

На правах рукописи

ДАНЬКО
Андрей Андреевич

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

14.01.04 – внутренние болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва-2015

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Белков Сергей Александрович**

Официальные оппоненты:

Дулин Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский учебный научно-клинический центр имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, заведующий кафедрой амбулаторно-поликлинической помощи Института усовершенствования врачей

Гаджиева Лариса Рустановна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последиplomного образования, доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики

Ведущая организация: федеральное государственное казенное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 17 » апреля 2015 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Матвеев

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВП – внебольничная пневмония
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ЛСН – легочно-сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ЭхоКГ – эхокардиография
IL - интерлейкин
Ig – иммуноглобулин
TNF - фактор некроза опухоли
IFN – интерферон

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения, одну треть всех причин смертности взрослого населения (15 миллионов смертей в год во всем мире) составляют сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом. Прогрессирующий рост числа больных инфарктом миокарда, широкое его 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 [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2006; Беленков Ю.Н., Оганов Р.Н., 2007]. У многих больных зрелого и пожилого возраста ИБС и в частности инфаркт миокарда может протекать на фоне других соматических заболеваний, в том числе и патологии системы дыхания.

Внебольничная пневмония при этом по-прежнему остается одной из ведущих патологий в группе болезней органов дыхания. Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией в большинстве стран составляет 10-12%, варьируя в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и социально-экономических условий обследуемых популяций [Московчук А.Ф., Болотникова В.А., 2009; Чучалин А.Г., 2010]. В

России общее число больных внебольничной пневмонией ежегодно превышает 1,5 млн. человек [Антонов Н.С., 2006; Синопальников А.И., 2009; Чучалин А.Г., 2010].

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 [Thomas M, 1997; Trila A., 1999; Синопальников А.И., 2001; Чучалин А.Г., 2013].

В основе взаимного отягощения ИБС и пневмонии лежит общность ряда факторов риска и звеньев патогенеза, включая курение, гемодинамические, нейрогормональные и иммуновоспалительные сдвиги [Шмелев Е.И., 2007; Чучалин А.Г., 2010].

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 у больных с сочетанным течением инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии. Не определены подходы к своевременной диагностике легочного воспаления у больных инфарктом миокарда.

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 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 инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии.

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 ИМ, 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 своевременный выбор необходимой тактики лечения.

Определены алгоритмы обследования больных с острым ИМ, 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-6, TNF- α , IFN- γ , IL-17, IgA, IgG, IgM) для определения степени тяжести и прогноза сочетанного течения ИМ и ВП.

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 и противовоспалительных 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную практику ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» МО РФ, используются в преподавании на кафедре военно-полевой (военно-морской) терапии института усовершенствования врачей ФГБУ «МУНКЦ имени П.В.Мандрыка» МО РФ, в практической деятельности ГБУЗ «ГКБ № 23 им. Медсантруд» ДЗ г. Москвы.

Апробация работы

Основные материалы работы доложены и обсуждены на IX Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 2011), итоговой научно-практической конференции Государственного института усовершенствования врачей МО РФ (Москва, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности и

здоровьесбережение на современном этапе: перспективы развития» (Самара, 2012), на научно-практической конференции ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» (Москва, 2012). Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 126 источников, из них 47 отечественных и 79 зарубежных авторов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2009 г. по 2013 г. в условиях блока кардиореанимации и отделения неотложной кардиологии и состояло из трех основных этапов.

На первом этапе с целью изучения частоты встречаемости сочетанной патологии проанализированы 1718 историй болезни пациентов, перенесших инфаркт миокарда и 88 протоколов патологоанатомических исследований умерших от ИМ.

На втором этапе наблюдали 120 больных с сочетанной патологией ИМ+ВП (изучение структуры и исходов, анализ клинической симптоматики, результатов рентгенологического обследования).

На третьем этапе осуществляли углубленное сравнительное исследование в двух группах больных. 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 были разделены на 2 группы: в 1-ю (основную) вошли 27 больных ИМ в сочетании с ВП, 2-я группа являлась группой сравнения и состояла из 30 пациентов только с ИМ. В сравниваемых группах проведен анализ клинической симптоматики,

данных клинических и биохимических анализов, ЭхоКГ, результатов рентгенологического обследования и результатов 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).

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

В 1-й (основной) группе у 12 (44,4%) больных диагностирован ИМ с зубцом Q, у 15 (55,6%) больных ИМ без зубца Q. Подъем сегмента ST был отмечен в 55,6% случаев. По глубине поражения у 4 (33,3%) больных с Q-ИМ имел место трансмуральный, у 8 (66,7%) крупноочаговый ИМ. По локализации поражения передне-перегородочный ИМ отмечен 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 41,7% - 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 правого легкого. Двусторонняя пневмония чаще наблюдалась у больных с ИМ с зубцом Q.

