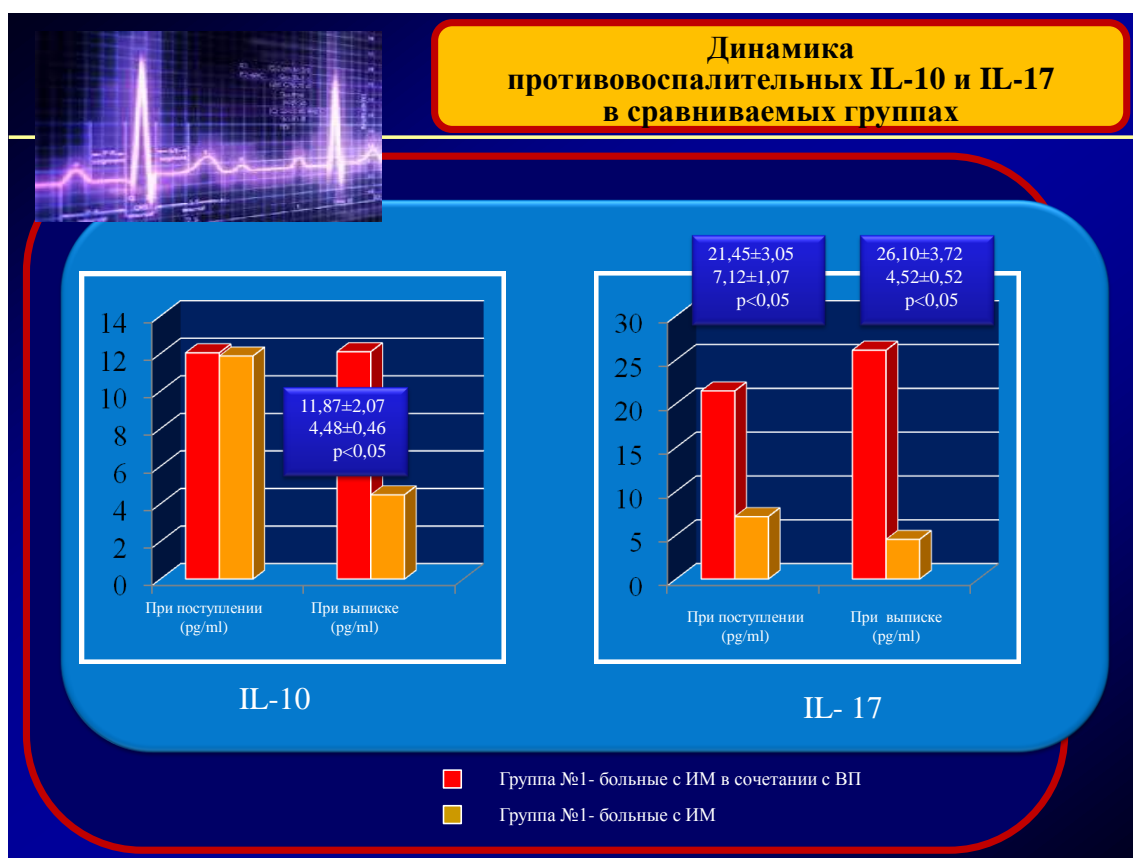


Рис.6. Динамика противовоспалительных IL-10 и IL-17 цитокинов в сравниваемых группах.

Определенные закономерности по содержанию разных классов иммуноглобулинов в крови у пациентов были выявлены в сравниваемых группах. Так уровень IgA в 1 группе на всех этапах обследования был в 2,5 раза выше, чем во 2 группе. Аналогичная закономерность прослеживалась и по IgM. Несколько меньшей была степень различий между группами по содержанию IgG.

В отличие от больных 2-группы, где имела тенденция в динамике к снижению в 1,9 раза сывороточного уровня СРБ, у больных 1-группы перед выпиской уровень СРБ сохранялся стойко повышенным.

Анализируя полученные данные, можно думать, что у больных 1-й группы с ИМ в сочетании с ВП, сопровождающейся синдромом системного

воспалительного ответа, по сравнению с пациентами 2-группы отмечается выраженная системная воспалительная реакция, ассоциированная с тяжелым течением заболевания, которую отражает высокий уровень циркулирующих провоспалительных ИЛ-1b($p<0,05$), ИЛ-6($p<0,05$) и противовоспалительного ИЛ-17 маркера($p<0,001$). Полученные нами данные позволяют предполагать, что причинами повышенной концентрации содержания провоспалительных цитокинов у больных с ИМ в сочетании с ВП является системная гипоксия и воспалительный синдром. У больных 2-группы с изолированным ИМ в динамике отмечено достоверное снижение противовоспалительных ИЛ-10($p<0,01$) и ИЛ-17($p<0,001$), чего не было у пациентов 1-группы с сочетанной патологией. Данные исследования выявили у них высокую концентрацию цитокина ИЛ-6 и достоверную степень обратной корреляции с циркулирующими ИЛ-17 ($r = -0,33$, $p<0,05$), что свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными звеньями иммунного ответа организма. Проведение адекватной и своевременной антибактериальной терапии пневмонии у больных 1-й группы сопровождалось достоверным снижением концентрации ИЛ-6 ($p<0,05$), а также соотношений ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-6/ИЛ-17, что может указывать на способность антибактериальной терапии модулировать выраженность системной воспалительной реакции у больных ИМ в сочетании с ВП.

Высокие уровни у больных 1-группы провоспалительных интерлейкинов TNF- α ($p<0,05$), IFN- γ ($p<0,05$), СРБ и иммуноглобулинов G и M ($p<0,001$) дают основание предположить, что этиологический инфекционный фактор при ВП у больных с ИМ может быть дополнительным механизмом активации провоспалительных цитокинов.

Степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа, оцениваемая при помощи измерения концентрации маркеров воспаления в плазме крови, коррелировала с тяжестью состояния больных ИМ с ВП, оцениваемой на основании клинических критериев.

Таким образом, У больных с сочетанным течением ИМ и ВП при поступлении на стационарное лечение отмечалось высокое содержание в периферической крови большинства про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1-10,48±1,48 pg/ml, группа сравнения - 5,1±0,7 pg/ml, p<0,05; IL-2 - 6,58±0,30 pg/ml, группа сравнения - 6,03±0,41 pg/ml; IL-4 2,10±0,09pg/ml, группа сравнения - 1,98±0,12 pg/ml; IL-6 - 70,94±10,13 pg/ml, группа сравнения - 16,47±2,33 pg/ml, p<0,05; IL-10 - 12,04±2,41pg/ml, группа сравнения - 12,10±2,01 pg/ml; IL-17 - 21,45±3,05 pg/ml, группа сравнения - 7,12±1,07 pg/ml, p<0,05; TNF α - 32,10±9,28 pg/ml, группа сравнения - 11,35±4,98 pg/ml, p<0,05; IFNγ - 34,43±3,81 pg/ml, группа сравнения - 10,92±1,37 pg/ml, p<0,05.

Сохраняющийся высокий уровень ряда указанных цитокинов и Ig-в при выписке больных после проведенного лечения свидетельствует о сохранении выраженности у больных с сочетанной патологией системной воспалительной реакции. При этом было отмечено выраженное снижение уровня лишь одного IL-6 с 70,9 до 22,1 pg/ml (p<0,05). Кроме того выявлена достоверная степень корреляции концентрации IL-6 с динамикой IL-17 (r= -0,33), что свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными звеньями иммунного ответа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным ВОЗ, одну треть всех причин смертности взрослого населения составляют ССЗ, связанные с атеросклерозом. В течение последних 50 лет они прочно удерживают первое место в структуре общей смертности населения трудоспособного возраста экономически развитых стран. Прогрессирующий рост числа больных, широкое распространение среди социально активной группы населения, утрата трудоспособности и инвалидизация пациентов, приводящие к большим экономическим затратам государства, придают проблеме не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение. Ишемическая болезнь сердца в течение многих лет является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет

ежегодной причиной смерти более 11 млн. человек. Например, в США ежегодно у 5–6 млн. человек диагностируется ИБС, а 1/3 всех смертей у людей в возрасте от 35 до 64 лет обусловлена коронарным атеросклерозом и составляет более 1 млн. случаев в год. Если в странах Западной Европы, США, Канады и Австралии отмечается тенденция к снижению смертности от ИБС, то в России число больных ИБС увеличивается, а по связанной с ней смертностью страна занимает одно из первых мест в мире.

У многих пациентов пожилого возраста ИМ протекает на фоне других соматических заболеваний, в том числе и патологии системы дыхания. Ряд исследований посвящен изучению особенностей проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. В изученной нами литературе выявлены лишь единичные сведения о сочетанном течении ИМ и внутрибольничной пневмонии. Указанное сочетание встречается достаточно часто в практике кардиологических стационаров.

Вместе с тем, недостаточно изучен вопрос об особенностях сочетанного течения ИМ и ВП. Исследование данной проблемы необходимо для оптимизации и своевременной диагностики и лечения указанной сочетанной патологии. На сегодняшний день не уточнена роль предшествующей ВП в развитии ИМ у больных с ишемической болезнью сердца. Всё это определило актуальность представленного исследования.

На первом этапе работы нами были проанализированы данные о частоте встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии среди пациентов, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения. Всего было обследовано 120 больных (рисунок 7.).

