

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Прохоров А.В.¹, Прохорова Н.Д.², Халимов Ю.Ш.¹, Гаврилин С.В.¹, Мешаков Д.П.¹,
Чепель А.И.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: alex.prohorov2025@yandex.ru;

²Филиал № 4 ФБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, Краснознаменск, e-mail: yfnecz510@yandex.ru

Цель: провести анализ изменений показателей различных биомаркеров при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. **Материалы и методы:** в исследование включены пациенты с тяжелой сочетанной травмой, проходившие лечение в клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2016-2017 гг. Учитывались следующие параметры: уровень глюкозы сыворотки крови, уровень сывороточного натрия, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), ширина распределения эритроцитов (RDW). Оценка указанных показателей проводилась в начале заболевания, на 1-е сутки госпитализации (1 этап), на 3-и сутки с момента получения травмы (2 этап), на 7-е сутки (3 этап) и на 12-е сутки (4 этап) с момента получения травмы. Полученные результаты были обработаны методами математической статистики с использованием пакета Statistica 10.0 компании Statsoft. **Результаты исследования:** проведен анализ изменений данных показателей в различные сроки после политравмы в группах пострадавших с развитием нозокомиальной пневмонии и без нее. Установлены клинически и статистически значимые различия в показателях гликемии в первые сутки после травмы у данных пациентов. Показано клинически и статистически значимое снижение уровня сывороточного натрия при нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. Выявлено значимое повышение уровня НЛИ в группе пострадавших при развитии пневмонии. Показано значимое повышение RDW с третьих суток после травмы в группе пострадавших с пневмонией. Обоснована возможность использования данных биомаркеров в комплексной диагностике нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме.

Ключевые слова: политравма, нозокомиальная пневмония, биомаркеры.

THE ROLE OF BIOMARKERS IN NOSOCOMIAL PNEUMONIA DIAGNOSTICS IN POLYTRAUMATIZED PATIENTS

Prokhorov A.V.¹, Prokhorova N.D.², Khalimov Y.S.¹, Gavrilin S.V.¹, Meshakov D.P.¹,
Chepel A.I.¹

¹Military medical academy of S.M.Kyrov, Saint Petersburg, e-mail: alex.prohorov2025@yandex.ru;

²Filial №4 of the 3rd Central military clinical hospital of A.A.Vyshnevsky, Krasnoznamensk, e-mail: yfnecz510@yandex.ru

The aim: analysis of different biomarkers changes in polytrauma patients with nosocomial pneumonia. **Materials and methods:** patients with severe combined trauma being treated at war surgery department of Military medical academy of S.M. Kyrov were included in this investigation. Glucose serum level, sodium serum level, neutrophil-lymphocyte index (NLI), red cells distribution width (RDW) were assessed in different durations after polytrauma in injured patients with nosocomial pneumonia and without it. These parameters were assessed at 1 (stage 1), 3 (stage 2), 7 (stage 3) and 12 (stage 4) days after polytrauma. **Results:** clinically and statistically significant distinctions of glucose serum level in the first day after polytrauma were established. Clinically and statistically significant decrease of sodium serum level was established in injured patients with nosocomial pneumonia. In such patients NLI was significantly increased. RDW in nosocomial pneumonia was significantly increased from the third day after polytrauma. The reasonableness of these biomarkers assessment for integrated diagnostics of nosocomial pneumonia in polytrauma patients has been established.

Keywords: polytrauma, nosocomial pneumonia, biomarkers.

Основными патофизиологическими механизмами развития нозокомиальной пневмонии при политравме являются нарушения микроциркуляции, вызванные как прямым повреждающим действием травмирующего фактора, так и компенсаторной реакцией

организма на кровопотерю и травматическим шоком, а также развитие системной воспалительной реакции с участием сложных и многокомпонентных звеньев иммунного ответа [1-3]. В настоящее время бесспорна высокая диагностическая ценность таких показателей, как уровни лейкоцитоза, С-реактивного белка, фибриногена, прокальцитонина, отражающих патофизиологические процессы реакции организма на травму [3; 4]. Однако, учитывая многофакторность патогенеза осложнений раннего посттравматического периода, продолжается поиск информативных биомаркеров в комплексной диагностике посттравматической пневмонии. Показатели гликемии, сывороточного натрия, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ), ширины распределения эритроцитов (red cells distribution width, RDW) изучались ранее как маркеры тяжести течения внебольничной пневмонии.

