

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Изучен интерфероновый статус у 47 пациентов с нозокомиальной пневмонией. Установлено, что одним из патогенетических факторов нарушения противоинфекционной защиты при нозокомиальной пневмонии является снижение уровня стимулированного интерферона-гамма в сыворотке крови, что служит надежным диагностическим критерием, прогностическим фактором тяжелого течения нозокомиальной пневмонии и ее неблагоприятного исхода и ассоциируется с дефектом клеточно-опосредованного иммунитета у данной категории больных.

Ключевые слова: интерферон-гамма, нозокомиальная пневмония, диагностика, прогностическое значение.

Интерес к изучению интерферона-гамма (ИФН-γ) при нозокомиальной пневмонии (НП) связан с тем, что его роль в патогенезе бактериальных пневмоний остается неясной, а следовательно, неизвестна его диагностическая значимость. Имеют место противоречивые данные о защитной функции ИФН-γ при бактериальных инфекциях: с одной стороны, в эксперименте показан повышенный уровень летальности животных от пневмонии в случае дефицита эндогенного ИФН-γ или его рецепторов [1], с другой — подобные закономерности при моделировании пневмонии у мышей не выявлены [2].

Цель исследования — оценка патогенетической роли показателей интерфероновой статусы при нозокомиальной пневмонии и определение его диагностического и прогностического значения.

Материал и методы исследования. Проспективно было прослежено возникновение и течение НП у 47 больных, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Омской областной клинической больницы. В большинстве случаев госпитальная пневмония развивалась в послеоперационном периоде. Средний возраст в исследуемой группе составлял $46,4 \pm 1,16$ лет. У всех пациентов определяли содержание ИФН-γ спонтанного и стимулированного и ИФН-α в сыворотке крови с помощью набора реагентов ProConIFgamma и ProConIF2 фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Контрольную группу составляли 47 здоровых доноров. В качестве непараметрических методов статистики использовали U-критерий Манна–Уитни, H-критерий Краскала–Уоллиса с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 в модуле «Непараметрические данные».

Результаты и их обсуждение. Содержание ИФН-α и ИФН-γ спонтанного превышало показатели контрольной группы, однако достоверных различий получено не было (табл. 1). Уровень ИФН-γ стимулированного в сыворотке крови в группе пациентов с НП был в 3,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о глубоком угнетении пролиферативной активности

T-клеток (как известно, продукция ИФН-γ характерна для Th1-клеток) [3].

Обращала на себя внимание поляризация уровня ИФН-γ стимулированного в области низких либо высоких значений (от 72,5 до 684,8 пкг/мл) в группе больных с НП. Этот факт отражал различное функциональное состояние T-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной активностью T-клеток, на что указывалось ранее другими авторами [4, 5]. Для выяснения механизмов противоинфекционной защиты ИФН-γ больные с НП были разделены на две подгруппы: в 1-ю (n = 13) вошли больные с продукцией ИФН-γ стимулированного 100 и менее пкг/мл, во 2-ю (n = 34) — больные с продукцией ИФН-γ стимулированного выше 100 пкг/мл. Было установлено, что содержание микроорганизмов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных 1-й подгруппы оказалось достоверно выше, чем у пациентов 2-й подгруппы (p = 0,01). Полученные данные свидетельствовали о протективной роли эндогенного ИФН-γ при пневмонии.

Одним из механизмов, обеспечивающих противоинфекционную защиту, являлась способность ИФН-γ влиять на аккумуляцию нейтрофильных лейкоцитов в очаге воспаления при НП. Как видно из рис. 1, содержание нейтрофильных лейкоцитов

Таблица 1
Показатели интерфероновой статусы
у пациентов с нозокомиальной пневмонией (M ± SD)

Показатель, пкг/мл	Пациенты с НП, n = 47	Контрольная группа, n = 47	P _u
ИФН-α (LQ; HQ)	5,83 ± 0,36 (1,1; 8,3)	3,61 ± 0,07 (2,5; 4,8)	p = 0,76
ИФН-γ спонтанный (LQ; HQ)	10,6 ± 0,2 (0; 5,3)	5,4 ± 0,1 (2,5; 4,7)	p = 0,26
ИФН-γ стимулированный (LQ; HQ)	451,9 ± 31,1 (72,5; 684,8)	1561,2 ± 13,3 (1340,0; 1800,0)	p < 0,0001

Примечание. P_u — критерий Манна–Уитни.