Частота встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии среди больных поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения, колебалось от 5,6% в 2012 году до 8,2% в 2009 году. В среднем изучаемый показатель за 4-года (с 2009 по 2012г) составил 7,0%.

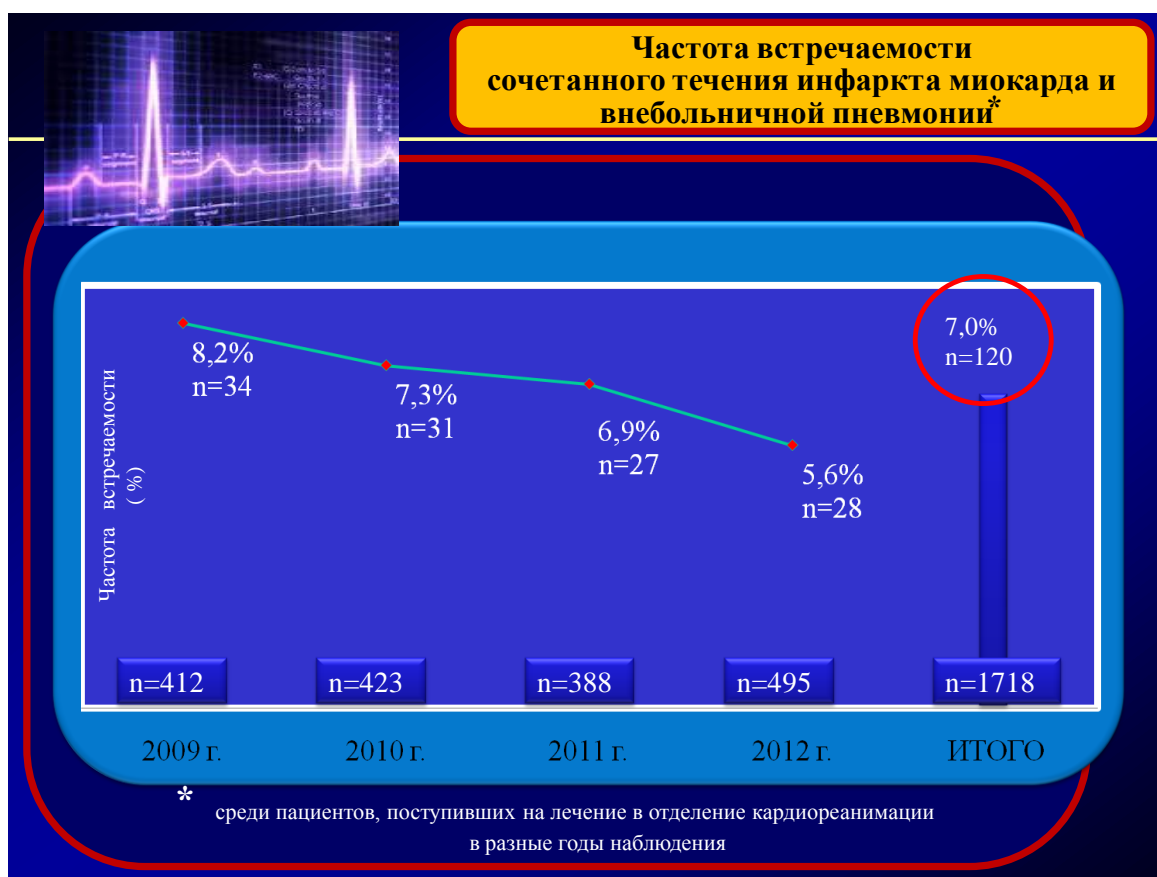


Рис. 7. Частота встречаемости сочетанного течения инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.

Длительность лечения больных с сочетанным течением инфаркта миокарда и внебольничной пневмонией была в среднем на 31,6% больше, чем сроки нахождения в стационаре больных инфарктом миокарда.

В соответствии с действующими рекомендациями пневмония, диагностированная в первые 48 часов нахождения в стационаре, является внебольничной. Среди больных ИМ (рис. 8), умерших в первые 48 часов после госпитализации, в 22,7% случаев при вскрытии выявлялись признаки легочного воспаления. Каких-либо значимых различий по годам исследования выявлено не было. Частота расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов по внебольничной пневмонии при этом была весьма существенной и достигала до 60% в разные годы.

Таким образом, представляется очевидным, что у некоторых больных инфарктом миокарда имела место внебольничная пневмония (до 7% по клиническим данным и до 22,7% по секционным).

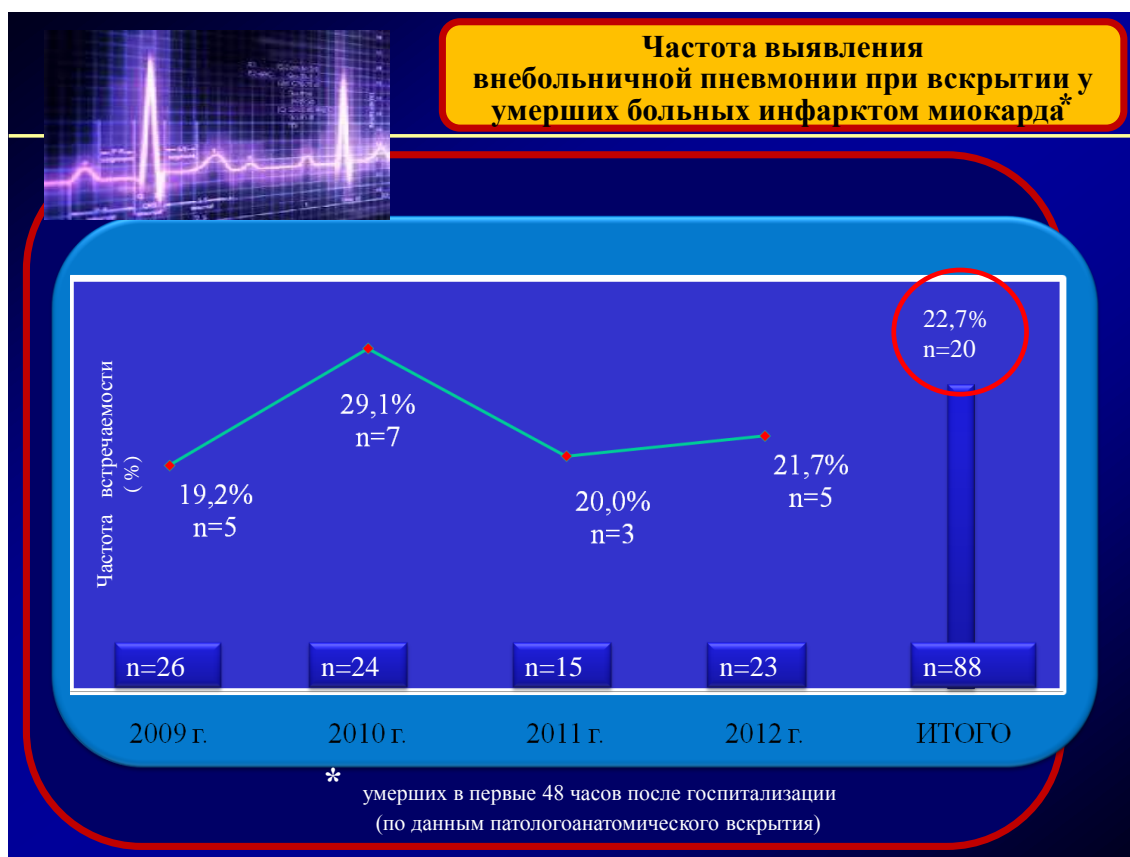


Рис. 8. Частота выявления внебольничной пневмонии при вскрытии у умерших больных инфарктом миокарда.

Указанное сочетанное заболевание в ряде случаев не диагностировалось при жизни. Длительность лечения ИМ, развившегося на фоне ВП значительно (более чем на 30%) превышала длительность лечения больных с одним лишь ИМ.

Далее нами изучались клинические особенности сочетанного течения ВП и ИМ, изменения показателей лабораторных и функциональных исследований. Сравнение по указанным критериям осуществлялось в 2-х группах больных. Основную группу (I) составили 27 больных с сочетанным течением ВП и ИМ. В группу сравнения (2-ИМ без ВП) вошли 30 пациентов. Группы были рандомизированны по полу, возрасту, тяжести состояния.

Первоначально исследовались особенности развития ИМ на фоне ВП. Так, в основной группе те или иные нарушения сердечного ритма и проводимости фиксировались практически у всех больных (в группе сравнения – в 46,6% случаев). Необходимо отметить, что в основной группе гораздо чаще возникали тяжелые жизнеугрожающие виды аритмий, требовавшие проведения неотложных мероприятий (ПЖТ-8%) (рис. 9).