Во 2-й группе (группа сравнения) у 13 (43,4%) пациентов диагностирован ИМ с зубцом Q, у 17 (56,6%) больных ИМ - без зубца Q. Подъем сегмента ST был отмечен в 53,3% наблюдений. 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 отмечен у 15 (50%), переднебоковой у 3 (10%), заднебоковой у 7 (23,3%), заднедиафрагмальный у 5 (16,7%) пациентов. У ряда больных в обеих группах (до 30%) течение заболевания осложнялось развитием сердечной недостаточности.

В план обследования пациентов в сравниваемых группах включали

определение маркеров миокардиального некроза: сердечного тропонина-Т, плазменного уровня МВ - КФК (в 1-е 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) при поступлении и на 28-е сутки. Исследуемые цитокины и иммуноглобулины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов тест-систем А-8754 и А-8662 ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск).

Двухмерную трансторакальную ЭхоКГ выполняли в состоянии покоя, в положении лёжа на аппарате фирмы "Vivid 7 Dimension Pro" (General Electric, США) с использованием М- и В-режимов. При использовании парастернального и верхушечного доступов исследовали размеры и объемы полостей сердца согласно рекомендациям Европейской и Американской эхокардиографических ассоциаций.

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica». Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Средние величины представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе работы на основании анализа 1718 историй болезней были получены данные о частоте встречаемости сочетанного течения ИМ и ВП среди пациентов, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения.

Частота встречаемости сочетанного течения ИМ и ВП среди больных, поступивших на лечение в отделение кардиореанимации в разные годы наблюдения, колебалась от 5,6% в 2012 году до 8,2% в 2009 году. В среднем, изучаемый показатель за 4 года (с 2009 по 2012 гг.) составил 7,0%.

Длительность лечения больных с сочетанным течением ИМ и ВП была, в среднем, на 32% больше, чем сроки нахождения в стационаре больных инфарктом миокарда. Летальные исходы у больных с сочетанной патологией имели место в 2 раза чаще, чем у пациентов ИМ без ВП (16,7% и 8,0% соответственно).

При анализе 88 протоколов патологоанатомических исследований больных ИМ, умерших в первые 48 часов после госпитализации, в 22,7% случаев при вскрытии выявлялись признаки легочного воспаления. Частота расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов по внебольничной пневмонии (гиподиагностика) при этом была весьма существенной и достигала до 40% 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). 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. Летальность среди больных с сочетанной патологией составила 16,7% и более чем в 2 раза превышала летальность в группе сравнения.

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

Первоначально исследовали особенности развития ИМ на фоне ВП. Так, в основной группе те или иные нарушения сердечного ритма и проводимости были зафиксированы практически у всех больных (в группе сравнения – в 46,6% наблюдений). Необходимо отметить, что в основной группе гораздо чаще (в 8,0%) возникали тяжелые жизнеугрожающие виды

аритмий, требовавшие проведения неотложных мероприятий (рис. 1).

