

Нами показано достоверное повышение уровня CD14+ в СОКБ больных внебольничной пневмонией в сравнении с уровнем в периферической крови. Как известно, антиген CD14+ является наиболее специфичным для макрофагов. Он функционирует как рецептор для ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Связывание антигеном CD14-комплекса бактериальных ЛПС вызывает немедленную активацию макрофагов, включение синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляцию моноцитопоза. В связи с этим антиген CD14 рассматривается как рецептор для факторов роста (GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-9) макрофагов. Помимо бактериальных антигенов факторами, активирующими макрофаги, могут быть вирусы и продукты эндогенного происхождения (ЦИК, токсические метаболиты, продукты деградации и деструкции органов и тканей). Наиболее мощным и специфическим индуктором активации макрофагов является INF- γ – продукт секреции активированных лимфоцитов (CD4+) и NK-клеток [2, 3, 8]. В ранней стадии развития инфекции макрофаги и NK-клетки взаимодействуют посредством паракринной позитивной связи с обратной петлей регуляции, что формирует механизм противоинфекционной защиты [6].

Известно, что в раннюю стадию воспаления LPS инфекционного агента бактериальной или вирусной природы активирует макрофаги, что проявляется синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 и TNF- α [7, 9]. Помимо этого, при повреждении ткани слизистой оболочки макрофаги, являясь антигенпрезентирующими клетками и воздействуя через рецепторный аппарат иммукомпетентных клеток слизистых оболочек, индуцируют их на секрецию провоспалительных цитокинов, опосредующих запуск как неспецифического, так и специфического иммунного ответа.

Таким образом, системный и местный иммунные

ответы при воспалительном процессе имеют отличительные особенности, а выявленная переменная иммунная недостаточность иммунологических показателей периферической крови не всегда точно отражает состояние местных иммунных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выделение и характеристика популяций лейкоцитов эндометрия методом проточной цитометрии/С.Л.Нестерчук, Н.С.Сулейманова, Э.Р.Ткаченко и др.//Бюл. эксперим. биол. и мед.-1994.-Т.117, №1.-С.68-71.
2. Фрейндлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов.-М.: Медицина, 1984.-272 с.
3. Фрейндлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляции сети//Иммунология.-1995.-№3.-С.44-48.
4. Иммунофизиология/В.А.Черешнев, Б.Г.Юшков, В.Г.Климин, Е.В.Лебедева.-УрО РАН, 2002.-257 с.
5. Bacon K., Oppenheim J. Chemokines in disease models and pathogenesis//Cytokine Growth Factor Rev.-1998.-Vol.9, №1.-P.167-173.
6. Biron Ch., Gazzinelly R. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infection: a key mediator in regulating disease outcome//Curr. Opinion Immunol.-1995.-Vol.7, №3.-P.485-496.
7. Dinarello C.A., Wolff S.M. The role of interleukin-1 in disease//New Engl. J. Med.-1993.-Vol.328, №2.-P.106-113.
8. Fuocar R., Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: Evolving concepts//Semin. Diagnostic Pathol.-1990.-№7.-P.4-18.
9. Jaattela M. Biologic activities and mechanisms of action necrosis α -cachectin//Lab. Invest.-1991.-Vol.64, №9.-P.724-741.



УДК 616.25-002.-071

Л.В.Куколь, Б.И.Гельцер, А.В.Пупышев

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ КАК КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*Владивостокский государственный медицинский университет,
Дальневосточная государственная академия экономики и управления, г. Владивосток*

РЕЗЮМЕ

Алгоритмы принятия решений и прогностические правила должны базироваться на более информативных и формализованных методах оценки состояния больного, позволяющих обеспечивать адекватный уровень помощи. Задача исследования заключалась в отборе клинических и ла-

бораторных прогностических признаков, которые отражают основные этапы развития и течения заболевания, в частности таких, как маркеры активности воспалительного процесса, показатели выраженности степени интоксикации и изменений иммунологической реактивности. Получено, что пороговые значения лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня С-реактивного белка в

сыворотке крови для трех возрастных групп можно использовать при оценке тяжести заболевания и его прогнозе, добавляя независимую информацию к стандартным клиническим параметрам.