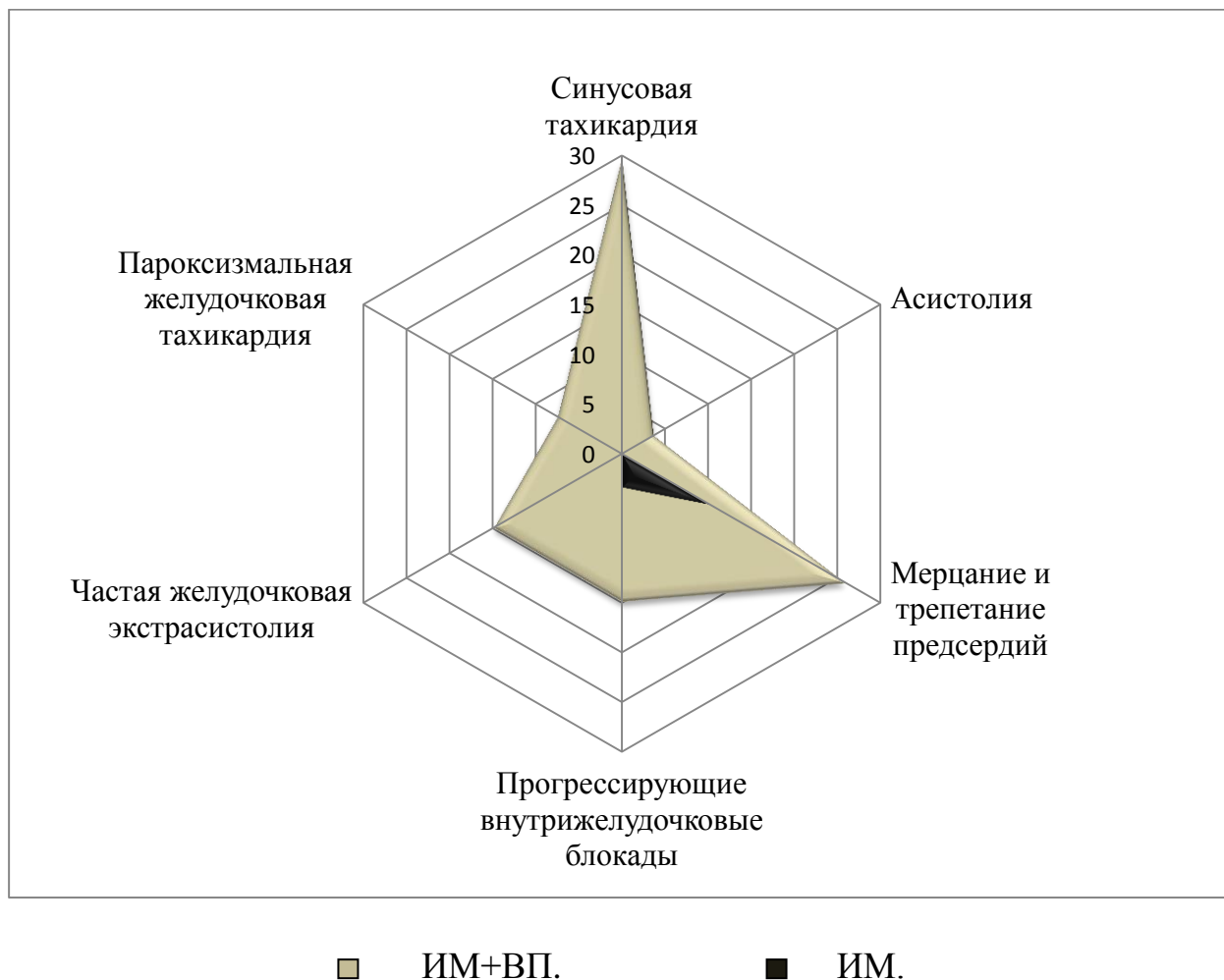


Рис. 9. Прогностически серьезные и опасные для жизни нарушения ритма и проводимости у исследуемых групп больных.

Ранняя постинфарктная стенокардия развивалась у пациентов основной группы в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. У двоих пациентов с сочетанным течением ИМ и ВП по клиническим, лабораторным и ЭхоКГ критериям диагностировалось развитие эндомиокардита, требовавшее назначения НПВС. Практически у каждого третьего больного (29,6%) из основной группы во время нахождения в стационаре развивались, либо нарастали явления сердечной недостаточности (отеки, одышка, увеличение размеров печени, снижение ФВ и т.д.) В контрольной группе указанные осложнения развивались практически в 2 раза реже. Таким образом, течение инфаркта миокарда на фоне внебольничной пневмонии отличалось развитием большего числа разнообразных осложнений со стороны ССС (рис.10).

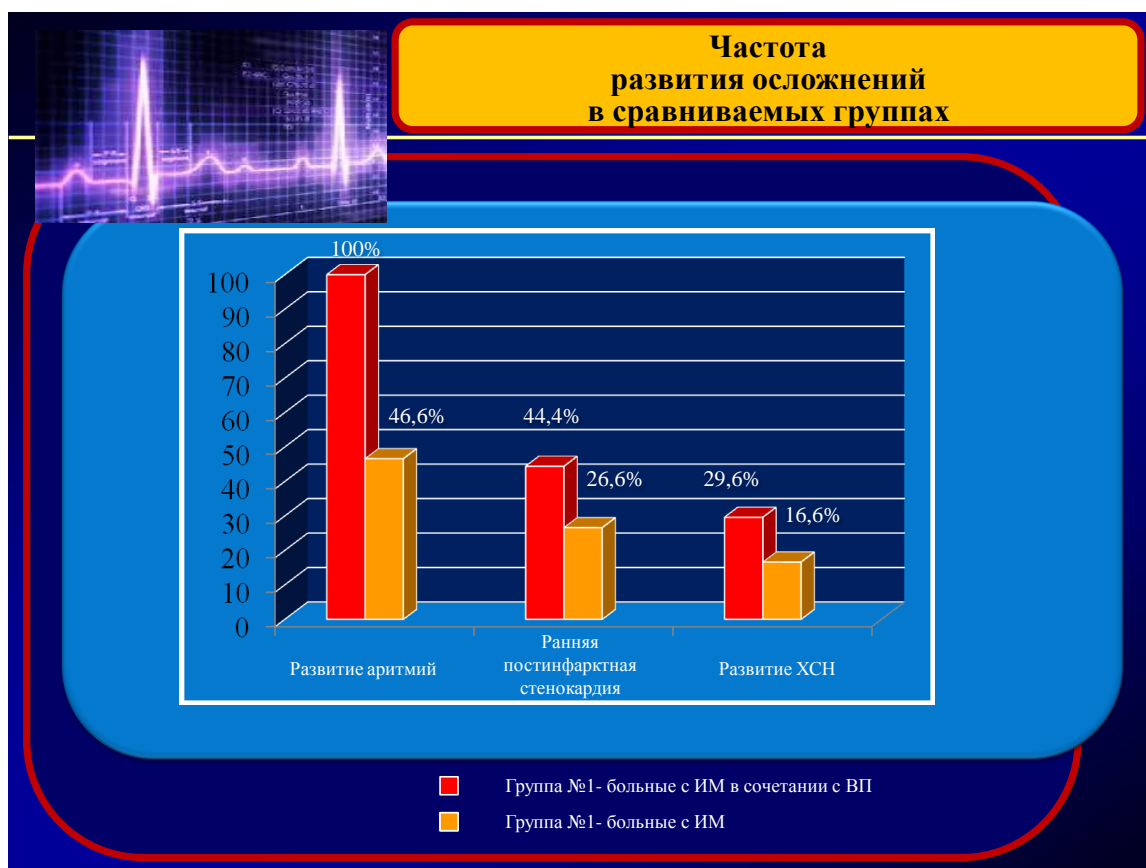


Рис. 10. Частота развития осложнений в сравниваемых группах.

Значительные нарушения локальной сократимости ЛЖ в виде зон гипо- и акинезии у больных 1-группы сопровождались нарушениями его глобальной сократимости со снижением EF (у лиц 1 группы- $41,45 \pm 3,1\%$, у лиц 2-группы- $44,2 \pm 4,1\%$). Сниженная фракция выброса (EF), выраженная дилатация ЛЖ, коррелирующая с нарушением локальной сократимости большинства сегментов ЛЖ, может служить отражением более выраженных процессов ремоделирования миокарда у лиц с сочетанным течением ИМ и ВП, а характерные изменения доплеровского спектра кровотока в стволе ЛА- признаками формирующейся гипертензии малого круга кровообращения ($p < 0,05$).

Причиной более тяжелого течения ИМ на фоне ВП можно считать развивающуюся при легочном воспалении общую гипоксию, затрагивающую и миокард. Другой причиной более тяжелого течения ИМ в основной группе можно считать развитие выраженной интоксикации, свойственной легочному воспалению. Токсины могут воздействовать и непосредственно на сердечную

мышцу. Результаты нашего исследования, выявившие развитие эндомиокардита 2-х пациентов в основной группе подтверждают эти данные.

Результаты исследований ряда авторов, свидетельствующие о более тяжелом течении ИМ у больных с присоединившейся внутрибольничной пневмонией, так же косвенно подтверждены наши.