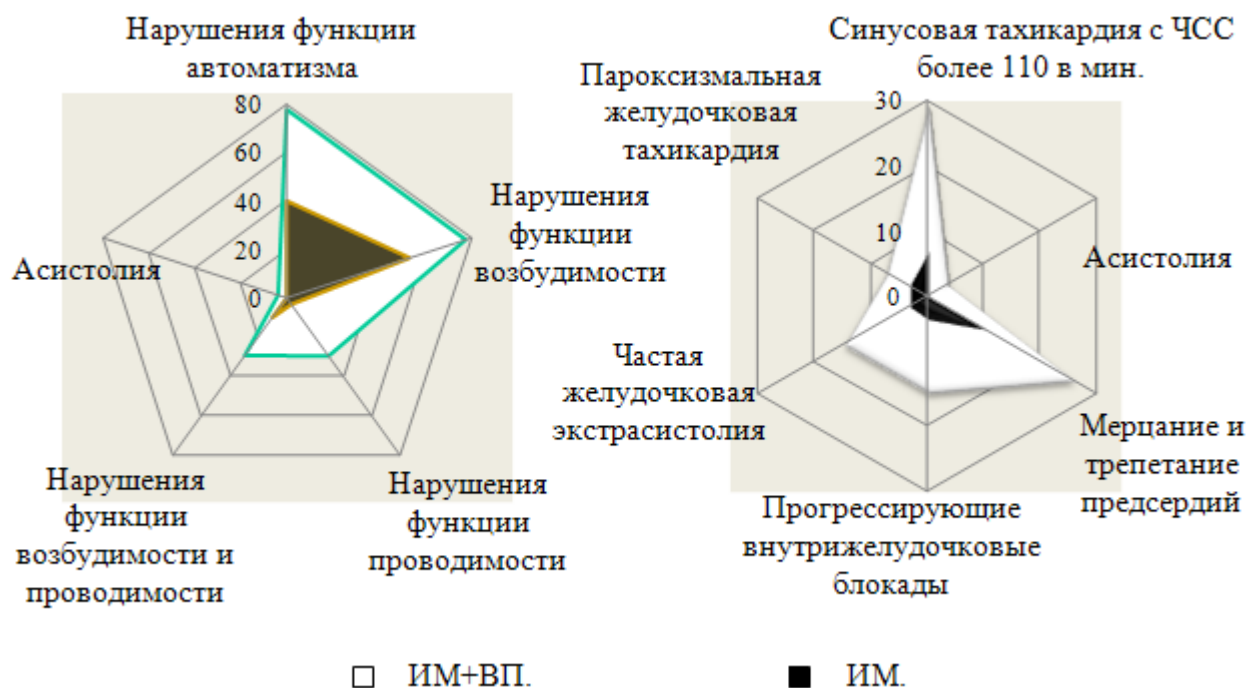


Рис.1. Прогностически серьезные и опасные для жизни нарушения ритма и проводимости в сравниваемых группах больных.

Ранняя постинфарктная стенокардия развивалась у пациентов основной группы в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения. Практически у каждого третьего больного (30%) 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 группе сравнения указанные осложнения развивались практически в 2 раза реже (рис. 2). Таким образом, течение инфаркта миокарда на фоне внебольничной пневмонии отличалось развитием большего числа разнообразных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Значительные нарушения локальной сократимости ЛЖ в виде зон гипо- и акинезии у больных 1-группы сопровождались нарушениями его глобальной сократимости со снижением ФВ, в данной группе в 4,5 раза преобладало количество акинетических сегментов (14,8% случаев против 3,3% во 2-группе). Сниженная ФВ, выраженная дилатация левого желудочка, коррелирующая с нарушением локальной сократимости большинства

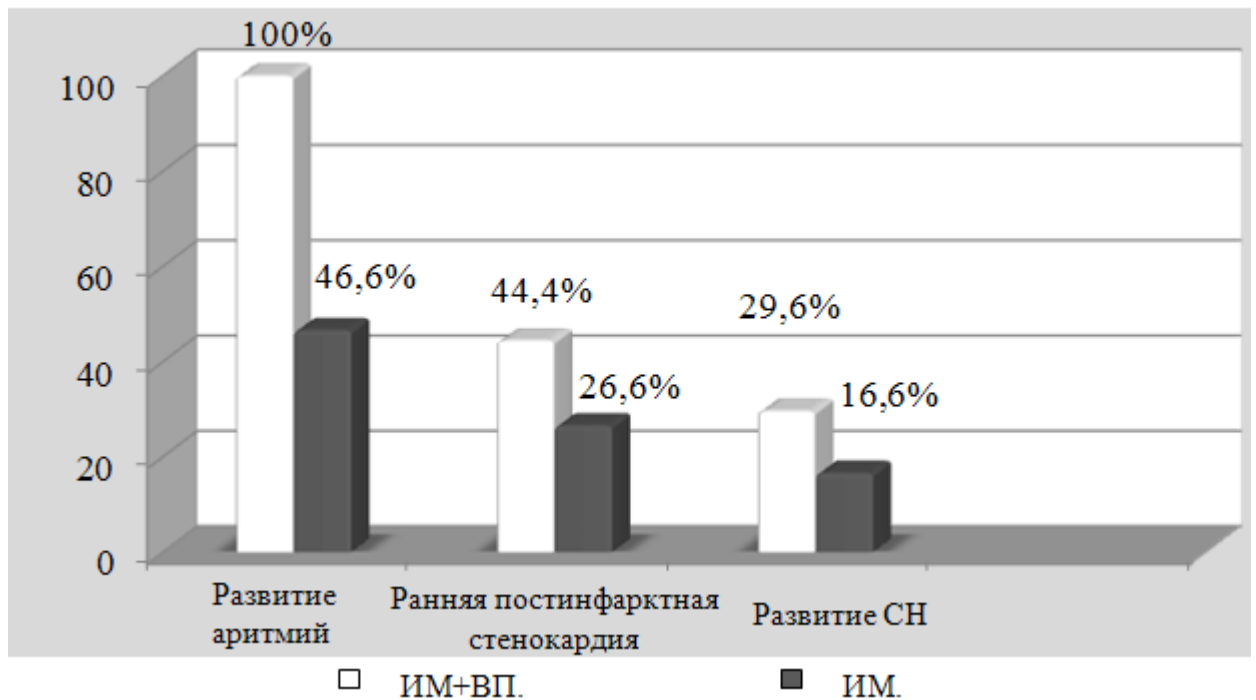


Рис. 2. Частота развития осложнений в сравниваемых группах.