SUMMARY

L.V.Kukol, B.I.Geltser, A.V.Pupyshev

INFLAMMATION BIOMARKERS USED AS CRITERION OF DISEASE SEVERITY EVALUATION IN PATIENTS WITH AMBULATORY PNEUMONIA

Decision making algorithms and prognostic rules should be based on more informative and formalized evaluation methods of patient state. This will allow us to ensure adequate help. The purpose of the study was to determine clinical and laboratory prognostic signs which characterize the main stages of the disease, including inflammation process activity markers, intoxication level indices and immunity change indices. The findings suggest that threshold values of intoxication leukocyte index and reactive protein C content in blood serum for three age groups can be used for disease severity evaluation and prognosis, with independent information being added to standard clinical parameters.

При первичном осмотре пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) врачи нередко испытывают значительные затруднения в определении ее степени тяжести, а также в принятии решения о госпитализации, что влияет на прогноз и исход заболевания [10]. Вместе с тем, затраты, связанные с госпитальным этапом терапии больных ВП, составляют от 89 до 96% в общей структуре затрат на лечение. В настоящее время 64% лиц с диагнозом ВП госпитализируются, а длительность лечения в стационаре составляет 21-27 дней [1]. На протяжении последних лет разработаны различные стандарты оказания медицинской помощи в виде клинических рекомендаций (КР) и прогностических правил (ПП) по ведению пациентов с ВП, где сортировочное решение (госпитализировать или лечить амбулаторно) и выбор антимикробной терапии первого этапа основаны на оценке тяжести пневмонии [4, 5, 6, 8, 10]. Значение применения КР и ПП возрастает в связи с тем, что в 50-70% случаев не удается верифицировать этиологический фактор ВП. Поэтому алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий должны базироваться на более информативных и формализованных методах оценки состояния больного, позволяющих обеспечивать адекватный уровень помощи и прогнозируемые финансовые затраты.

Задача данного исследования заключалась в отборе лабораторных показателей, являющихся биомаркерами воспаления при ВП, определения их информативности, прогностических интервалов для оценки тяжести заболевания и его неблагоприятного исхода (НИ) на амбулаторном этапе.

Методы исследования

В рамках контролируемого проспективного рандомизированного исследования обследовано 686 пациентов (в том числе 43 с летальным исходом) с ВП в возрасте от 18 до 89 лет из 4-х стационаров г. Владивостока за 2-летний период. Все качественные признаки были категоризированы как дихотомические или бинарные. Границы изменения количественного признака устанавливались путем деления по квартилям полученных средних значений. Все признаки оценивались на момент поступления в приемном отделении в течение от 0,5 до 3 часов. Для оценки прогностической значимости признака за исход заболевания в качестве переменной принимались 2 значения: смертность в течение 30 дней или выздоровление (выжил/умер). Дополнительно к общеклиническим признакам определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), гематологический показатель интоксикации (ГПИ) [2]. Исследовали уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с использованием набора CRP DiaSys (USA). Определение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови проводили кинетическим методом по рекомендациям Германского общества клинической химии (DGKS).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы «Статистика 6.0», где M – средняя, m – стандартная ошибка среднего. Статистическая достоверность оценивалась с помощью критерия Фишера ($p < 0,05$) и критерия χ^2 ($p < 0,05$) с поправкой Йетса, в корреляционном анализе использовался коэффициент Спирмена. Для определения пороговых значений количественных параметров использовано сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах по отношению к исходу заболевания и метод «скользящей границы».

Результаты исследования

Первым признаком, на основании которого принимается решение о госпитализации или амбулаторном лечении, в большинстве КР и ПП является возраст [4, 5, 6, 10]. Из условий перегиба кривых сглаживающего полинома 4 степени, описывающего заболеваемость пневмонией в разных возрастных группах, вся когорта была разделена на 3 группы: I группа – пациенты до 45 лет включительно, II группа – от 46 до 65 лет и III группа – старше 65 лет. Затем для каждой из 3-х возрастных групп были отобраны совокупности клинических признаков (максимальное количество 6) и определены их критические границы для принятия решения. Основными информативными количественными признаками для всех групп явились параметры, характеризующие гемодинамическую нестабильность и респираторную недостаточность (ЧСС, ЧД, АД). Значимыми качественными признаками тяжелого течения и НИ для всех групп оказались: алкогольная или наркотическая интоксикация, «нарушение сознания», наличие на рентгенограмме инфильтрата более одной доли, абсцедирование, плевральный выпот, т.е. критерии тяжелой пневмонии, являющиеся абсолютными показаниями

для госпитализации.