Помимо изучения особенностей развития ИМ у больных с сочетанной патологией, существенный интерес представляло исследование особенностей течения ВП у данной категории пациентов. С этой целью было обследовано 120 больных с сочетанным течением ВП и ИМ. Одним из наиболее часто встречаемых симптомов легочного воспаления у обследованных больных был кашель – 52,5% случаев. Чаще всего пациенты отмечали его возникновение за несколько дней до госпитализации – 28,3%. В ряде случаев (11,6%) кашель отмечался более чем за 5 дней до госпитализации. У большинства пациентов первоначально имел место сухой кашель, в последующем у них отмечалось отхождение слизистой и слизисто-гноной мокроты. Гипертермия имела место у 87,4% от числа всех обследованных больных. Причем температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ регистрировалась всего у 23,3% больных, а субфебрилитет - у 64,1%. У большинства больных повышение температуры тела также имело место за 3-4 дня до госпитализации и сохранялось до проведения антибактериальной терапии. Гораздо реже у больных отмечались боли в грудной клетке при дыхании, что, вероятно, объяснялось вовлечением в воспалительный процесс плевры – 15%. У данных больных имела место и наиболее выраженный объем инфильтрации легочной ткани. Часто встречаемые общая слабость (75,8%) и одышка (62,5%) могли быть вызваны как развитием пневмонии, так и обострением коронарной патологии. По данным ряда авторов у пациентов без сердечно-сосудистой патологии ВП развивается с большей остротой, как правило с фебрильной лихорадкой (39,0%), мучительным кашлем с отделением мокроты (64,0%), признаками выраженной интоксикации (48,2%). В то время как выраженная одышка отмечалась существенно реже - лишь в (36%).

Таким образом, в целом можно констатировать малосимптомное, стертое начало пневмонии у большинства обследованных больных. Более чем у 40% пациентов какие-либо жалобы вообще отсутствовали. В этом случае проявления имевшей место хронической сердечно-сосудистой патологии маскировали развитие легочного воспаления, что безусловно затрудняло его своевременную диагностику.

Весьма показательными представляются результаты первичного Rh-обследования ОГК у больных с сочетанным течением ВП и ИМ (рис. 11).

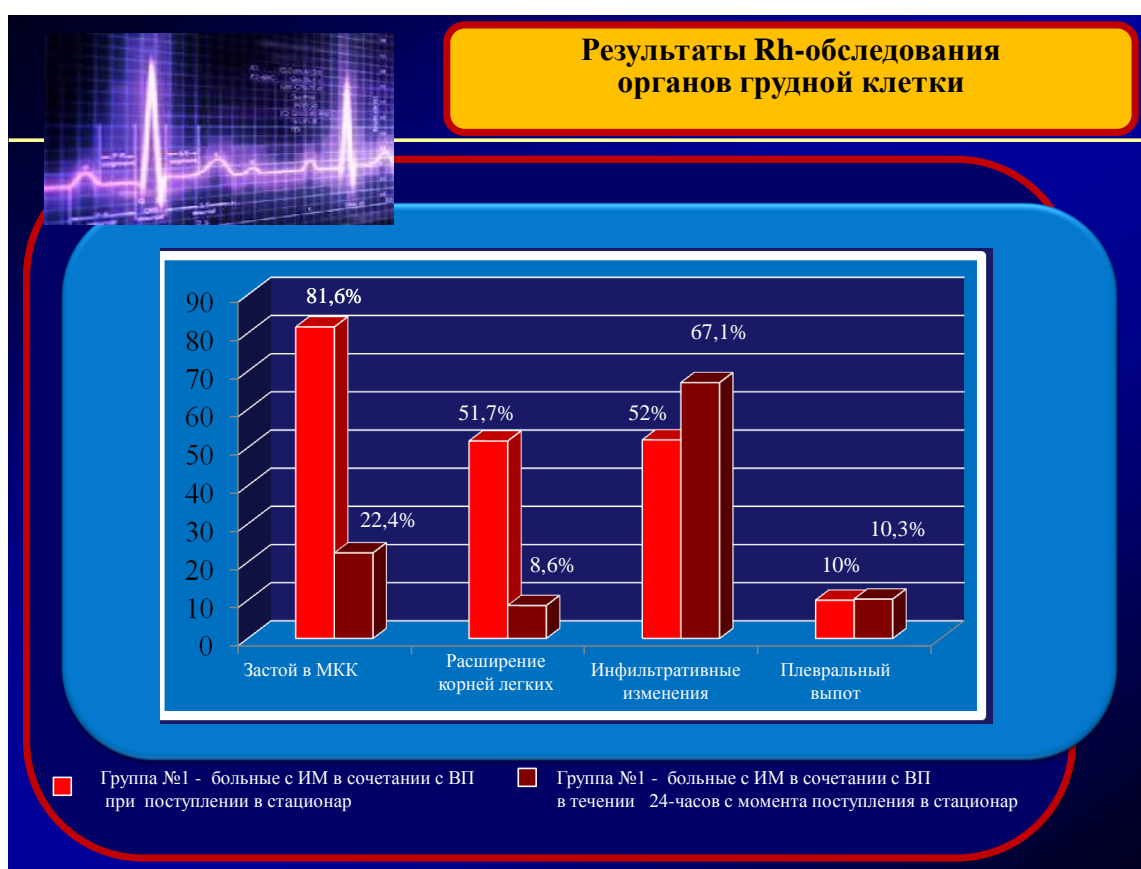


Рис. 11. Результаты рентгенологического обследования органов грудной клетки.

Отсутствие каких-либо изменений при Rh-обследовании было выявлено в 11,6% случаев. Наиболее часто рентгенологами описывались признаки застоя в малом круге кровообращения – 81,6% и расширение корней легких – 51,7%. Очаговая инфильтрация, как наиболее значимый рентгенологический признак легочного воспаления, была выявлена лишь у половины обследованных больных

– 51,7%. Причем в 27,5% имела место односторонняя инфильтрация, в 24,2% - двусторонняя. Жидкость в плевральных синусах была отмечена у 10% пациентов и определялась наличием недостаточности кровообращения. Из 62-х больных с выявленной инфильтрацией легких при первичном Rh-обследовании 39% поступили в позднее вечернее и ночное время. Поэтому их снимки были просмотрены рентгенологами лишь через 8-15 часов, что могло привести к отсроченному назначению антибактериальной терапии.

При повторном (в течение 48 часов) Rh-обследовании части больных (n-58) у большинства из них признаки застоя в МКК нивелировались (до 22,4%), а инфильтрация выявлялась чаще (67,1%). Представленные данные свидетельствуют о том, что при повторном, более подробном обследовании в 2х-3х проекциях, пневмония рентгенологически верифицировалась гораздо чаще. Причиной указанного может быть тот факт, что на фоне активно проводимой больным в БКР дегидратационной терапии нивелировались застойные изменения в легких, затруднявшие выявление пневмонической инфильтрации.

Таким образом, анализ результатов рентгенологических обследований свидетельствует о том, что у больных ИМ, поступающих на лечение в БКР, имеющие место в ряде случаев рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения (жидкость в плевральных полостях, усиление легочного рисунка, симптом “вуали” и др.) не всегда позволяют выявить воспалительную легочную инфильтрацию. Повторное, контрольное полипозиционное Rh-обследование ОГК после проведения больным лечебных мероприятий и устранения проявлений сердечной недостаточности позволяет точнее верифицировать наличие пневмонии и своевременно начать лечение.

Необходимо отметить относительно большую длительность сохранения у обследованных больных аускультативных признаков легочного воспаления (мелкопузырчатые хрипы, ослабленное дыхание и др.). Почти у половины пациентов (45,5%) при выписке отмечались остаточные Rh-изменения в легочной ткани. Развитие пневмофиброза имело место в 25% случаев.

Основным возбудителем ВП (по результатам посевов мокроты) у больных с сочетанием ВП и ИМ был *Str. Pneumoniae* – 41,6% положительных высевов. *Strep. Spp.* и *Klebsiella spp.* была выявлена лишь у 2 пациентов (16,6%). А *St. Aureus*, *Enterobacter*, *Mycoplasma pneumoniae* определялись в 8,3% случаев. В ряде случаев в мокроте определялись ассоциации микроорганизмов. Полученные данные соответствовали результатам микробиологических исследований у больных ВП, выполненных разными авторами.

При сравнительном анализе использования разных методов лечения нами установлено, что у больных с сочетанием течения ВП и ИМ значительно чаще, чем в группе сравнения, использовались такие методы лечения как противошоковая и дезинтоксикационная терапия, введение глюкокортикоидов, назначались отхаркивающие, бронхолитики, антибиотики.

При анализе сроков назначения антибиотиков (рис.12) больным с



Рис. 12. Сроки назначения антибактериальной терапии.

сочетанием ВП и ИМ было выявлено, что в целом ряде случаев (до 17%) имело место их отсроченное применение, что безусловно способствовало снижению эффективности лечения.

При сравнении результатов анализов периферической крови в сравниваемых группах, необходимо отметить, что в основной (ВП+ИМ) группе по сравнению с контрольной (ИМ) при поступлении на лечение статистически значимо выше был уровень лейкоцитов, СОЭ, креатинина, АЛТ и АСТ. Указанное, вероятно, объясняется более выраженной воспалительной реакцией и развивающейся токсемией, в основной группе.

Нами изучалась роль иммунной активации (цитокины и иммуноглобулины) в формировании и регуляции защитных реакций организма у больных с инфарктом миокарда при развитии внебольничной пневмонии. С этой целью у всех обследованных больных в сравниваемых группах было изучено содержание в крови цитокинов: провоспалительных интерлейкинов - IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , противовоспалительных интерлейкинов - IL-4, IL-10, IL-17, иммуноглобулинов класса А (IgA), G(IgG), M(IgM) и натрийуретического пептида (NTproBNP).