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 легочной артерии - 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 миокард, вызывая нарушения его функций.

Помимо изучения особенностей развития ИМ у больных с сочетанной патологией, существенный интерес представляло исследование особенностей течения ВП у данной категории пациентов. С этой целью были обследованы 120 больных с сочетанным течением ИМ и ВП. Одним из наиболее часто встречаемых симптомов легочного воспаления у обследованных больных был кашель – в 52,5% наблюдений. Чаще всего (в 28,3%) пациенты отмечали

его возникновение за несколько дней до госпитализации. В ряде наблюдений (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-гноющей мокроты. Гипертермия имела место у 87,4% обследованных больных, причем температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ зарегистрирована всего у 23,3% пациентов, а субфебрилитет - у 64,1%. У большинства больных повышение температуры тела также имело место за 3-4 суток до госпитализации и сохранялось до начала проведения антибактериальной терапии. Гораздо реже у больных отмечались боли в грудной клетке при дыхании, что, вероятно, объяснялось вовлечением в воспалительный процесс плевры – 15,0%. 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. По данным ряда авторов, у пациентов без сердечно-сосудистой патологии ВП развивается с большей остротой, как правило, с фебрильной лихорадкой (39%), мучительным кашлем с отделением мокроты (64%), признаками выраженной интоксикации (48,2%), в то время как выраженная одышка отмечалась существенно реже - лишь в 36% (Чучалин А.Г., 2010; Бедило Н.В., 2014).

Таким образом, в целом, можно констатировать малосимптомное, стертое начало ВП 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 рентгенологического обследования органов грудной клетки у пациентов с сочетанным течением ВП и ИМ (рис. 3).