Цель работы: выявить особенности показателей гликемии, сывороточного натрия, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ), ширины распределения эритроцитов (red cells distribution width, RDW) в крови у пострадавших при политравме с развитием нозокомиальной пневмонии.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное проспективное исследование, в которое вошли пострадавшие с политравмой (n=122, 94 мужчины и 28 женщин), находившиеся на лечении в клинике Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2016 – 2017 гг. Все пострадавшие были разделены на 2 группы: основная группа – пострадавшие с политравмой, течение посттравматического периода у которых осложнилось развитием пневмонии (n=62); группа сравнения – пострадавшие с политравмой, течение посттравматического периода у которых не осложнилось развитием пневмонии (n=60). Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев (12 мужчин и 3 женщины). Группы рандомизированы по полу, возрасту и тяжести повреждений. Медиана среднего возраста основной группы составила 32 (24-34) года, группы сравнения 28 (22-34) лет, группы контроля 26 (24-34) лет, различия не были статистически значимыми (p=0,18). Медиана тяжести травмы по шкале ВПХ-П [5] составила 11,27 (5,1–15,2) балла в основной группе и 9,47 (4,8–16,0) балла в группе сравнения, различия не были статистически значимы (p=0,61). Критерии включения: возраст старше 18 лет и наличие политравмы при госпитализации в стационар в сроки менее суток от ее возникновения. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет, беременность, сопутствующие онкологические заболевания, тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, ВИЧ-инфекция, пострадавшие, умершие в течение 5 суток с момента травмы, пострадавшие с комбинированной травмой, с повреждениями полых органов, с массивными размозжениями мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки. Политравма определялась

как тяжелая сочетанная травма с признаками тяжелого нарушения витальных функций, требующих мероприятий интенсивной терапии (инвазивная вентиляция легких, инотропная поддержка). Сочетанная травма считалась тяжелой при сумме баллов по шкале ВПХ-П более 1 [5]. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех его участников. Работа одобрена локальным этическим комитетом академии.

В рамках исследования оценивались отдельные показатели общеклинического анализа крови (RDW, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), биохимического анализа крови (гликемия, сывороточный натрий). Оценка указанных показателей проводилась в начале заболевания, на 1-е сутки госпитализации (1 этап), на 3-и сутки с момента получения травмы (2 этап), на 7-е сутки (3 этап) и на 12-е сутки (4 этап) с момента получения травмы. Полученные результаты были обработаны методами математической статистики с использованием пакета Statistica 10.0 компании Statsoft. Количественные величины представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (Q25-Q75)). Оценку нормальности распределения выборок осуществляли по критерию Шапиро-Уилка. При сравнении показателей в группах пациентов пользовались критерием Краскела-Уоллеса и медианным тестом, а для решения проблемы множественных сравнений использовали апостериорный критерий Ньюмана-Кеулса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Клинически значимое и статистически достоверные различия уровня гликемии наблюдались в первые сутки после травмы во всех трех группах (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гликемии в различные сроки после травмы (ммоль/л)

	Здоровые добровольцы (группа контроля) n=30	Пострадавшие с политравмой без пневмонии (группа сравнения) n=60	Пострадавшие с политравмой с пневмонией (основная группа) n=62
Гликемия 1 сут.	5,0 (4,8-5,1)	8,35 (7,2-11,1)#	11,5 (9,1-13,7)#†
Гликемия 3 сут.	5,2 (4,9-5,4)	6,35 (5,7-8,2)	7,36 (6,7-8,4)#†
Гликемия 7 сут.	5,2 (4,6-5,0)	6,0 (5,7-6,9)	6,2 (5,4-7,3)#†
Гликемия 12 сут.	5,1 (4,8-5,3)	5,8 (4,9-6,23)	6,1 (5,6-7,3)#†
Примечание: # - различие статистически значимо по отношению к группе контроля ($p < 0,05$); † - различие статистически значимо по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); #† - различие статистически значимо по отношению к группам сравнения и контроля ($p < 0,05$)			

Включение в исследование анализа показателей гликемии в различные периоды течения травматической болезни было обусловлено наличием в научной литературе данных о положительной корреляции между уровнем глюкозы крови при поступлении в стационар и

тяжестью внебольничной пневмонии [6], а также отрицательного влияния на течение травматической болезни стресс-индуцированной гипергликемии [6-8]. Известно, что при воздействии стрессового фактора (в данном случае тяжелой сочетанной травмы) в организме активируется выработка гормонов контринсулярной системы. Данные гормоны, а также провоспалительные цитокины (в первую очередь, фактор некроза опухоли-альфа), патологически воздействуют на разные звенья метаболизма: активируют липолиз, способствуют развитию инсулинорезистентности, подавляют секрецию инсулина, стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз в печени [7]. Таким образом, значимые различия в показателях гипергликемии в основной группе и группе сравнения в первые сутки после травмы могут отражать более высокую интенсивность системного воспалительного ответа у пациентов с последующим развитием нозокомиальной пневмонии. Кроме того, проявления системной воспалительной реакции (СВР) поддерживают избыточный уровень цитокинов и контринсулярных гормонов, поэтому статистически значимый более высокий показатель гликемии у пострадавших основной группы по сравнению с группой сравнения и группой контроля в 3-и и последующие сутки наблюдения является отражением более выраженного СВР как механизма развития инфекционных легочных осложнений [7].