Как известно, интерлейкин IL-1b является ключевым медиатором, ответственным за развитие местного воспалительного процесса и острофазового ответа. В остром периоде ИМ сывороточный уровень IL-1b у больных 1-й группы был выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). В конце подострого периода, через 28 суток наблюдения, в динамике отмечена некоторая тенденция к снижению уровня IL-1b у больных 1-группы, однако его уровень оставался в 2 раза более высоким по сравнению с таковым во 2-группе (рис.13). Аналогичные закономерности были выявлены и по IL-6 (рис. 14)

Уровень противовоспалительного IL-4 был примерно одинаков у пациентов в обеих группах при поступлении на лечение. На момент же выписки в 1 группе он статистически значимо превышал аналогичный показатель во 2 группе (рис. 15).

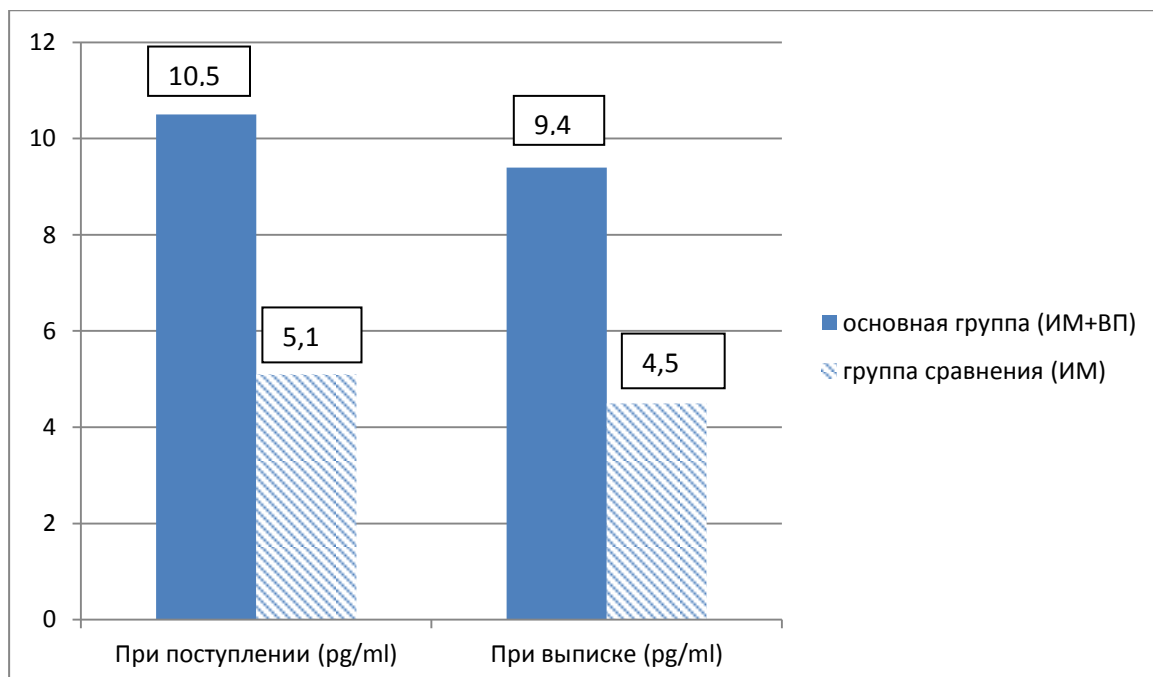


Рис. 13. Динамика ИЛ-1b в сравниваемых группах.

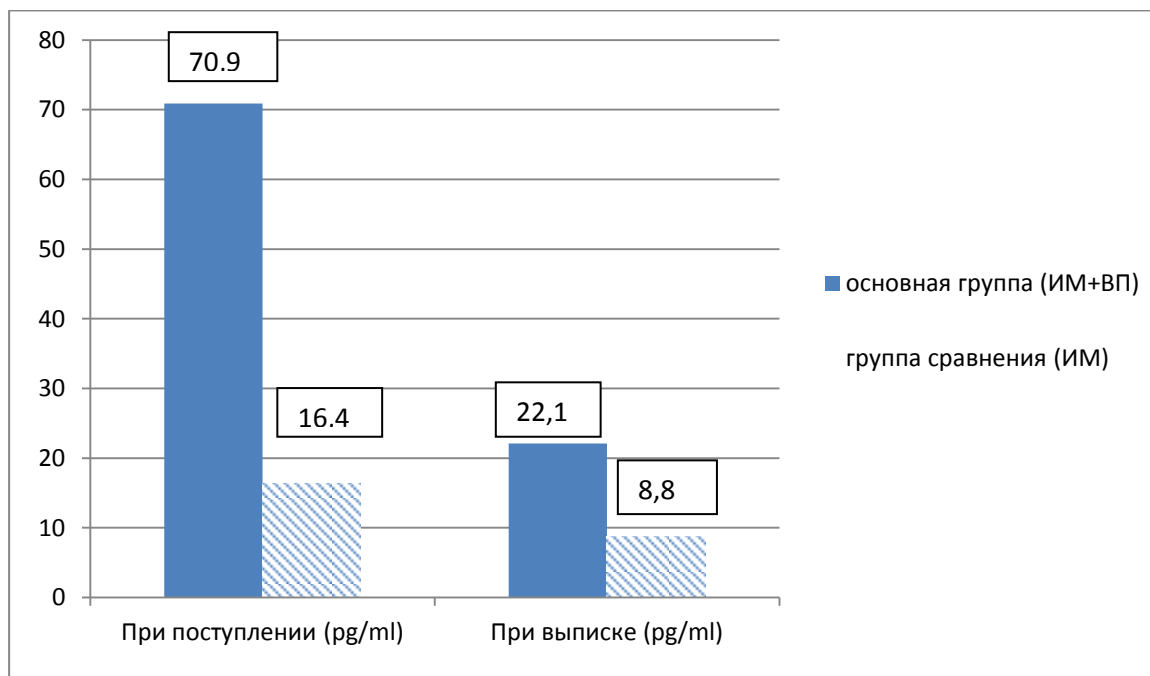


Рис.14. Динамика ИЛ-6 в сравниваемых группах.

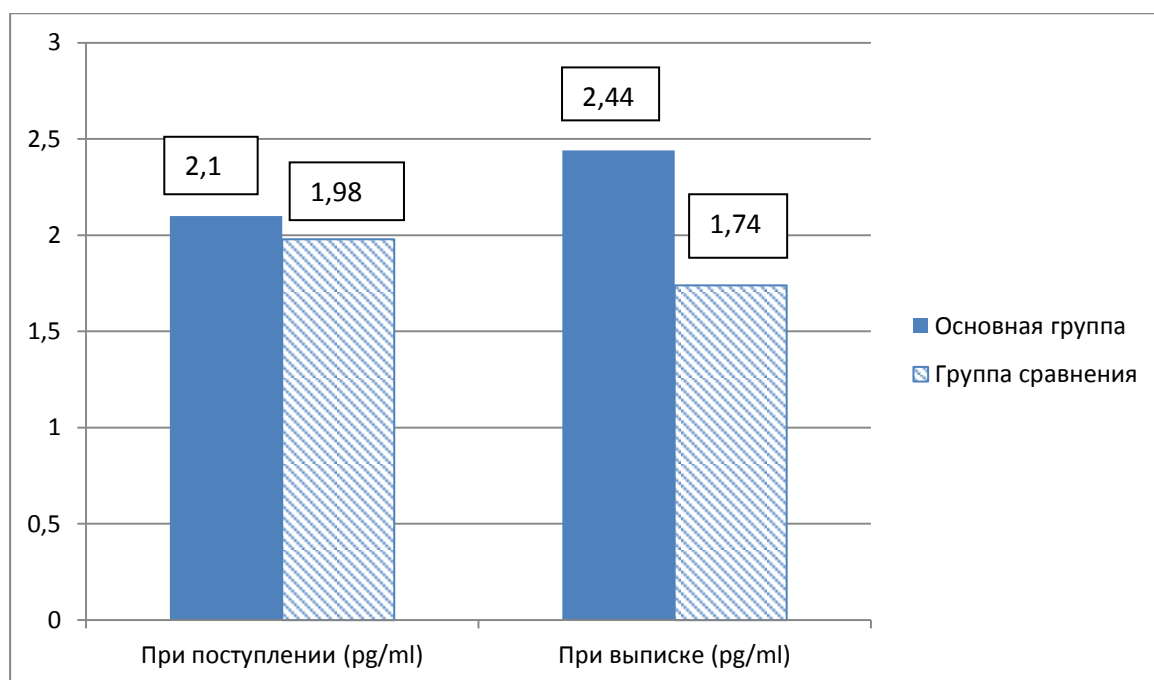


Рис. 15. Динамика IL-4 в сравниваемых группах.