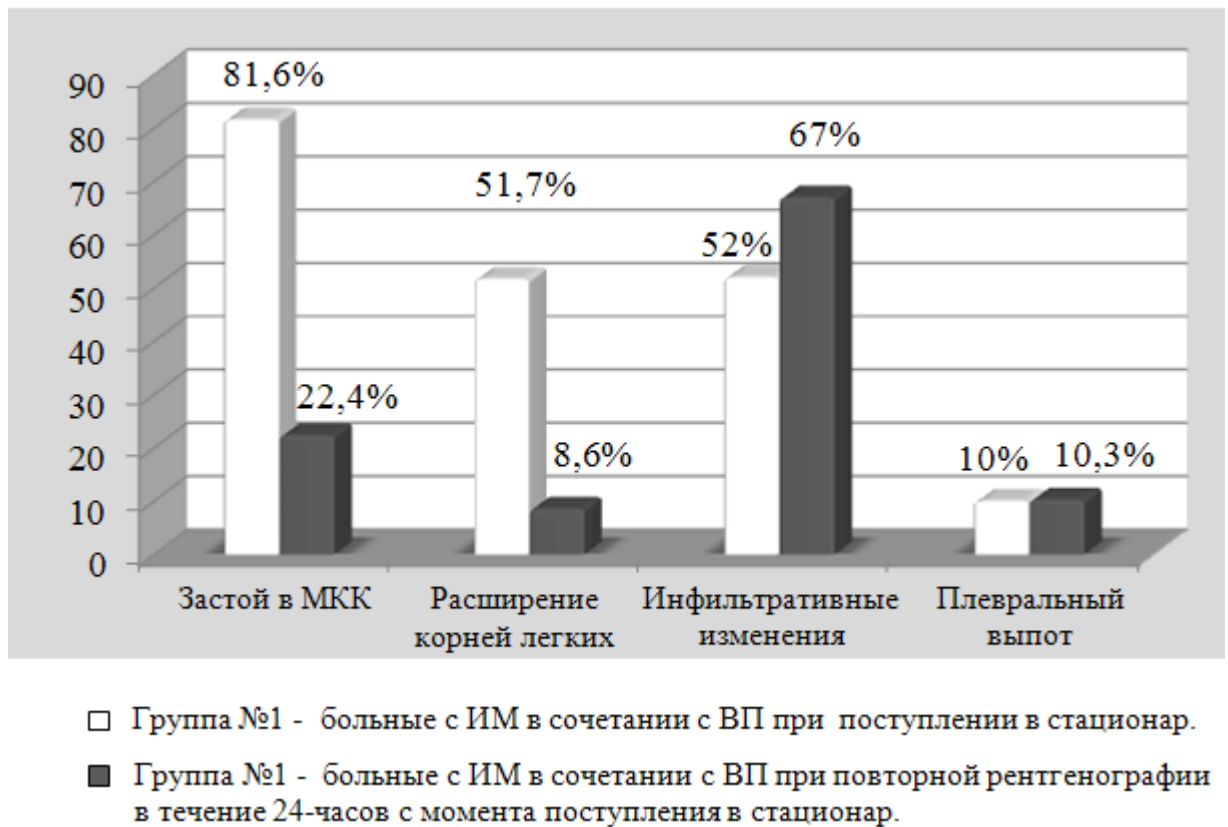


Рис. 3. Результаты рентгенологического обследования ОГК у больных с ИМ+ВП (n=120).

Причем в 27,5% имела место односторонняя инфильтрация, в 24,2% - двусторонняя. Жидкость в плевральных синусах была отмечена у 10% пациентов и определялась, в основном, наличием недостаточности кровообращения.

При повторном (в течение 24 часов после поступления) рентгенологическом обследовании 58 пациентов, у большинства из них признаки застоя в малом круге кровообращения нивелировались, а инфильтрацию выявляли уже существенно чаще (67,1%). Представленные данные свидетельствуют о том, что при повторном обследовании пневмония рентгенологически верифицирована гораздо чаще. Причиной указанного может быть тот факт, что на фоне активно проводимой пациентам дегидратационной терапии устранялись застойные изменения в легких, затруднявшие выявление пневмонической инфильтрации.

Таким образом, анализ результатов рентгенологического обследования свидетельствует о том, что у больных ИМ рентгенологические признаки

застоя в малом круге кровообращения, имеющие место в ряде случаев, не всегда позволяют выявить воспалительную легочную инфильтрацию. Повторное контрольное рентгенологическое обследование органов грудной клетки после проведения пациентам 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 рентгенологические изменения в легочной ткани. Развитие пневмофиброза имело место в 25% наблюдений.

Основным возбудителем ВП (по результатам посевов мокроты) у больных с сочетанием ИМ и ВП был *Strep. pneumoniae* – 41,6% положительных высевок. С одинаковой частотой (по 17%) высеивались *Strep. spp.* и *Klebsiella spp.* В единичных случаях определялись *St. Aureus*, *Enterobacter*, *Mycoplasma pneumoniae*.

При анализе сроков назначения антибиотиков пациентам с сочетанием ИМ и ВП было выявлено, что в целом ряде наблюдений (до 17%) имело место их отсроченное применение, что, безусловно, способствовало снижению эффективности лечения (рис. 4).

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

Нами была изучена роль иммунной активации (цитокины и иммуноглобулины) в формировании и регуляции защитных реакций организма у больных ИМ при развитии ВП.