У пациентов основной группы отмечалось клинически и статистически значимое снижение уровня сывороточного натрия во все периоды наблюдения по сравнению с группой сравнения и группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Уровень сывороточного натрия в различные сроки после травмы (ммоль/л)

	Здоровые добровольцы (группа контроля) n=30	Пострадавшие с политравмой без пневмонии (группа сравнения) n=60	Пострадавшие с политравмой с пневмонией (основная группа) n=62
На 1 сут.	140,5 (139,5-141,6)	140,5 (138,7-142,1)	134,4 (129,6-140,0)#†
На 3 сут.	141,2 (140,0-141,4)	141,4 (138,7-142,3)	137,7 (133,0-141,4)#†
На 7 сут.	140,3 (139,1-141,8)	139,9 (136,8-141,9)	133,6 (131,3-138,2)#†
На 12 сут.	141,0 (139,3-141,8)	139,9 (136,5-14,7)	134,1 (131,0-140,0)#†

Примечание: # - различие статистически значимо по отношению к группе контроля ($p < 0,05$); † - различие статистически значимо по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); #† - различие статистически значимо по отношению к группам сравнения и контроля ($p < 0,05$)

С одной стороны, снижение уровня сывороточного натрия в основной группе могло быть обусловлено более выраженной инфузионной нагрузкой в условиях более выраженной системной воспалительной реакции и эндогенной интоксикации у пострадавших с развитием нозокомиальной пневмонии. С другой стороны, оно могло быть обусловлено стимуляцией выработки антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на кровопотерю. Кроме того, повышение выработки АДГ может объясняться усилением физиологических неосмотических стимулов секреции (неспецифическая стрессовая реакция на травму, болевой синдром), а также применением респираторной поддержки с постоянным положительным давлением и активацией барорецепторов системы низкого давления [3]. В первые сутки после травмы отмечалось статистически значимое повышение НЛИ в основной группе, а уже с третьих суток наблюдения это различие было клинически и статистически значимым во всех трех группах (табл. 3).

Таблица 3

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) в различные сроки после травмы

	Здоровые добровольцы (группа контроля) n=30	Пострадавшие с политравмой без пневмонии (группа сравнения) n=60	Пострадавшие с политравмой с пневмонией (основная группа) n=62
НЛИ 1 сут.	2,4 (2,3-2,7)	2,4 (1,9-3,3)	3,7 (2,8-5,0)#†
НЛИ 3 сут.	2,6 (2,4-2,8)	4,9 (3,4-6,8)#	8,9 (5,7-12,1)#†
НЛИ 7 сут.	2,4 (2,1-2,7)	6,4 (4,4-7,8)#	13,3 (11,4-18,0)#†
НЛИ 12 сут.	2,5 (2,3-2,7)	7,1 (5,4-8,8)#	13,6 (10,0-18,4)#†

Примечание: # - различие статистически значимо по отношению к группе контроля ($p < 0,05$); † - различие статистически значимо по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); #† - различие статистически достоверно по отношению к группам сравнения и контроля ($p < 0,05$)

При исследовании острых инфекционных заболеваний НЛИ показал себя простым и нередко лучшим маркером прогноза бактериемии, чем стандартные параметры, такие как число лейкоцитов и уровень СРБ [9]. Нарастание НЛИ с третьих суток от момента травмы в обеих группах пострадавших может быть объяснено влиянием эндотоксемии, сопровождающей течение посттравматического периода, в то время как значимое превышение этого показателя в основной группе по отношению к группе сравнения, вероятно, отражает процесс формирования иммуносупрессии, следующий после первоначального периода гиперактивации воспалительного ответа в острой стадии

травматического повреждения [2].

В первые сутки после травмы наблюдались статистически значимые различия показателя RDW во всех трех группах, однако значения показателя находились в пределах референсных величин для здоровых людей, а отсутствие закономерности в различиях не позволяло сделать вывод о клинической значимости этих результатов. В дальнейшем, начиная с третьих суток наблюдения, отмечено статистически и клинически значимое повышение данного показателя в основной группе по сравнению с группой сравнения и группой контроля (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ширины распределения эритроцитов (RDW) (%) в разные сроки после травмы