Анализируя полученные данные, можно полагать, что у больных 1-й группы с ИМ в сочетании с ВП, сопровождающейся синдромом системного воспалительного ответа, по сравнению с пациентами 2-группы, отмечается выраженная системная воспалительная реакция, ассоциированная с тяжелым течением заболевания, которую отражает высокий уровень циркулирующих провоспалительных IL-1b($p<0,05$), IL-6($p<0,05$) и противовоспалительного IL-17 маркера($p<0,001$). Полученные нами данные позволяют предполагать, что причинами повышенной концентрации содержания провоспалительных цитокинов у больных с ИМ в сочетании с ВП является системная гипоксия и воспалительный синдром. У больных 2-группы с изолированным ИМ в динамике отмечено достоверное снижение противовоспалительных IL-10($p<0,01$) и IL-17($p<0,001$), чего не было отмечено у пациентов 1-группы с сочетанной патологией. Данные исследования выявили у них высокую концентрацию цитокина IL-6 и достоверную степень корреляции с циркулирующими IL-17 ($r = -0,33$, $p<0,05$), что свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными

звеньями иммунного ответа организма. Высокие уровни у больных 1-группы провоспалительных интерлейкинов TNF- α ($p < 0,05$), IFN- γ ($p < 0,05$), СРБ и иммуноглобулинов G и M ($p < 0,001$) дают основание предположить, что этиологический инфекционный фактор при ВП у больных с ИМ может быть дополнительным механизмом активации провоспалительных цитокинов.

На основании полученных результатов и данных литературы предполагаем возможный механизм развития ИМ при ВП (рис.16).

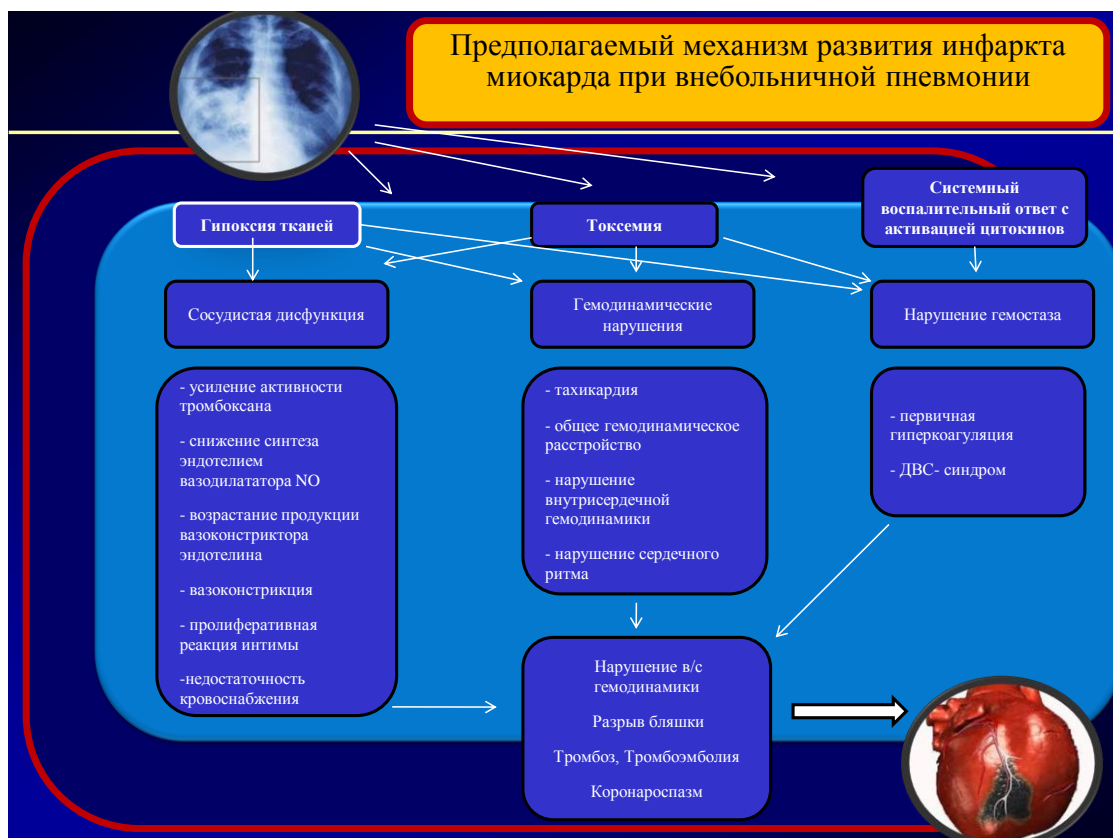


Рис. 16. Предполагаемый механизм развития инфаркта миокарда при внебольничной пневмонии.

На основании полученных результатов нами было сделано предположение о наличии синдрома взаимного отягощения при сочетанном течении ВП и ИМ (рис. 17).

На основании изученных ИБ и проведенном исследовании мы предлагаем следующий алгоритм обследования больных с ОКС для выявления возможной внебольничной пневмонии (рис. 18, 19).

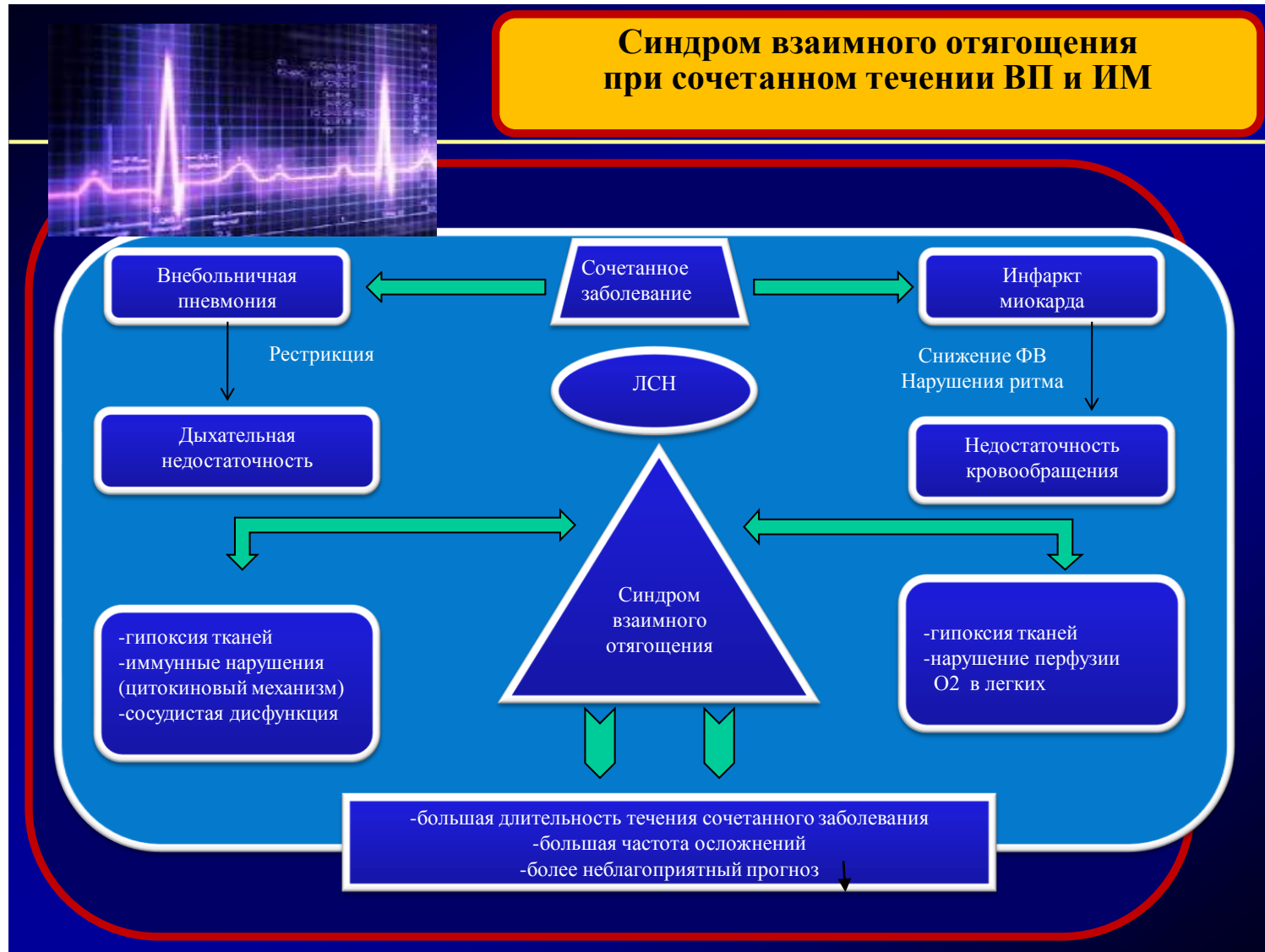


Рис. 17. Синдром взаимного отягощения при сочетанном течении внебольничной пневмонии и инфаркта миокарда.