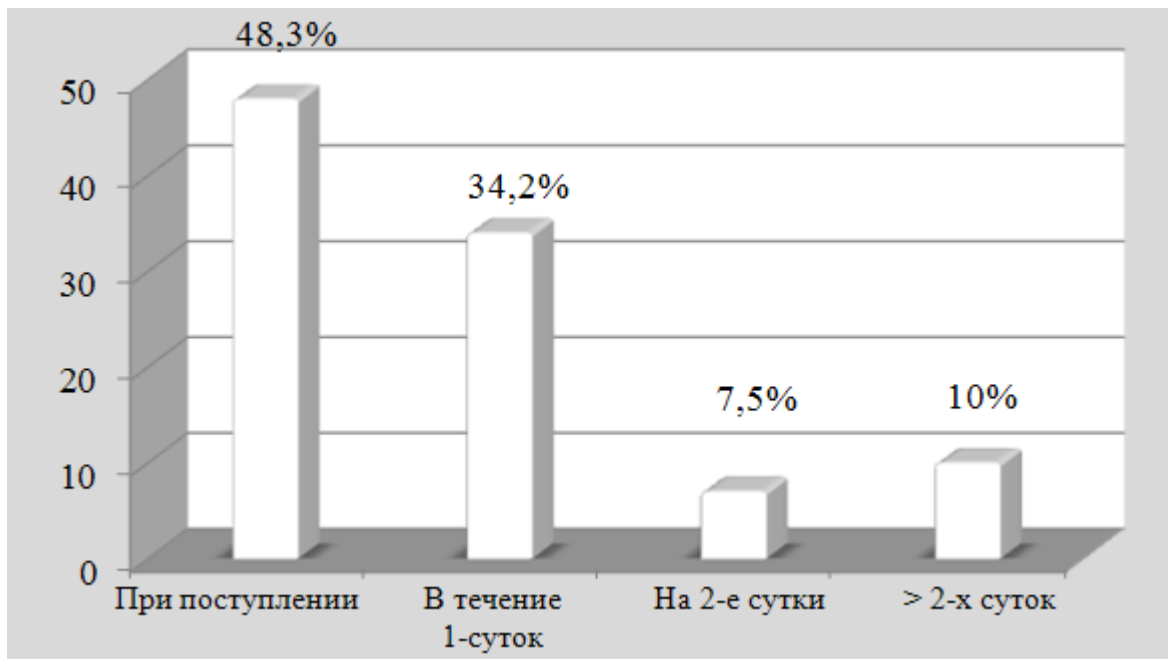


Рис. 4. Сроки назначения антибактериальных препаратов у обследованных пациентов (ИМ и ВП).

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 классов A, G, M и NTproBNP (Табл.1).

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-й группы, однако его уровень оставался в 2 раза более высоким по сравнению с таковым во 2-й группе. Аналогичные закономерности были выявлены и по IL-6. Под влиянием лечения на 28-сутки наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-6 у больных обеих групп, однако у пациентов 1-й группы он оставался в 2,5 раза выше, чем у больных 2-й группы.

Показатели про- и противовоспалительных интерлейкинов, иммуноглобулинов и натрийуретического пептида в сравниваемых группах больных.

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 статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении:

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

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

***- внутри группы.

Анализируя полученные данные, можно полагать, что у больных 1-й группы (ИМ+ВП), сопровождающейся синдромом системного воспалительного ответа, по сравнению с пациентами 2-й 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 данные позволяют предполагать, что

причинами повышенной концентрации содержания провоспалительных цитокинов у больных ИМ в сочетании с ВП является воспалительный синдром и системная гипоксия ($PaO_2 - 78,3 \pm 4,2$ мм рт. ст.; группа сравнения $PaO_2 - 87,4 \pm 3,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). У больных 2-й 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. Данные исследования выявили у больных 1 группы высокую концентрацию цитокина ИЛ-6 и достоверную степень его 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. Высокие уровни провоспалительных интерлейкинов TNF- α ($p < 0,05$), IFN- γ ($p < 0,05$), иммуноглобулинов А и М ($p < 0,001$) у больных 1-й группы дают основание предположить, что этиологический инфекционный фактор при ВП у больных ИМ может быть дополнительным механизмом активации провоспалительных цитокинов.

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.

На основании полученных результатов и данных литературы предлагаем возможный механизм развития ИМ при ВП (рис. 5).

Таким образом, сочетанное течение ИМ и ВП достаточно часто имеет место у больных, поступающих на лечение в кардиореанимационное отделение. ВП у пациентов с ИБС в ряде случаев может рассматриваться как пусковой момент развития у них ИМ. При развитии ИМ на фоне ВП гораздо чаще возникают такие серьезные осложнения как нарушения сердечного ритма, ранняя постинфарктная стенокардия, нарастание сердечной