Реализуя поставленную задачу и принимая во внимание возможность неточной оценки клинических данных как по причине влияния субъективного фактора (оценка врача), так и по причине нестабильности клинических показателей во время развития заболевания, мы дополнительно оценили ряд количественных лабораторных параметров, характеризующих активность воспалительного процесса. Эти признаки на амбулаторном этапе должны определяться за короткое время, их методики должны быть недорогими и доступными для любых ЛПУ.

Исходя из данных о патогенетической роли дисфункции и недостаточности иммунной системы, преимущественно клеточного ее звена, в развитии критических состояний, представляется актуальным определение интегративных формализованных показателей, легко воспроизводимых и не требующих дополнительных затрат [2]. Одним из таких показателей является ЛИИ, в основу которого положена семиологическая полярность различных клеточных группировок лейкоцитарной формулы крови. Преимуществом ЛИИ перед другими показателями является полнота охвата им клеточных элементов лейкоцитарной формулы, возможность перевода различных гемограмм в соизмеримые числовые величины, упрощение наблюдения за динамикой и направлением патологических процессов в зависимости от воздействия различных экзогенных факторов. В свете современных научных данных важное значение придается не относительной или абсолютной величине тех или иных показателей клеточного состава крови, а их соотношению и сбалансированности факторов иммунитета и неспецифической защиты при оценке иммунной реактивности организма. Градации значений индекса были определены на основании следующих значений: при удовлетворительном ответе макроорганизма и невысокой степени интоксикации ЛИИ составляет 0,05-2,0 усл.ед.; при компенсиро-

ванной недостаточности 2,1-7,0 усл. ед.; при декомпенсированной недостаточности 7,1-12,0 усл. ед.; при несостоятельности иммунокомпетентной системы – более 12,1 усл.ед. У здоровых лиц этот показатель колеблется в пределах 0,85±0,21 усл.ед. [2].

В день поступления для всех пациентов среднее значение ЛИИ равнялось 2,8 усл.ед. (при ранжировании значений от 0,5 до 12,3 усл.ед.). Наибольший показатель зафиксирован для I группы – 3,6 усл.ед.; наименьший для III группы – 1,7 усл.ед, во II группе – 2,9 усл.ед. (табл. 1), с выраженной тенденцией к снижению на 7-й день лечения во всех группах. Следовательно, в первых двух группах пациенты имели признаки недостаточности иммунной системы и среднюю степень интоксикации, а для III группы значение ЛИИ указывало на легкую степень интоксикации и удовлетворительный иммунный ответ. Для определения прогностической значимости этого признака и его величины отдельно для каждой группы было проведено сравнение ЛИИ у выживших и невыживших пациентов с использованием анализа данных (табл. 2). Для пациентов I группы установлена прогностически значимая величина ЛИИ более 7,1 усл.ед., что свидетельствует о наличии у них высокой степени интоксикации и декомпенсированной иммунной недостаточности. Это обусловлено тем, что значительное количество больных в группе представляют лица с хронической алкогольной или наркотической интоксикацией. Будучи внебольнично приобретенной, пневмония у лиц с наркотической или алкогольной зависимостью протекает в условиях уже имеющихся органических поражений и на фоне иммунодефицитного состояния, нетипично и тяжело, а патогенетически является в большинстве случаев септической. Смертность у хронических алкоголиков и наркоманов выше, чем у лиц без подобных пристрастий того же возраста [1, 3]. Потому для благополучного исхода заболевания у лиц данной группы, необходимо своевременно и правильно установить

Таблица 1

Биомаркеры воспаления у пациентов с ВП (М±m)