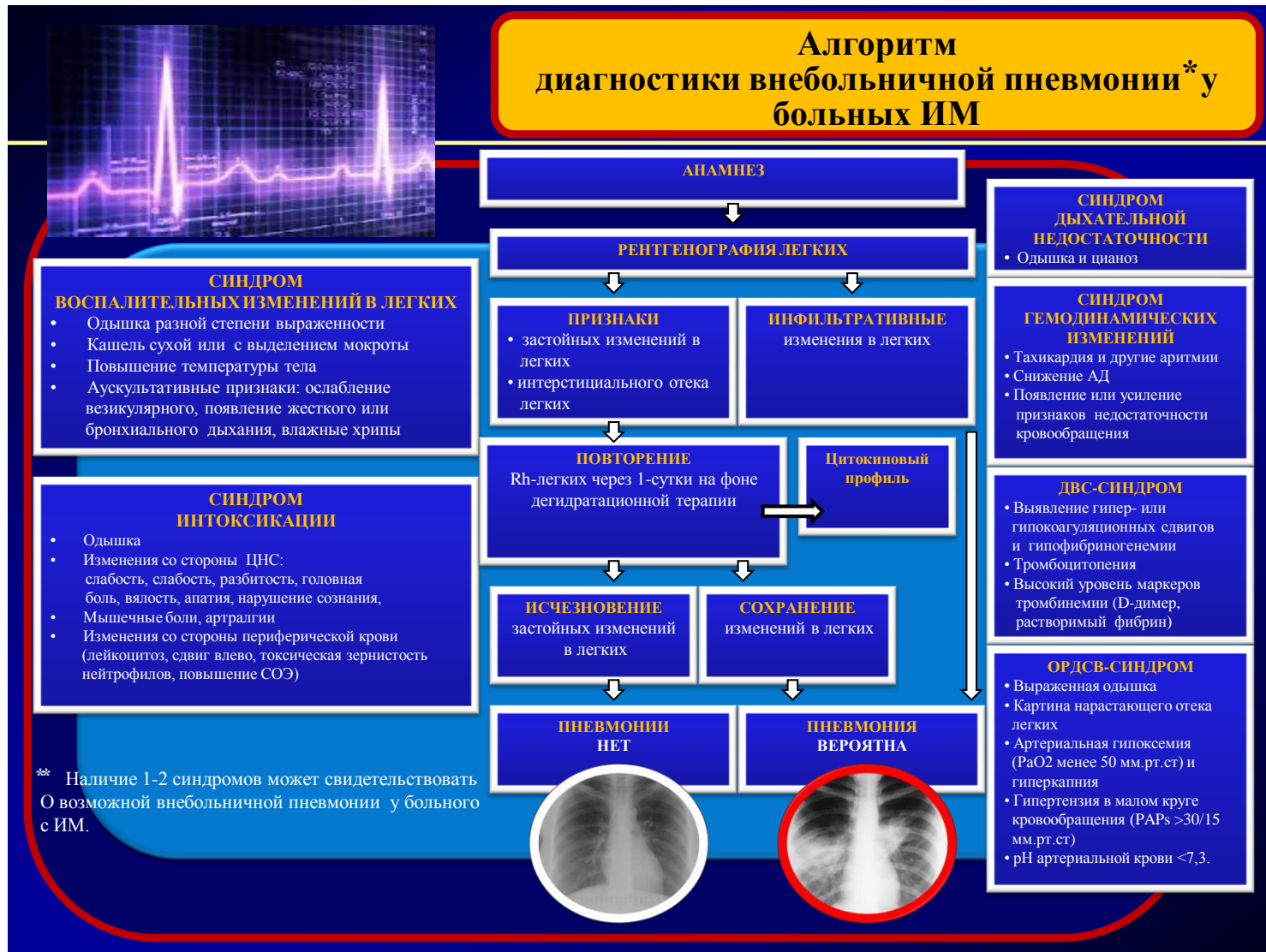


Рис. 18. Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у больных с инфарктом миокарда.

Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у больных с ОКС	
Этапы (сроки) обследования	Мероприятия
При поступлении	<ul style="list-style-type: none"> -Рентгенография ОГК -Пульсоксиметрия -Давление в легочной артерии -Повторная термометрия
На следующий день (при подозрении на ВП) и снятии застойных явлений в малом кругу кровообращения	<ul style="list-style-type: none"> -Повторить Rh-ОГК (при необходимости в 2-3 проекциях) -Анализ предыдущих Rh-грамм рентгенологом, если они были выполнены во внерабочее время (ночью) -ФВД - Цитокиновый профиль -Определение натрийуретического пептида (BNP) -Посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам
При верификации ВП	<ul style="list-style-type: none"> -Анализы на атипичные возбудители ВП (микоплазма, хламидии, легионеллы и др.) -Посев крови на микрофлору и чувствительность к антибиотикам
Через 3-5 дней	<ul style="list-style-type: none"> -Анализ результатов бактериологических исследований с коррекцией лечения -Повторная Rh-графия ОГК при необходимости.

Рис. 19. Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у больных с ОКС.

Выводы:

1. У ряда больных с ИМ, поступивших на лечение в кардиореанимационное отделение имела место ВП (до 7% по клиническим данным и до 20% по секционным), что свидетельствует о том, что у некоторых пациентов легочное воспаление не диагностировано при жизни. Длительность стационарного лечения пациентов с ИМ на фоне ВП составляла в среднем 28 дней и на 32% превышала длительность лечения больных с ИМ без ВП.

2. Среди больных с сочетанным течением ИМ и ВП в сравнении с пациентами, перенесшими ИМ без ВП отмечалось более тяжелое течение ИМ с более частым развитием нарушений сердечного ритма (100% и 47% соответственно), проводимости (15% и 3,3%), миокардита (7% и 0%), ХСН (30% и 17%), ранней постинфарктной стенокардии (44% и 27%).

У пациентов с сочетанной патологией имели место более выраженные нарушения глобальной сократимости миокарда (ФВ – $41 \pm 3\%$, группа сравнения – $44 \pm 4\%$), за счет более частой встречаемости у данной категории пациентов зон акинеза миокарда – 15% наблюдений (группа сравнения – 3,3%). Всё это в совокупности с дыхательной недостаточностью приводило к более выраженной гипоксемии – PaO_2 – 78 ± 4 мм.рт.ст. (группа сравнения – PaO_2 – 87 ± 3 мм.рт.ст.; $p < 0,05$) и повышению давления в легочной артерии – 37 ± 4 мм.рт.ст. (группа сравнения – 27 ± 3 мм.рт.ст.; $p < 0,05$)

3. Развитие легочного воспаления у пациентов с сочетанным течением ИМ и ВП характеризуется относительно малосимптомным, стертым началом, как правило на фоне имеющейся недостаточности кровообращения, длительным сохранением аускультативных феноменов (14 ± 2 сут.) и интоксикации (4 ± 1 сут.), сохранением при выписке у значительной части пациентов остаточных

рентгенологических изменений (пневмофиброз – 25%, плевральные спайки – 5%, усиление легочного рисунка – 15%).

4. У больных с сочетанным течением ИМ и ВП при поступлении на стационарное лечение отмечалось высокое содержание в периферической крови большинства про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1-10,48±1,48 pg/ml, группа сравнения - 5,1±0,7pg/ml, $p<0,05$; IL-2 - 6,58±0,30 pg/ml, группа сравнения - 6,03±0,41 pg/ml; IL-4 2,10±0,09pg/ml, группа сравнения - 1,98±0,12pg/ml; IL-6 - 70,94±10,13pg/ml, группа сравнения - 16,47±2,33pg/ml, $p<0,05$; IL-10 - 12,04±2,41pg/ml, группа сравнения - 12,10±2,01pg/ml; IL-17 - 21,45±3,05pg/ml, группа сравнения - 7,12±1,07pg/ml, $p<0,05$; TNF α - 32,10±9,28pg/ml, группа сравнения - 11,35±4,98 pg/ml, $p<0,05$; IFN γ - 34,43±3,81pg/ml, группа сравнения - 10,92±1,37 pg/ml, $p<0,05$).

Сохраняющийся высокий уровень ряда указанных цитокинов и иммуноглобулинов при выписке пациентов свидетельствует о сохранении выраженности у больных с сочетанной патологией системной воспалительной реакции. При этом было отмечено выраженное снижение уровня лишь одного IL-6 с 70,9 до 22,1 pg/ml ($p<0,05$). Кроме того, выявлена достоверная степень корреляции концентрации IL-6 с динамикой IL-17 ($r = -0,33$), что свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными звеньями иммунного ответа.

5. Предложенный алгоритм диагностики возможной ВП у больных ИМ, поступающих на лечение в отделение кардиореанимации, заключающийся в проведении указанным больным повторного рентгенологического обследования органов грудной клетки после купирования застойных явлений в легких, изучение цитокинового профиля и уровня иммуноглобулинов, посев мокроты и крови на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, исследование на

атипичные возбудители ВП позволяет своевременно выявить у пациентов легочное воспаление и назначить адекватное лечение.

Практические рекомендации:

1. При поступлении на стационарное лечение пациентов с острым коронарным синдромом, особенно на фоне развившейся недостаточности кровообращения, необходимо в обязательном порядке исключать наличие ВП.

2. Для своевременного выявления ВП у больных ИМ целесообразным представляется использовать предлагаемый диагностический алгоритм, основу которого составляет проведение повторного рентгенологического обследования органов грудной клетки после купирования застойных явлений в легких, изучение цитокинового профиля и уровня содержания иммуноглобулинов в крови, посев мокроты и крови на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

3. С целью контроля динамики состояния больных с сочетанной патологией (ИМ+ВП) и проводимого лечения может быть использовано определение содержания в сыворотке крови цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF α , IFN γ) и Ig (IgA, IgG, IgM).

4. С учетом сохранения при выписке у пациентов с сочетанным течением ИМ и ВП признаков сохраняющейся системной воспалительной реакции целесообразно их направление на реабилитацию, с последующим динамическим наблюдением у пульмонолога.