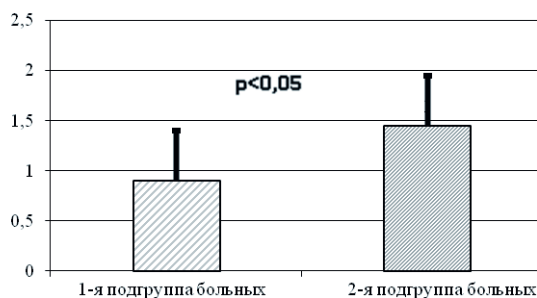


Рис. 1. Содержание нейтрофильных лейкоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у больных в зависимости от продукции ИФН-γ

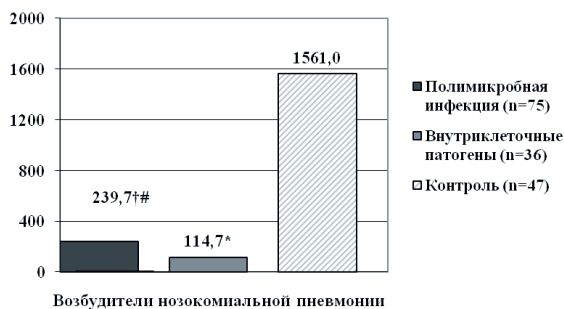


Рис. 2. Содержание сывороточного стимулированного ИФН-γ у больных с нозокомиальной пневмонией в зависимости от вида патогенов.

* — $p < 0,05$ между группой пациентов с нозокомиальной пневмонией с участием внутриклеточных патогенов и контрольной группой;

— $p < 0,05$ между группами больных с нозокомиальной пневмонией, вызванной полимикробной инфекцией, и нозокомиальной пневмонией с участием внутриклеточных патогенов;

† — $p < 0,05$ между группой больных с нозокомиальной пневмонией, вызванной полимикробной инфекцией, и контрольной группой

Таблица 2
Уровень цитокинов в периферической крови у больных с нозокомиальной пневмонией (M ± SD)

Цитокины в сыворотке крови, пкг/мл	Пациенты с содержанием ИФН-γ стимулированного ≥ 100 пкг/мл, n = 34	Пациенты с содержанием ИФН-γ стимулированного < 100 пкг/мл, n = 13
ФНО-α	162,3 ± 23,7	98,7 ± 12,6*
ИЛ-1β	254,8 ± 19,4	68,4 ± 11,1*
ИЛ-1RA	203,5 ± 17,8	178,3 ± 24,8

Примечание.* — $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни); ИЛ-1RA — рецепторы ИЛ-1.

Таблица 3
Уровень ИФН-γ у пациентов в зависимости от прогноза нозокомиальной пневмонии (M ± SD)

Показатель, пкг/мл	Выжившие пациенты с НП, n = 25	Умершие пациенты с НП, n = 22	Здоровые доноры, n = 47
ИФН-γ стимулированный	320,0 ± 74,7*	187,7 ± 35,5†	1561,3 ± 13,3
ИФН-γ спонтанный	9,1 ± 3,1	7,8 ± 1,3	5,4 ± 0,1

Примечание.* — $p < 0,05$ между выжившими больными и здоровыми донорами; † — $p < 0,05$ между выжившими и умершими больными.

в бронхоальвеолярной лаважной жидкости различалось у пациентов обеих подгрупп. Количество нейтрофилов у больных 1-й подгруппы оказалось достоверно ниже по сравнению с содержанием последних в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов 2-й подгруппы ($p < 0,05$).

Одним из механизмов, посредством которого ИФН-γ участвовал в антиинфекционной защите, была модуляция продукции цитокинов. Как видно из табл. 2, концентрация таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β), достоверно различалась в зависимости от продукции ИФН-γ стимулированного у больных с госпитальной пневмонией. Уровень же цитокина рецепторного антагониста ИЛ-1β достоверно не различался между группами. Возможно, гиперцитокинемия была обусловлена активным привлечением эффекторных клеток в очаг воспаления и их способностью к продукции провоспалительных цитокинов. Супрессия ИФН-γ стимулированного достоверно чаще определялась в группе умерших пациентов. Показатели ИФН-γ спонтанного достоверно не отличались внутри групп больных с НП и с контрольной группой (табл. 3).

По нашему мнению, неблагоприятный прогноз у пациентов с НП с гипопродукцией ИФН-γ был связан с ингибированием фагоцитирующих клеток и развитием Т-клеточной анергии, что приводило к осложнениям пневмонии и смерти.