Признаки	I группа, n=270		II группа, n=292		III группа, n=124		Контрольная группа, n=36
	поступление	7-й день лечения	поступление	7-й день лечения	поступление	7-й день лечения	
ЛИИ, усл.ед.	3,58±0,16 p ₁ <0,05	1,12±0,18 p ₂ <0,05	2,87±0,11 p ₁ <0,05	1,06±0,17 p ₂ <0,05	1,67±0,14 p ₁ <0,05	1,02±0,21 p ₂ <0,05	0,85±0,21
ГПИ, усл.ед.	3,46±0,11 p ₁ <0,05	1,66±0,16 p ₂ <0,05	3,18±0,12 p ₁ <0,05	1,56±0,14 p ₂ <0,05	2,43±0,75 p ₁ <0,05	1,76±0,27 p ₂ >0,05	0,56±0,10
ИСЛК, усл.ед.	2,58±0,21 p ₁ <0,05	1,27±0,08 p ₂ <0,05	2,28±0,09 p ₁ <0,05	1,56±0,09 p ₂ <0,05	1,74±0,11 p ₁ >0,05	1,25±0,23 p ₂ >0,05	1,43±0,15
СРБ, ммоль/л	151,86±2,2 p ₁ <0,05	32,26±2,57 p ₂ <0,05	145,02±2,93 p ₁ <0,05	28,05±1,23 p ₂ <0,05	134,83±3,12 p ₁ <0,05	48,25±2,41 p ₂ <0,05	5,2±2,31
ЛДГ, Ед/л	224,5±2,04 p ₁ <0,05	189,4±6,2 p ₂ >0,05	220,3±1,9 p ₁ <0,05	198,6±3,9 p ₂ >0,05	216,2±2,57 p ₁ <0,05	191,3±6,4 p ₂ >0,05	96,7±4,3

Примечание: достоверность различия (критерий Спирмена) p₁<0,05 – при сравнении показателей до лечения и в контрольной группе, p₂<0,05 – при сравнении показателей при поступлении и на 7 день лечения.

Таблица 2

Определение значимых биомаркеров и их границ

Признаки	I группа		II группа		III группа	
	P_{χ^2}	P_f	P_{χ^2}	P_f	P_{χ^2}	P_f
ЛИИ, усл.ед. 2,5 и менее	-	-	-	-	-	-
2,51-7,0	0,6010	0,5012	0,000	0,000	0,000	0,0003
7,1-12,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0001	0,0003
12,1 и более	0,0009	0,0003	0,000	0,000	0,0001	0,0006
ИСЛК, усл.ед. 1,5 и менее	-	-	-	-	-	-
1,51-2,5	0,2744	0,1320	0,0237	0,0057	0,0026	0,0005
2,51-3,5	0,0003	0,0001	0,0000	0,000	0,0001	0,0011
3,51 и более	0,0002	0,000	0,0022	0,0036	0,0031	0,0107
ГПИ, усл.ед. 0,5 и менее	-	-	-	-	-	-
0,51-1,5	0,3781	1,000	0,4238	0,8289	0,5199	1,000
1,51-2,5	0,4225	0,3665	0,1576	0,1474	0,2291	0,2131
2,51 и более	0,1419	0,1221	0,0732	0,0594	0,6626	0,5218
СРБ, мг/л 120 и менее	-	-	-	-	-	-
121-140	0,4427	0,3669	0,9512	0,8054	0,1346	0,1245
141-170	0,6832	0,5300	0,2767	0,1383	0,2178	0,1438
170 и более	0,0491	0,0296	0,0331	0,0466	0,0192	0,0406
ЛДГ, Ед/л 196 и менее	-	-	-	-	-	-
197-220	0,2307	0,1167	0,5470	0,2401	0,2600	0,3034
220- 250	0,1925	0,1402	0,1300	0,1824	0,1151	0,2125
250 и более	0,5667	0,3950	0,0392	0,0402	0,0001	0,0006

степень интоксикации и иммунных расстройств, оценить прогноз заболевания. Это также важно для пациентов пожилого возраста, когда возрастное изменение иммунного ответа, недооцененное на первом этапе, может привести к осложнениям в течении ВП и НИ. Пограничное значение индекса более 2,5 усл.ед. для двух старших возрастных групп, свидетельствует о наличии компенсированной иммунной недостаточности и достоверно отделяет пациентов с возможным НИ. Полученные величины ЛИИ могут служить критерием для оценки тяжести заболевания и его прогноза, а также эффективности проводимой терапии.

