

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ДИНАМИКЕ ПРИ ПОМОЩИ АКТИВНОЙ СВЧ-РАДИОМЕТРИИ

Михаил Сергеевич Громов, Игорь Владимирович Терехов

Саратовский военно-медицинский институт (начальник – проф. М.С. Громов), e-mail: trfi@mail.ru

Реферат

Показана возможность использования сверхвысокочастотных электромагнитных полей водосодержащих сред органов грудной полости для мониторинга воспалительной реакции при внебольничной пневмонии. Исследован уровень интерлейкинов 4 и 6, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ с оценкой их соотношения при внебольничной пневмонии в динамике. Установлено соответствие радиоизлучения водосодержащих сред органов грудной полости динамике иммуновоспалительного ответа при внебольничной пневмонии, что позволяет использовать новый диагностический метод для мониторинга воспалительных изменений внутренних органов при пневмонии.

Ключевые слова: ответ острой фазы, внебольничная пневмония, стимулированное излучение водосодержащих сред, мониторинг.

Известно, что большинство пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) могут и должны лечиться амбулаторно, а больные с тяжелым течением заболевания нуждаются в оперативном мониторинге воспалительно-инфильтративных изменений в легких в стационарных условиях. Это обстоятельство определяет актуальность разработки новых информативных, неинвазивных, безопасных и мобильных методов оценки состояния инфильтративно-воспалительных изменений легких, которые могут быть использованы как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [1]. Одним из таких методов является активная СВЧ-радиометрия, заключающаяся в зондировании тканей организма низкоинтенсивными радиоволнами частотой 65 ГГц и анализе стимулированного ими излучения водосодержащих сред на частоте 1 ГГц [2]. Показано, что уровень стимулированного излучения водосодержащих сред – тканевой жидкости и жидкости сосудистого русла – тесно связан с проницаемостью микроциркуляторного русла и интенсивностью транскапиллярного обмена в тканях [5].

Цель исследования: изучение возможности радиометрической оценки дина-

мики воспалительных изменений у больных.

Были обследованы 50 больных с верифицированным диагнозом ВП, без сопутствующей патологии, госпитализированных в первые сутки заболевания. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с ВП нетяжелого течения (ВП НТ), во 2-ю – 20 с ВП тяжелого течения (ВП ТТ). Группу контроля составили 30 здоровых лиц в возрасте 30–50 лет. Пневмонию диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями [1].

Динамику воспалительной реакции оценивали по характеру изменений концентрации в плазме крови интерлейкинов 4 и 6 (ИЛ-4, ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и интерферона- γ (ИФН γ). В процессе исследования было проанализировано соотношение ФНО α и ИЛ-4, отражающее состояние про- и противовоспалительного ответа, а также ИФН γ и ИЛ-4, уровень которых зависит от баланса Th1/Th2 клеток. В динамике сравнивали уровень цитокинов с показателями стимулированного излучения водосодержащих сред.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом в 1, 5, 15 и 20-е сутки от начала заболевания с использованием реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). В ходе исследования одновременно со взятием крови с помощью программно-аппаратного комплекса «Аквафон» (ООО «Телемак», г. Саратов) в утренние часы натощак в положении больного сидя с проекции легочных полей регистрировали интенсивность СВЧ-излучения водосодержащих сред [3]. Оценка регистрируемого излучения (волновой активности тканей – ВА) производилась в условных единицах: за 100 условных единиц принимался уровень излучения дис-

Таблица 1

Показатели цитокинемии и волновой активности (ВА) у больных нетяжелой внебольничной пневмонией

Показатели	Сутки заболевания			
	1-е	5-е	15-е	20-е
ИЛ-4, пг/мл	16,7±1,1*	16,6±1,3*	4,6±0,6*	2,5±1,1
ИЛ-6, пг/мл	22,1±3,5*	20,4±3,1*	5,1±1,7	2,6±1,5
ФНОα, пг/мл	134,4±5,1*	160,3±9,7*	73,7±6,2*	40,4±3,4*
ИНФγ, пг/мл	9,8±0,7*	8,8±1,3*	2,9±0,5	2,8±0,2
ИНФγ/ИЛ-4, ед.	0,59±0,07*	0,53±0,1*	0,63±0,03*	1,04±0,01
ВА, ед.	137,0±1,4*	118,6±1,2*	130,2±1,9*	113,3±2,2

* $p<0,05$ в сравнении с контрольными значениями. То же в табл. 2.

тиллята воды при 37°C [3]. Статистическая обработка результатов исследования производилась в программе Statistica 6.0. Рассчитывали выборочную среднюю и среднеквадратичное отклонение. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни.