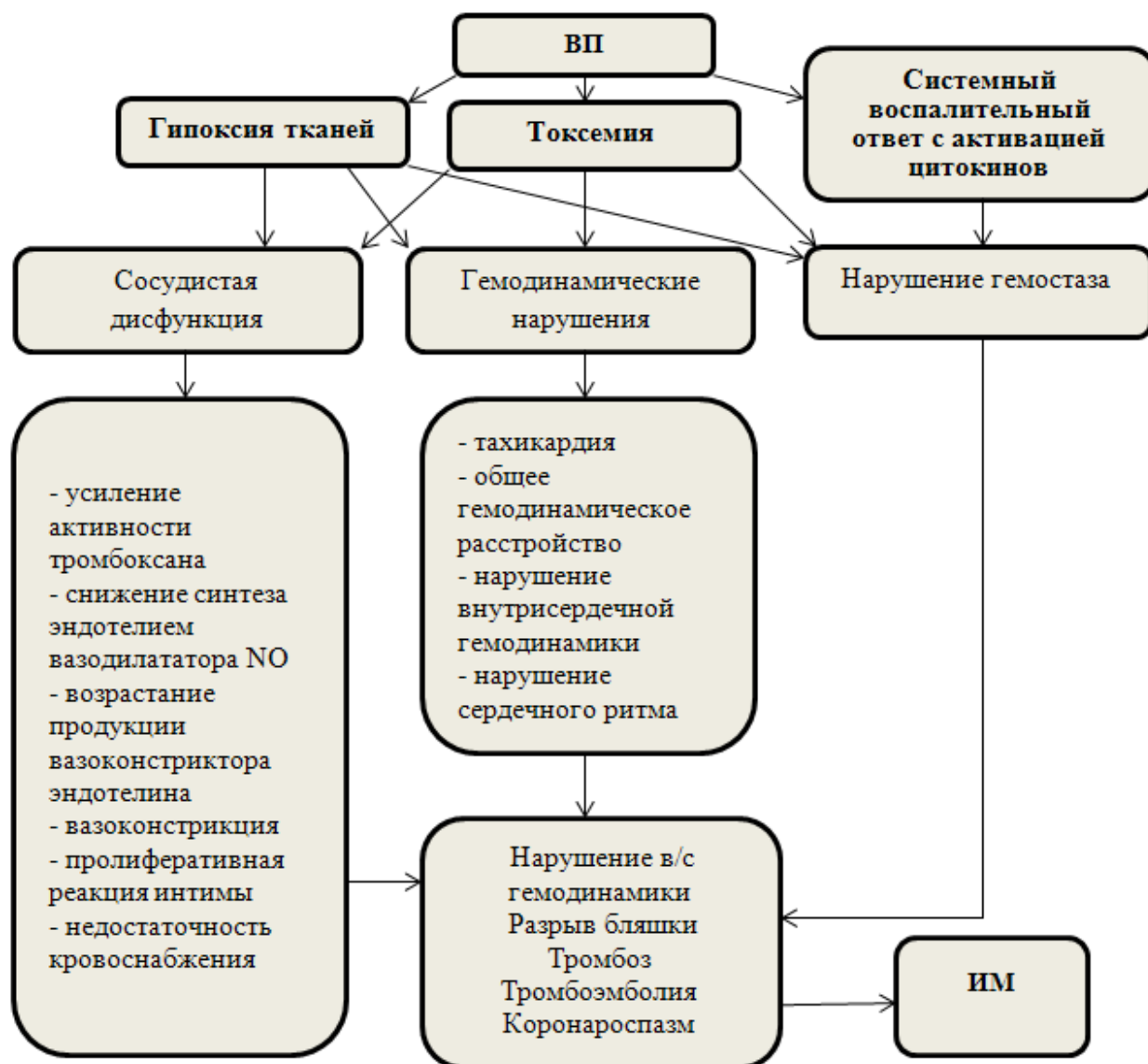


Рис. 5. Возможный механизм развития ИМ при ВП.

недостаточности; многократно увеличивается летальность. ВП при этом характеризуется относительно малосимптомным и затяжным течением, с длительным сохранением остаточных изменений и пневмофиброзом легких. Сочетанное течение ИМ и ВП сопровождалось ранними и стойкими изменениями цитокинового профиля крови.

Всё указанное позволяет предположить наличие синдрома взаимного отягощения, изучаемых патологий, при их сочетанном течении (рис.6), который определяется суммированием и взаимным потенцированием



Рис. 6. Синдром взаимного отягощения при сочетанном течении внебольничной пневмонии и инфаркта миокарда.

патофизиологических эффектов, во многом общих для указанных патологий. Итогом развития синдрома взаимного отягощения при сочетанном течении ИМ и ВП является гораздо более неблагоприятный прогноз, большая частота развития разнообразных осложнений и длительные сроки лечения.

Предлагаемый алгоритм пошаговой диагностики ВП при ее сочетании с ИМ (рис.7), основанный на повторном рентгенологическом обследовании пациентов после проведения им дегидратационной терапии (устранение застоя в малом круге кровообращения) и определении содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов позволяет своевременно выявить легочное воспаление и назначить адекватную терапию.

Этапы (сроки) обследования	Мероприятия
При поступлении	-Рентгенография органов грудной клетки -Пульсоксиметрия -Давление в легочной артерии -Повторная термометрия
На следующий день (при подозрении на ВП) и снятии застойных явлений в малом круге кровообращения	-Повторить рентгенографию органов грудной клетки (при необходимости в 2-3 проекциях), КТ -Анализ предыдущих рентгенограмм рентгенологом, если они были выполнены во внерабочее время (ночью) -Функция внешнего дыхания -Определение уровня цитокинов, Ig -Посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (при наличии мокроты)
При верификации ВП	-Анализ на атипичные возбудители ВП (микоплазма, хламидии, легионеллы и др.) -Посев крови на микрофлору и чувствительность к антибиотикам
Через 3-5 дней	-Анализ результатов бактериологических исследований с коррекцией лечения -Повторная рентгенография органов грудной клетки при необходимости.