Другим формализованным интегрированным показателем оценки эндогенного токсикоза и состояния иммунной системы является ИСЛК, который зависит от содержания лейкоцитов в крови и соотношения между собой клеток иммунного ответа. Среднее значение ИСЛК равнялось 2,3 усл.ед. для всей выборки, повышаясь до 2,6 усл.ед. у пациентов I группы и снижаясь до 1,7 усл.ед. у пациентов III группы (табл. 1) со значительным уменьшением на фоне лечения. При определении его пороговых значений установлено высокое значение ИСЛК в I группе – более 2,5 усл.ед. и более низкое – 1,5 усл.ед. для других групп (табл. 2). Таким образом, для пациентов I группы информативным признаком НИ является значение

ИСЛК, характеризующее высокую степень интоксикации, а для II и III групп – среднюю степень интоксикации. Полученные результаты продемонстрировали, что при использовании ИСЛК, как параметра оценки степени тяжести интоксикации для прогнозирования НИ, необходимо учитывать его значения для каждой группы отдельно.

Еще одним индексом, характеризующим выраженность эндогенного токсикоза и иммунной реактивности при воспалительном ответе, является ГПИ. В этом показателе помимо определения интенсивности клеточной продукции по результатам исследования общеклинического анализа крови учтено значение СОЭ и уровень лейкоцитоза с весовыми коэффициентами. Среднее значение ГПИ по всей выборке оказалось значительно выше нормы – 3,14 усл.ед., наибольшее – в I группе (3,5 усл.ед.), наименьшее – в III (2,4 усл.ед.). Однако значимых порогов НИ у этого показателя не установлено ни для одной из групп (табл. 2). Неспособность ГПИ достоверно разделять по степени интоксикации группы пациентов с низким и высоким риском НИ, обусловлено, вероятно, большим количеством составляющих его величин (ЛИИ, СОЭ, лейкоцитоз), что не может не влиять на точность расчета и его прогностическую ценность. Необходимость определения индексов интоксикации

возрастает в связи с тем, что абсолютные значения лейкоцитоза не имеют достоверных отличий по группам: наибольший в I группе – 11,0; наименьший в III – 9,0; при среднем для всей когорты – 9,9; в то время как его значимые границы резко различаются.

Выявлены также низкие корреляционные связи между всеми индексами интоксикации и уровнем лейкоцитоза (ЛИИ $r=0,320$; ИСЛК $r=0,266$; ГПИ $r=0,205$; $p<0,005$). Следовательно, интенсивность ответа клеточной продукции не соотносится с выраженностью лейкоцитоза, а индексы интоксикации позволяют оценить как состояние гиперактивности лейкоцитов крови так и истощение их резервных возможностей, и могут служить информативными биомаркерами при оценке тяжести и прогноза заболевания.

При проверке корреляционных связей между индексами установлена прямая высокая зависимость для ЛИИ и ИСЛК ($r=0,853$; $p<0,005$). Принимая во внимание аналогичность их пограничных интервалов (более высоких для I группы и средних значений для остальных групп), а также с целью уменьшения пространства информативных признаков, для дальнейших исследований мы сочли возможным использовать только ЛИИ.

Таким образом, способы оценки функционального состояния системы крови, основанные на приведении различных параметров, получаемых при общеклиническом исследовании к единому цифровому значению, могут точнее объективизировать состояние больного, вероятность НИ заболевания. Полученные результаты дают представление о том, как интервальные и бинарные структуры помогают существенно усилить диагностическую значимость гематологической информации тогда, когда результаты общих лабораторных анализов оцениваются как нормальные или сопровождаются незначительными изменениями.