Нами проанализировано содержание сывороточного ИФН-γ в зависимости от видов возбудителей пневмонии. Поскольку роль ИФН при инфекциях, вызванных интрацеллюлярными патогенами и вирусами, общепризнанна, мы оценивали уровень сывороточного стимулированного ИФН-γ у пациентов с НП, ассоциированной только с внеклеточными патогенами (грамположительными, грамотрицательными патогенами, анаэробами), и в случае полимикробной инфекции внеклеточными и внутриклеточными патогенами (рис. 2).

Несмотря на выраженный разброс индивидуальных уровней ИФН-γ, вплоть до его пороговых значений у пациентов с тяжелой НП, было отмечено угнетение продукции ИФН-γ в большей степени у пациентов с внутриклеточными возбудителями. Это индуцировалось особыми иммуногенными свойствами данных патогенов.

Таким образом, в ходе проведенного исследования получены новые данные о патогенетической и клинической значимости ИФН-γ при НП: установлена ассоциация между угнетением его продукции и уменьшением количества нейтрофильных лейкоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при повышении степени ее микробной обсемененности, а также между тяжестью течения, спектром возбудителей и прогнозом данной пневмонии. Обозначенная выше протективная роль ИФН-γ открывает новые перспективы применения рекомбинантного ИФН-γ для иммуностимулирующей терапии при НП наряду с иммунонутритивной поддержкой и использованием гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора.

Заключение. Исследование содержания стимулированного интерферона-гамма в сыворотке крови в дополнении к стандартным методам диагностики нозокомиальной пневмонии является одним из критериев тяжести ее течения, а степень угнетения продукции данного цитокина — прогностическим фактором неблагоприятного ее исхода. Данный факт указывает на необходимость проведения у больных

иммунокоррекции с применением препаратов интерферона-гамма.

Библиографический список

1. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia / P. A. Manderscheid [et al.] // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. — 2004. — Vol. 11, № 4. — P. 742–751.
2. NK cells in gamma-interferon-deficient mice suppress lung innate immunity against *Mycoplasma* spp. / M. D. Woolard [et al.] // *Infection and Immunity*. — 2005. — Vol. 73, № 10. — P. 6742–6751.
3. Murphey, E. D. Gamma interferon does not enhance clearance of *Pseudomonas aeruginosa* but does amplify a proinflammatory response in a murine model of postseptic immunosuppression / E. D. Murphey, D. N. Herndon, E. R. Sherwood // *Infection and Immunity*. — 2004. — Vol. 72, № 12. — P. 6892–6901.
4. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях / Е. В. Маркелова [и др.] // *Цитокины и воспаление*. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 14–19.

5. Связь полиморфизма генов цитокинов с особенностями клинического течения / Н. А. Червко [и др.] // *Цитокины и воспаление*. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 32–36.

БАЙГОЗИНА Евгения Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

СОВАЛКИН Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

ДОЛГИХ Владимир Терентьевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 11.04.2013 г.

© Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин, В. Т. Долгих

УДК 616.125-008.313.2/.3-039.31-08-039.74-037

**В. Г. ЕПИФАНОВ
В. Т. ДОЛГИХ**

Станция скорой медицинской помощи,
г. Омск

Омская государственная
медицинская академия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ, ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРЕМЕНИ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА

Изучены результаты оказания неотложной медицинской помощи 1200 больным с неосложненными приступами фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов. Установлено, что терапия фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе малоэффективна в первый час наблюдения. Более чем в 90 % случаев приступ фибрилляции предсердий был устранен к концу первых суток независимо от примененного антиаритмического препарата. Разработанная нейросетевая модель прогнозирования времени купирования приступа фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе дает возможность работнику скорой медицинской помощи правильно выбрать оптимальные тактику и схему лечения исходя из индивидуального прогноза пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе, искусственные нейронные сети.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма у пожилых, встречающееся в практике врача скорой медицинской помощи [1, 2]. Больные с ФП, не поддающиеся медикаментозной кардиоверсии, подлежат госпитализации [3]. В последние два десятилетия частота госпитализаций пациентов с ФП увеличилась в 2–3 раза, что приводит, с одной стороны, к

удорожанию их лечения, а с другой — к разработке новых тактических решений и способов оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе [4, 5]. К таким способам можно отнести современные информационные технологии, среди которых особое место занимают искусственные нейронные сети. Они не программируются, не используют никаких правил вывода для постановки