	Здоровые добровольцы (группа контроля) n=30	Пострадавшие с политравмой без пневмонии (группа сравнения) n=60	Пострадавшие с политравмой с пневмонией (основная группа) n=62
RDW 1 сут.	13,1 (12,8-13,8)	12,5 (11,3-13,4)#	14,5 (12,5-14,9)†
RDW 3 сут.	13,3 (12,7-13,6)	13,0 (12,4-13,9)	14,9 (14,2-15,4)#†
RDW 7 сут.	13,1 (12,9-13,7)	12,9 (12,1-14,0)	15,1 (14,1-15,5)#†
RDW 12 сут.	13,1 (12,6-13,8)	12,9 (12,4-13,9)	14,9 (13,4-15,1)#†

Примечание: # - различие статистически достоверно по отношению к группе контроля ($p < 0,05$); † - различие статистически достоверно по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); #† - различие статистически достоверно по отношению к группам сравнения и контроля ($p < 0,05$)

RDW является показателем анизоцитоза эритроцитов, рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов. Повышенный уровень RDW ассоциировался со значимым повышением смертности и частотой тяжелого течения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов. Этот показатель оказался независимым от показателей гемоглобина, лейкоцитоза и индекса коморбидности по шкале Charlson предиктором летальности и тяжести заболевания [10; 11]. В исследованиях также показана ассоциация между повышенным показателем RDW и тяжестью течения посттравматического периода, а также показателем 28-дневной выживаемости у данной когорты пациентов [12], и основными механизмами такого повышения исследователи считают наличие системного воспаления и оксидативного стресса, сопровождающие течение посттравматического периода и являющиеся основными патофизиологическими механизмами осложнений травм, в том числе и инфекционных. Повышение данного показателя в основной группе может отражать как прямое токсическое влияние эндотоксинов при травме на красный росток кроветворения, так и процесс стимуляции эритропоэза вследствие кровопотери при тяжелой сочетанной травме, а его более выраженное повышение в основной группе по сравнению с

группой сравнения и группой контроля – более выраженную системную воспалительную реакцию при развитии нозокомиальной пневмонии.

Выводы. Показатели НЛИ, RDW были статистически значимо более высокими в группе пострадавших с развитием нозокомиальной пневмонии, причем различия с группой сравнения были значимыми уже с первых суток после травмы. Гипергликемия в первые сутки после травмы, а также снижение уровня сывороточного натрия во все периоды наблюдения, достигавшее значимой гипонатриемии в основной группе, ассоциировались с развитием нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. Результаты исследования позволяют рассматривать указанные показатели в качестве дополнительных биомаркеров в комплексной диагностике пневмонии у пострадавших при политравме.

Список литературы

1. Ehrnthaller C., Flerl M., Perl M. et al. The molecular fingerprint of lung inflammation after blunt chest trauma // *European journal of medical research*, 2015, vol. 20, no 1, pp. 1-9.
2. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma // *Injury*, 2005, vol. 36, no 6, pp. 691-709.
3. Штейнле А.В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (ч. 1) // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. - № 3. – С. 119-127.
4. Шабанов А.К. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / А.К. Шабанов, М.Ш. Хубутя, Г.В. Булава и др. // *Общая реаниматология*. – 2013. – Т. 9. - № 5. – С. 11-18.
5. Гаврилин С.В. Объективная оценка потенциальных компенсаторных возможностей организма при травматической болезни // *Сочетанные ранения и травмы: тезисы докл. Всероссийской науч. конференции*. – СПб.: Изд-во ВМедА, 1996. – С. 33-35.
6. Lepper P.M., Ott S., Nüesch E. et al. German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study // *British Medical Journal*, 2012; 344, e3397. DOI: 10.1136/bmj.e3397.
7. Клыпа Т.В. Гипергликемия критических состояний / Т.В. Клыпа, М.С. Орехова, Л.И. Забросева // *Сахарный диабет*. – 2015. - № 1. – С. 33-41.
8. Badawi O., Waite M.D., Fuhrman S.A., Zuckerman I.H. Association between intensive-care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality // *Critical care medicine*, 2012, vol. 40, no. 12, pp. 3180-3188.

9. De Jager C.P.C., Wever P.C., Gemen E.F.A. et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia // PLoS ONE, 2012, vol. 7, no. 10, e45561. DOI: 10.1371/journal.pone.0046561.
10. Давыдкин И.Л. Значение эритроцитарных индексов периферической крови при внебольничной пневмонии / И.Л. Давыдкин, О.И. Федорова, О.А. Гусякова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. - Т. 15, № 3 (6). – С. 1768-1770.
11. Braun E., Kheir J., Mashiach T. et al. Is elevated red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired pneumonia? // BMC Infectious Diseases, 2014, no 14. DOI: 10.1186/1471-2334-14-129.
12. Giuseppe L., Lorenzo T., Mariella D., Gianfranco C., Relationship between red blood cell distribution width and prognostic biomarkers in patients admitted to the emergency department with acute infections. European Journal of Internal Medicine, 2012, DOI: 10.1016/j.ejim.2012.09.005.