Пневмония является мощным противовоспалительным ответом, как местным, так и системным. СРБ является самым чувствительным и самым быстрым индикатором повреждения при острых воспалительных заболеваниях и сепсисе. СРБ активирует систему комплемента по классическому пути, инициирует реакцию опсонизации и фагоцитоз, активирует нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Этот протеин играет важную роль в распознавании некоторых микробных агентов и некротизированных тканей, а также является иммуномодулятором [7]. Его высокий уровень свидетельствует о тяжести и остроте состояния, а также о прогнозе заболевания. Период полужизни СРБ составляет всего несколько часов, благодаря чему, он является идеальным биомаркером для клинического мониторинга эффективности антибактериальной терапии, противовоспалительной терапии, развития и течения интеркуррентных заболеваний [7, 13]. По мнению ряда авторов, повышенный уровень СРБ может являться клиническим маркером тяжести пневмонии и ее НИ, так как отмечается его повышение в первые часы и дни заболевания с последующим снижением к 3-7 дню при адекватном лечении [9]. При отсутствии эффекта от лечения, а

также у пациентов с летальным исходом уровень СРБ фиксируется постоянно высоким, и тем больше, чем больше легочное повреждение [7, 9, 13]. Установлено также, что его значения не коррелируют с клиническими и лабораторными признаками тяжести (такими как лейкоцитоз, лихорадка) [13]. Показано, что по уровню СРБ можно с высокой долей вероятности разграничить вирусную и бактериальную этиологию ВП, а пневмонии, обусловленные *S.pneumoniae*, особенно при наличии bacteriemia, имели более высокий ответ хозяина (повышенный уровень ИЛ-6 и СРБ), чем те, которые вызывались другими патогенами [9]. Известно, что продукция СРБ стимулируется цитокинами, особенно ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α , но основным медиатором его продукции является преимущественно ИЛ-6 [11]. Следовательно, при повышенном уровне СРБ, как косвенном маркере активности ИЛ-6, можно судить и об активности этого цитокина, что приобретает, в свою очередь, практическое значение на амбулаторном этапе, учитывая значительные затраты времени и средств на определение ИЛ-6. В последние годы СРБ занял особое место в современной клинической диагностике благодаря широкому внедрению количественных методов анализа, позволяющих достаточно точно оценивать процессы неспецифической резистентности и иммунорегуляции.

В нашем исследовании отмечено значительное повышение уровней СРБ на момент поступления в стационар и их выраженное снижение на фоне проводимого лечения (табл. 1). Однако среднее значение уровня СРБ (145 мг/л) и его значения по всем трем группам (152, 145 и 135 мг/л) достоверно не различаются между собой. Учитывая это, градации признака были определены с помощью квартилей: нижний – 120 мг/л, верхний – 168 мг/л (для удобства расчетов округлено до 170 мг/л), а затем произведено сравнение групп умерших и выживших по статистическим критериям (как описано выше). Установлено, что для всех групп значимой величиной тяжелого течения заболевания и НИ является уровень СРБ более 170 мг/л (табл. 2). Повышение порогового значения СРБ для пациентов пожилой группы до тех же уровней, что и в других возрастных группах, свидетельствует о большей вероятности у тяжелых пациентов не диагностированной bacteriemia, так как повышение уровня СРБ более 100 мг/л предполагает наличие септицемии [9, 13]. В связи с этим определение пограничного значения уровня СРБ становится особенно актуально в старшей возрастной группе, когда клиническая картина носит стертый характер, при отсутствии типичных симптомов и при наличии сопутствующих заболеваний. Учитывая, что биологической функцией СРБ является противовоспалительная, т.е. способность ограничивать экспансию воспалительной реакции, его повышенное количество наглядно отражает степень тяжести заболевания и может служить прогностическим критерием НИ. При установлении корреляционной зависимости в целом для всей когорты не выявлено связи между уровнем СРБ и лейкоцитозом ($r=0,176$); и только умеренной силы – для СРБ и ЛИИ ($r=0,420$). Наши данные со-

гласуются с работой, в которой показано, что не было найдено связи между повышенным уровнем СРБ и наличием или отсутствием лейкоцитоза, повышением температуры, сопутствующими легочными заболеваниями [13]. Определенные высокие информативные значения уровня СРБ (более 170 мг/л), позволяют принимать во внимание этот параметр не только для оценки тяжести заболевания, но и при выборе эмпирической терапии, так как высокие его показатели предполагают наличие bacteremii и пневмококковую этиологию воспаления, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, имея исходный уровень СРБ у госпитализированного пациента до начала антибактериальной терапии, этот показатель можно использовать для последующей оценки тяжести заболевания, эффективности проводимой терапии. Таким образом, повышенный уровень СРБ можно использовать как периферический маркер тяжести пневмонии и информативный признак вероятности летального исхода в совокупности с другими признаками.