Уровень ИЛ-6 у здоровых лиц составлял 5,3±0,5 пг/мл, ИЛ-4 – 3,9±1,5 пг/мл, ФНОα – 4,3±2,3 пг/мл, ИНФγ – 20,1 пг/мл. Содержание цитокинов в периферической крови больных ВП нетяжелого течения в динамике заболевания представлено в табл. 1. Результаты исследования взаимосвязи ФНОα и ИЛ-4, характеризующей состояние про-, противовоспалительной системы цитокинов, у больных нетяжелой ВП в динамике заболевания свидетельствуют о нарастании воспалительной реакции в первые 5 суток заболевания. Установлено, что уровень ВА у больных ВП НТ в 1-е сутки статистически значимо превышал значения группы контроля ($p=0,0014$). В течение первых 5 суток заболевания на фоне роста соотношения ИНФγ/ИЛ4 и достижения соотношением ФНОα/ИЛ-4 своего максимума регистрировалось статистически значимое ($p=0,043$) снижение значений ВА вплоть до своего локального минимума.

Начало периода разрешения, определяемое рентгенологически (в среднем на 5-е сутки заболевания), проявлялось статистически значимым ($p=0,0031$) снижением концентрации ИЛ-6, увеличением концентрации в крови ИНФγ ($p=0,014$), что указывало на превалирование в этот период Th1-типа иммунного ответа и сохранявшуюся активацию макрофагальной системы. С 5-х суток и вплоть до выздоровления регистрировалось снижение соотношения ФНОα/ИЛ-4 в основном за

счет уменьшения в крови уровня ФНОα при относительно постоянной концентрации ИЛ-4.

Таким образом, локальный минимум значений ВА совпадал с началом разрешения инфильтративных изменений в легких и снижением активности иммунновоспалительного ответа. На фоне роста соотношения ИНФγ/ИЛ-4 ВА водосодержащих сред органов грудной полости характеризовалась подъемом на 10%, что статистически значимо ($p=0,047$) отличалось от показателей предыдущего периода. При этом максимум соотношения ИНФγ/ИЛ-4 совпадал с локальным максимумом ВА, подтверждая тесные связи иммунновоспалительных изменений при ВП с состоянием водосодержащих сред органов грудной полости.

К окончанию периода разрешения (15-е сутки) на фоне существенного снижения уровня медиаторов воспаления, уровень отдельных цитокинов все еще характеризовался статистически значимым превышением значений группы контроля, в первую очередь ИЛ-6 ($p=0,037$) и ИНФγ ($p<0,001$).

Период реконвалесценции (15–20-е сутки) отличался дальнейшим снижением концентрации в крови ИЛ-6, ИЛ-4, а также ФНОα. В этот период рост концентрации ИНФγ сменился его статистически значимым ($p<0,001$) снижением, свидетельствуя о снижающейся активности макрофагов. Концентрация ИНФγ, оставшаяся повышенной у реконвалесцентов, перенесших ВП ТТ, на фоне нормализации уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНОα) свидетельствовала об активации макрофагов и, повидимому, отражала протекание процесса репарации ткани легкого.

Таблица 2

Показатели цитокинемии и волновой активности (ВА) у больных тяжелой внебольничной пневмонией

Показатели	Сутки заболевания			
	1-е	5-е	15-е	20-е
ИЛ-4, пг/мл	17,9±1,3*	17,7±1,6*	7,5±2,2*	3,8±1,1*
ИЛ-6, пг/мл	34,3±5,1*	22,4±3,9*	10,0±3,1*	6,3±1,2*
ФНО α , пг/мл	198,3±22,5*	179,1±5,8*	82,5±4,3*	53,7±1,9*
ИНФ γ , пг/мл	11,7±2,7*	9,6±1,4*	5,2±0,3*	3,8±0,4
ИНФ γ /ИЛ-4, ед.	0,65±0,09*	0,54±0,03*	0,69±0,03*	1,0±0,1
ВА, ед.	157,2±3,2*	161,9±1,7*	140,1±1,3*	122,3±2,3*

Нормализация у реконвалесцентов соотношения ИФН γ /ИЛ-4, характеризующего состояние баланса Th1/Th2 клеток, указывала на дифференциацию иммунного ответа в сторону Th2 (гуморального) типа. При этом положительная динамика соотношения ИФН γ /ИЛ-4 и ФНО α /ИЛ-4 к 20-м суткам сопровождалась статистически значимым снижением ВА ($p=0,03$) в сравнении с данным показателем предыдущего периода и достижением абсолютного минимума значений за весь период наблюдения.

Особенности цитокинового профиля у больных ВП тяжелого течения представлены в табл.2. Острый период ВП у больных с тяжелым течением характеризовался также существенной активацией воспалительного ответа, однако в сравнении с ВП НТ концентрация провоспалительного цитокина ИЛ6 превышала соответствующие значения на 13% ($p=0,047$), а ФНО α в 1,4 раза ($p<0,01$). Кроме того, первые сутки заболевания в сравнении с ВП НТ уровень ИФН γ в системном кровотоке характеризовался более низкой концентрацией ($p=0,02$). Анализ показал, что у больных с ВП ТТ наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) превышение соотношения ФНО α /ИЛ-4 в сравнении с таковым ВП НТ, что указывало на выраженное преобладание активности провоспалительных медиаторов воспаления с первых дней заболевания.

Завершение периода разгара и начало периода разрешения сопровождались кратковременным увеличением концентрации ИЛ-4 в 2,4 раза ($p<0,01$) и ИФН γ в 1,6 раза ($p<0,01$), характеризую усиление Th1 ответа. Однако соотношение ИФН γ /ИЛ-4 при ВП ТТ было статистически значимо ($p=0,03$) ниже, чем при ВП НТ, что

свидетельствовало о задержке активации клеточного звена иммунитета при тяжелом течении заболевания. К 5-м суткам соотношение ФНО α /ИЛ-4 статистически значимо ($p=0,036$) снижалось, становясь существенно меньше нормы за счет уменьшения концентрации ФНО α и кратковременного роста уровня ИЛ-4 – критериев развития аллергического ответа на бактериальный антиген.

ВА при ВП ТТ характеризовалась статистически значимым ($p=0,021$) превышением соответствующих значений в группе ВП НТ. В течение первых пяти суток заболевания отмечалась её стабилизация с тенденцией к её увеличению, однако уже с 5-х суток заболевания прослеживалось монотонное её снижение.

Начало разрешения инфильтративных изменений, регистрируемое на 7–10-е сутки и продолжавшееся вплоть до 15-х суток заболевания протекало на фоне монотонного снижения уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО α). Исследование ВА у больных с ВП ТТ в этот период показало снижение данного показателя, протекавшее как и в группе ВП НТ на фоне снижения соотношения ИФН γ /ИЛ-4 и ФНО α /ИЛ-4, свидетельствовавших о снижении активности макрофагальной системы, воспалительных процессов и активации гуморального иммунного ответа.

Согласно результатам проведенного исследования, имеет место модулирующее влияние медиаторов воспаления на ВА органов грудной полости при ВП. Так, усиление сосудистой проницаемости и формирование экссудативных изменений в легких формирующиеся на фоне повышенных значений острофазовых медиаторов воспаления (ИЛ-6, ФНО α) протекает

на фоне статистически значимого увеличения ВА тканей. Последующее уменьшение воспалительной реакции и разрешение инфильтративных изменений в легких сопровождаются снижением ВА водосодержащих сред органов грудной полости. Таким образом, модификация транскапиллярного обмена воды, происходящая под влиянием медиаторов воспаления, вследствие изменения эндотелиальной функции приводит к сдвигам молекулярной структуры воды и сопровождается изменением СВЧ-излучения водосодержащих сред [2, 3, 4, 6].

ВЫВОДЫ

1. Воспалительный процесс при внебольничной пневмонии сопровождается модификацией водной структуры, что позволяет рассматривать уровень их стимулированного СВЧ-излучения в качестве показателя, интегрально характеризующего состояние внутренней среды организма.

2. Активная резонансная радиометрия обладает высокой чувствительностью и может быть использована как метод оценки иммуновоспалительных проявлений внебольничной пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М.: ООО "Издательский дом "М-Вести", 2006. — 76 с.
2. Петросян В.И. Резонансное излучение воды в ра-

диодиапазоне // Письма в ЖТФ. — 2005. — № 23 (31). — С.29–33.

3. Терехов И.В., Громов М.С., Парфенюк В.К. Применение метода ТРФ-топографии в диагностике воспалительных изменений нижних отделов респираторного тракта // Саратов. научно-мед. ж. — 2008. — №1(19). — С.79–84.

4. Терехов И.В. Оценка сосудистой проницаемости с помощью активной радиометрии // Аспирант. вестн. Поволжья. — 2009. — №7–8. — С.187–190.

5. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патофизиология транскапиллярного обмена. — М.: Медицина, 1975. — 237 с.

6. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis // Chest. — 1998. — № 6 (113). — P.1632–1639.

Поступила 11.03.10.

CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE DYNAMICS BY MEANS OF ACTIVE ULTRA-HIGH FREQUENCY RADIOMETRY

M.S. Gromov, I.V. Terekhov

Summary

Shown was the possibility of using ultra-high frequency electromagnetic fields of water-based media of the chest cavity organs to monitor the inflammatory response in community-acquired pneumonia. Studied was the level of interleukins 4 and 6, tumor necrosis factor- α , interferon- γ to assess their correlation with community-acquired pneumonia in dynamics. Established was a correspondence between the radio emission of the water-based media chest cavity organs with the dynamics of immuno-inflammatory response in community-acquired pneumonia, which makes it possible to use this new diagnostic method for monitoring the inflammatory changes of the internal organs during pneumonia.

Key words: acute phase response, community-acquired pneumonia, stimulated emission of water-based media