Рис. 7. Пошаговый алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у больных с инфарктом миокарда

ВЫВОДЫ:

1. У ряда больных с ИМ, поступивших на лечение в кардиореанимационное отделение, имела место ВП (до 7,0% по клиническим данным и до 22,7% - по секционным), что свидетельствует о том, что у некоторых пациентов легочное воспаление не диагностируется при жизни. Длительность стационарного лечения пациентов с ИМ на фоне ВП составляла, в среднем, 28 дней и на 31,6% превышала длительность лечения больных с ИМ без ВП. Летальность среди больных с сочетанным течением ИМ и ВП составила 16,7% и более чем в 2-раза превышала летальность в группе сравнения.

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 (15,0% и 3,3%), миокардита (7,4% и 0%), ХСН (29,6% и 16,6%), ранней постинфарктной стенокардии (44,4% и 26,6%).

У пациентов с сочетанной патологией имели место более выраженные нарушения глобальной сократимости миокарда за счет более частой встречаемости у данной категории пациентов зон акинеза миокарда -14,8% наблюдений (группа сравнения - 3,3%). Всё это, в совокупности с дыхательной недостаточностью, приводило к более выраженной гипоксемии PaO_2 —78,3±4,2 мм рт. ст. (группа сравнения PaO_2 – 87,4±3,2 мм рт. ст.; $p<0,05$).

3. Развитие легочного воспаления у пациентов с сочетанным течением ИМ и ВП в большинстве случаев характеризуется относительно малосимптомным, стертым началом, как правило, на фоне имеющейся недостаточности кровообращения, длительным сохранением аускультативных феноменов (13,7±2,0 сут.) и интоксикации (4,2±0,8 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 - 10,5±1,5 pg/ml, группа сравнения - 5,1±0,7 pg/ml, $p<0,05$;

IL-6 - 71,0±10,1 pg/ml, группа сравнения - 16,5±2,3 pg/ml, $p<0,05$;

IL-17 - 21,5±3,1 pg/ml, группа сравнения - 7,1±1,1 pg/ml, $p<0,05$;

TNF α - 32,1±9,3 pg/ml, группа сравнения - 11,4±4,9 pg/ml, $p<0,05$;

IFN γ - 34,4±3,8 pg/ml, группа сравнения - 10,9±1,4 pg/ml, $p<0,05$).

Сохраняющийся высокий уровень ряда указанных цитокинов и иммуноглобулинов при выписке пациентов свидетельствует о сохранении у больных с сочетанной патологией системной воспалительной реакции. При этом отмечено выраженное снижение уровня лишь одного IL-6 с 70,9 pg/ml

до 22,1 pg/ml ($p < 0,05$). Кроме того, выявлена достоверная степень обратной 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, основу которого составляют проведение 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 позволяет своевременно выявить у пациентов легочное воспаление и назначить адекватное лечение.

Практические рекомендации:

1. При поступлении на стационарное лечение пациентов с ИМ, 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-6, IL-17, TNF α , IFN γ) и иммуноглобулинов (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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Данько А.А. Цитокиновый профиль при сочетанном течении острого инфаркта миокарда с внебольничной пневмонией / А.А. Данько, С.А. Белков, А.А. Матвеев // Военно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 333, № 11. - С.59-61.
2. Данько А.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики, нарушений ритма и проводимости у больных инфарктом миокарда в сочетании с внебольничной пневмонией /А.А. Данько, С.А. Белков, А.Ю. Лысов // Военно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 334, № 2. - С.53-56.
3. Данько А.А. Особенности течения внебольничной пневмонии у больных инфарктом миокарда /А.А. Данько, В.И. Хрупкин, С.А. Белков, Ю.В. Овчинников // Военно-медицинский журнал. - 2014. - Т. 335, № 10. - С. 62-63.

Б. В других изданиях:

4. Данько А.А. Госпитальные пневмонии у больных, перенесших оперативные вмешательства: особенности бактериологической диагностики и клинического течения /С.А. Белков, А.В. Дубровский, А.А. Данько, Т.А. Власенко, И.Я. Токарева, В.П. Миронова, Р.Б. Багдасаров / Материалы IX научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений». – М., 2011. - С. 22-23.
5. Данько А.А. Особенности сочетанного течения острого инфаркта миокарда и внебольничной пневмонии /Н.Г.Репетий, С.А. Белков, А.А. Данько, М.В. Палченкова /Материалы ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности и здоровьесбережение на современном этапе: перспективы развития».- Самара, 2012. - С. 49-50.