ЛДГ – фермент углеводного обмена, катализирующий одну из важнейших реакций анаэробного гликолиза – взаимопревращение пировиноградной и молочной кислот. Активность этого фермента в сыворотке крови и относительное содержание его изоферментов является важным биохимическим диагностическим тестом при пневмонии. Отмечена связь между обширностью воспалительного процесса в легких и увеличением в крови ЛДГ и ее изоферментов. Увеличение ЛДГ₃ в сыворотке крови тем выраженнее, чем больше зона поражения и тяжелее интоксикация, а при долевой пневмонии уровень изофермента ЛДГ₃ в кровяном русле выше, особенно в начальном периоде заболевания, чем при очаговой пневмонии, что свидетельствует о принципиальных различиях в реагировании гликолиза на долевое и очаговое воспаление легких [3]. Активность ЛДГ возвращалась к нормальным величинам одновременно с ликвидацией очага воспаления при долевой пневмонии на 18-25 день болезни, а при очаговой на 7-10 день болезни [12]. Повышение уровня ЛДГ более 260 Ед/л является одним из четырех информативных параметров правила оценки риска НИ у пациентов ВП разработанного S.Ewig et al. [8]. В нашем исследовании при определении уровня ЛДГ на момент поступления его среднее значение по всему исследованию и по группам достоверно не различалось между собой: 221, 224, 220 и 216 Ед/л (табл. 1), но при этом значения показателя варьировали от 116 до 300 Ед/л, незначительно снижаясь к седьмому дню лечения. По сравнению с данными J.Quist, A.Hill [12], который получил средний уровень ЛДГ у пациентов с тяжелой ВП на 1-2 сутки заболевания 330 ± 139 Ед/л ($M \pm SD$), активность ЛДГ в нашем исследовании в среднем во всей когорте оказалась более низкой. Вместе с тем, при сравнении групп умерших и выживших в каждой возрастной группе по критериям p_f и p_x получены достоверные отличия во всех группах, а при определении значимых границ НИ пограничные уровни ЛДГ установлены только для средней и старшей возрастной групп (табл. 2). Неинформативность повышенного уровня ЛДГ в первой группе

можно объяснить наличием в ней большего количества пациентов с хроническими заболеваниями печени, что подтверждено прогностическим значением этого признака из рассмотренных сопутствующих заболеваний. Для II и III групп информативным признаком оказался уровень ЛДГ выше 250 Ед/л. Наши данные согласуются с исследованием, в котором получено прогностическое значение уровня ЛДГ при ВП больше 260 Ед/л, но без учета влияния возраста [8]. Таким образом, у пациентов, требующих госпитализации, для II и III групп информативным критерием тяжести заболевания с высокой вероятностью НИ является значение уровня ЛДГ больше 250 Ед/л. Вместе с тем, отсутствие пограничного критерия для первой группы затрудняет его использование наряду с другими признаками, имеющими информативные значения для всех возрастных групп.

Таким образом, отобранные биомаркеры воспаления и их пороговые значения для разных возрастных групп можно использовать при оценке тяжести заболевания и его прогноза, добавляя независимую информацию к стандартным клиническим параметрам. Введение ориентировочных тестов в комплекс обязательных исследований для поликлинического обследования и определение критериев для принятия решений отвечает современным требованиям, предъявляемым к клинической практике доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Тяжелая внебольничная пневмония//Рус. мед. журнал.-2001.-Т.9, №5.-С.177-181.
2. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии: Учебное пособие для врачей-слушателей: СПб, 1993.-С.4-13.
3. Сильвестров В.П. О диагностике и лечении пневмоний//Тер. архив.-1998.-№ 9.-С.45-49.
4. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население).-М., 1999.-47 с.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with CAP: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy//Am. Rev. Respir. Dis.-1993.-Vol.1, №148.-P.1418-1426.
6. British Thoracic Society. Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital//Br. J. Hosp. Med.-1993.-№49.-P.346-350.
7. Epstein F. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation//N. Engl. J. Med.-1999.-Vol.340.-P.448-454.
8. Ewig S., Ruiz M., Mensa J. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1998.-№158.-P.1102-1108.
9. Garcia E.V., Martinez J.A., Mensa J. et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia//Eur. Resp. J.-2003.-№ 21.-P.702-705.
10. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. A prediction

rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia//N. Engl. J. Med.-1997.-Vol.336.-P.243-250.