Список литературы

- 1) Александров, А. А. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов / А.А. Александров // Патология кровообращения и кардиохирургия.–2010.–№ 2.–С.4-11.
- 2) Авдеев, С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония/С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин//Рус. мед. журн., 2001. -№ 5. С. 177-181.
- 3) Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно- сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. –№ 1. –С. 5-13.
- 4) Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал.–2012.–№ 5 (97).–С. 6-11.
- 5) Борт Л.Б., Черник М.Б. Факторы, влияющие на течение внебольничной пневмонии // Тезисы докладов 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания. 10-14 ноября 2003 г. СПб., 2003. - С. 236.
- 6) Бережная Н.И., Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. // Цитокины и воспаление. — 2007., Т.6, №2., С. 26-36.
- 7) Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление, 2009, Т.8, №1С.10-17.

- 8) Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей /Синопальников А.И., Козлов Р.С.- М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007.- 352 с.
- 9) Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П. и соавт. Этиологическая структура внебольничной пневмонии.// Медицинский альманах. – 2009. - № 2 (7). – с. 18-121.
- 10) Внутренние болезни. В 10-ти книгах. Книга 5. Болезни сердечнососудистой системы. Пер. с англ./Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. М.: Медицина., 1995. - 448 с.
- 11) Васильева И.А., Жахов А.В., Трофимов А.В. // Цитокины и воспаление. 2003. № 2. С. 51–57.
- 12) Гаврилюк В.И. Эхокардиография в диагностике и профилактике сердечной недостаточности у больных острой пневмонией // Пульмонология.-Киев, 1987.- С. 57-59.
- 13) Дворецкий Л. И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия / Л. И. Дворецкий // Consilium medicum. 2006. — Т.8.- № 3.-С 25 -30.
- 14) Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2003. № 3. С. 20–35.
- 15) Досуточная летальность в стационаре при внебольничной пневмонии / А. Л. Верткин, А. В. Наумов, Е. И. Вовк и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. - Т.5.- №4. — С. 380 - 388.

- 16) Демографический ежегодник России: Статистический сборник. – М. : Росстат, 2010. –528 с.
- 17) Еранян С.Г. Особенности поражения миокарда у больных острыми пневмониями // Кровообращение.- 1988.- Т. 21, N 2.- С. 18-2
- 18) Ергина, Е. Б. Сердечно-сосудистые заболевания –самая частая причина смерти в России / Е. Б. Ергина // материалы трудов 1-ой международной телеконференции «Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии». Фундаментальные науки и практика. – 2010.–Т.1. –№ 1. –С. 5-66.
- 19) Кетлинский С.А., Симбирцев А.С, Цитокины, С.-Пб., 2008, 550 стр.
- 20) Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А. Г. Чучалина.–М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.–240 с.
- 21) Малая Л.Т., Василенко М.А., Микляев И.Ю. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1981.-487с.
- 22) Нагорнев, В. А. Патогенез атеросклероза / Нагорнев В. А. –СПб. : Медицина, 2006. –387 с.
- 23) Никитин, Ю. П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза / Ю. П. Никитин // Бюллетень СО РАМН. –2006. –№ 2 (120). –С. 6-14.

24) Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика пневмоний и выбор антибактериальной терапии / В.Е. Ноников // Клинич. фармакология и терапия. -2009.-№5.-С. 10-13.

25) Оганов, Р. Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Профилактическая медицина. –2009. –Т.12. –№ 6. С. 3-7.

26) Оганов, Р. Г. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России // Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы : сб. тр. к 80-летию акад. Е. И. Чазова. – М., 2009. –С. 174-183.

27) Оганов, Р. Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р. Г. Оганов., Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.–2002. –№ 3. С.4-8.

28) Особенности синдрома воспалительной интоксикации у больных внебольничной пневмонией пожилого возраста / А.Ф. Шепеленко и др. // Клинич. медицина. 2006. - № 10. - С. 40 - 44.

29) Окислительная модификация липидов и протеинов при осложнении коронарного атеросклероза / Ю. И.Рагино, Е. В. Садовский, А. С. Кривчун и др. // Атеросклероз и дислипидемии. –2012. –№2. С. 27-31.

30) Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е.В. Шрейдер, Р. М. Шахнович, Е. И. Казначеева и др. // Кардиол. вестн.– 2008. –№ 2. –С. 44-53.

- 31) Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Митькова. - М.: Видар-М, 2003. - 720 с.
- 32) Практический опыт лабораторной диагностики внебольничных пневмоний / Т.Л. Савинова и др. // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. - Т. 11, № 1. - С. 79 - 85.
- 33) Лазарева Н. Б. Роль циркулирующих цитокинов в оценке эффективности проводимой антибактериальной терапии у больных тяжёлой внебольничной пневмонией: автореф. дис. . канд. мед. наук / Н. Б. Лазарева М., 2004. - 16 с.
- 34) Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
- 35) Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. - 2-е изд. - М.: Видар-М, 2008. - 458 с.
- 36) Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 9–16.
- 37) Синопальников А.И. Применение ингаляционных бронхолитиков у больных хронической обструктивной болезнью лёгких с сочетанной сердечно – сосудистой патологией. / А.И. Синопальников // Consilium medicum. – 2007. - №12. – С. 35 – 41.

- 38) Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей.- М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007.- 352 с.
- 39) Синопальников А.И. Бактериальная пневмония // Глава в книге «Респираторная медицина: руководство» под ред. Академика РАМН А.Г. Чучалина.- М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.- Т.1.- С. 474-509.
- 40) Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.–440 с.
- 41) Сторожаков, Г. И. Руководство по кардиологии : учебное пособие в 3 томах / Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова. –М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. –672 с.
- 42) Сукманова, И. А. Функции эндотелия и уровень мозгового натрий-уритического пептида у мужчин с систолической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах. / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов // Цитокины и воспаление. –2009. –Т. 8, No 1. –С. 23-27.
- 43) Христолюбова Е.И. Анализ смертельных исходов внебольничных пневмоний // Пульмонология. — 2002. №3. - С. 68 - 70.
- 44) Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко О.Д. и др. Ишемическая болезнь сердца. Реафарм. М., 2005.
- 45) Черных Е.Р. // Мед. иммунология. 2001. № 3. С. 415–429.

- 46) Чучалин, А. Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких (часть 1) / А. Г. Чучалин // Рус. мед. журн.—2005. —Т. 3, No 21. —С. 1374-1382 .
- 47) Шепеленко А.Ф. Внебольничная пневмония, сочетанная с кардиальной патологией: особенности клиники, диагностики и лечения / А.Ф. Шепеленко // Пульмонология. 2010. - № 1. - с. 87 - 92.
- 48) Almirall J. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: population-based study / J. Almirall, I. Bolibar, J. Vidal et al. // Eur. Respir. J.2000. Vol. 15.-P. 757-763.
- 49) American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia // J. Respir. Crit. Care Med. 2001.-Vol. 163.-P. 1730- 1754
- 50) Barlett J.G. Community-acquired pneumonia / J.G. Barlett., L.M Mun-dy.' // N. Engl. J. Med. — 1995. —Vol. 333. —P. 1618-1624.
- 51) Bartlett J.G. Guidelines from the Infections Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell //Clin. Infect. Dis. 2000. - Vol. 31.-P. 347-382.
- 52) Caruso, Raffaele; Trunfio, Salvatore; Milazzo, Filippo; et al. Early Expression of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Left Ventricular Assist Device Recipients With Multiple Organ Failure Syndrome // ASAIO Journal., 2010, Vol. 56 (4), P.313-318.

- 53) Early mortality in patients with community-acquired pneumoniae: causes and risk factors / C. Garcia-Vidal et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. - Vol. 32. - P.733-739.
- 54) Ebbert, J. O. Free Fatty Acids, and Dyslipidemia Nutrients / J. O. Ebbert, M. D. Jensen // *Fat Depots.*—2013. —Vol. 5 (2)—P. 498-508.
- 55) Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults / E. Robenshtok et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008. - CD004418.
- 56) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpu et al. // *Lancet.* —2004.—Vol. 364.—P. 937-952.
- 57) Eren, E. High Density Lipoprotein and its Dysfunction. / E. Eren, N. Yilmaz, O. Aydin // *The Open Biochemistry Journal.*—2012. —Vol. 6 —P. 78-93.
- 58) EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. / K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer, et al. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*—2010. —Vol. 17(5). —P. 530-540.
- 59) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al. / *Eur Heart J.* —2007.—Vol. 28. — P.2375-2414.

60) Gleason P. P. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia / P.P.Gleason, T.P.Meehan, J.M.Fine //Arch. Intern. Med.-1999.-Vol. 159.-P. 2562-2572.

61) Gleason P. P. The emerging role of atypical pathogens in communityacquired pneumonia/ P.P.Gleason //Pharmacotherapy.- 2002.-Vol. 22.- 2S-1 IS.

62) Groux H., Bigter M., de Vries J.E., Roncarolo M.G. Interleukin-10 induces a longterm antigen-specific anergic state in human CD4 T cells // J. Exp. Med., 1996, Vol. 184, P. 19-29.

63) Halm E.A., Teirstein A.S. Management of Community-Acquired Pneumonia. //N. Engl. J. Med. 2002. - Vol. 347. - P. 2039-2045.

64) Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial / P. Kardas // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007. - Vol. 59, № 3.-P.531-536.

65) Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the IC // Chest. 2005. - Vol. 127. P. 1260-1270.

66) Strieter R.M., Belperio J.A., Keane M.P. Cytokines in Amate Host Defense in the Lung //, J. Clin. Invest, -2002.- Vol. 109, № 5.-P.699-705.