11. Ortqvist A., Hedlund J., Wretling B. et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia//Scand. J. Infect. Dis.-1995.-Vol.27.-P.457-462.

12. Quist J., Hill A. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in Pneumocystis carinii pneumonia, Tuberculosis and Bacteria Pneumonia//Chest.-1995.-Vol.108, №2.-P.415-418.

13. Smith R.P., Lipworth B.J. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia//Chest.-1995.-Vol.107.-P.1028-1031.



УДК [616.242:616.234]-085:615.7

Т.Ф.Боровская, Э.Х.Курпас, С.Н.Гориславцев

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАЛАРГИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*Хабаровский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства,
301 Окружной военный клинический госпиталь*

РЕЗЮМЕ

Изучали динамику воспалительных изменений слизистой оболочки долевого бронха, определяемых при бронхоскопии, у больных внебольничной пневмонией. Выявляли степень выраженности морфологических изменений и процентного содержания иммуноцитов в слизистой оболочке долевого бронха в динамике болезни при использовании в комплексном лечении даларгина. Число CD45RO (OPD4), CD45RO (UCHL1), CD20cy B Cell (L26), NK1, HAM56, CD68 (PG-M1), Plasma Cell (VS38c), IgM, IgG (A57H), IgA (6E2C1) клеток в слизистой оболочке долевого бронха определяли методом иммуногистохимии. Доказано достоверное увеличение процента наблюдений нормализации состояния слизистой оболочки долевого бронха при использовании в комплексном лечении больных даларгина. Выявлено изменение соотношения иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке долевого бронха сопоставляемых групп, что, возможно, и обусловило положительный эффект используемого препарата.

SUMMARY

T.Ph.Borovskaya, E.H.Kurpas, S.N.Gorislavets

THE USE OF DALARGINE IN TREATING PATIENTS WITH AMBULATORY PNEUMONIA

We have studied dynamics of inflammation changes in lobe bronchi mucosa during bronchoscopy in patients with ambulatory pneumonia. We determined morphological changes extent and percentage of immunocytes in lobe bronchi mucosa with patients being treated with dalargin. The number of CD45RO (OPD4), CD45RO (UCHL1), CD20cyB Cell (L26), NK1, HAM56, CD68 (PG-M1), Plasma Cell (VS38c), IgM, IgG (A57H), IgA (6E2C1) cells lobebronchi

mucosa was determined with immune histochemical method. There was a significant improvement in lobe bronchi mucosa state in percentage terms in patients who were treated with dalargin. The study showed changes in immunocompetent cells ratio which was probably due to dalargin positive effect.

Установлено, что экологические условия Дальнего Востока способствуют высокой заболеваемости органов дыхания [7]. Одними из основных моментов в патогенезе бронхолегочной патологии являются нарушения эпителиального покрова дыхательных путей и изменения местного иммунного ответа, то есть расстройства структурного гомеостаза бронхолегочной ткани. Имеющиеся в литературе данные о нарушении тканевого гомеостаза, в частности, местного иммунитета единичны и не систематизированы [1, 3, 4, 6, 10, 14].

В настоящее время роль клеток инфильтрата слизистой оболочки бронхиального дерева в формировании воспалительного процесса при различных формах бронхолегочной патологии всесторонне изучается. Поэтому разработка новых подходов в лечении больных с патологией органов дыхания с учетом участия в воспалительном процессе иммунокомпетентных клеток (ИКК) сохраняет свою актуальность. В настоящее время всесторонне доказано использование иммуностропных препаратов в лечении больных не только с наличием хронических заболеваний, но и при остром воспалительном процессе [12]. В связи с чем, препаратом выбора в наших исследованиях явился даларгин, обладающий иммуномодулирующим и цитопротективным свойствами, а также способностью улучшать кровоснабжение в очаге воспаления и повреждения [2, 5, 8, 11].

Целью настоящей работы является изучение местного иммунитета при воспалительном процессе в слизистой оболочке крупного бронха (СОКБ) по данным эндоскопического исследования с учетом использования даларгина в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией.