

А.А.Савченко^{1,2}, Л.В.Дресвянкина¹, Ю.И.Гринштейн², А.И.Аристов²

Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных внебольничной пневмонией разной степени тяжести

1 – ФГБУ "НИИ медицинских проблем Севера" СО РАМН: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 г;

2 – ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

A.A.Savchenko^{1,2}, L.B.Dresvyankina¹, Yu.I.Grinshteyn², A.I.Aristov²

Features of neutrophilic granulocyte chemiluminescent activity in patients with community-acquired pneumonia

1 – Federal Institution Research Institute for Medical Problems of the North Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science; Krasnoyarsk, Russia;

2 – State Institution V.F.Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, the Healthcare Ministry of Russia; Krasnoyarsk, Russia

Summary

Aim. The aim of the study was to investigate luminol-dependent and lucigenin-dependent neutrophil granulocyte chemiluminescence in patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Methods. Forty-eight patients with moderate CAP and 40 patients with severe CAP were examined during two-week treatment. Primary and secondary reactive oxygen species (ROS) production was investigated using the chemiluminescence assay

Results. Patients with moderate CAP maintained a high-level ROS production for 2 weeks of the treatment; a trend towards improving neutrophil functional activity was seen after 7 days of the treatment. In patients with severe CAP superoxide radical production improved to the end of the study, whereas secondary ROS synthesis remained elevated during the entire treatment period with slowing secondary ROS accumulation rate to the end of the study which adversely affected neutrophilic granulocyte reactivity.

Conclusion. Thus, neutrophil granulocyte chemiluminescence disorders as well as clinical risk factors could be considered as predictors of severe CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, neutrophilic granulocytes, chemiluminescence, reactive oxygen species.

Резюме

Изучалось состояние люцигенин- и люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) у больных внебольничной пневмонией (ВП) разной степени тяжести. В течение 2 нед. терапии обследованы пациенты со средней степенью тяжести ($n = 48$) с тяжелой степенью ВП ($n = 40$). Уровень синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК) определялся с помощью анализа ХЛ. У больных ВП средней тяжести высокий уровень синтеза АФК сохранялся в течение 2 нед. терапии, но с тенденцией к нормализации функциональной активности нейтрофилов, начиная с 7-х суток лечения. У больных ВП тяжелой степени синтез супероксид-радикала нейтрофилами нормализовался к концу срока наблюдения, тогда как синтез вторичных АФК оставался повышенным в течение всего периода терапии, в конце которого скорость наработки вторичных АФК замедлялась, что оказало отрицательное влияние на реактивность НГ. Нарушение ХЛ-активности НГ наряду с клиническими факторами риска можно отнести к предикторам и маркерам тяжелой ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, нейтрофильные гранулоциты, хемилюминесценция, активные формы кислорода.

Пневмония остается одним из самых распространенных заболеваний респираторной системы с высоким уровнем летальности. По официальным данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, в 2010 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 449 673 случая заболевания пневмонией с уровнем заболеваемости среди лиц в возрасте старше 18 лет 3,88 [1, 2]. Согласно расчетам, учитывающим показатели статистики зарубежных стран и проведенных популяционных исследований, ожидаемая заболеваемость пневмонией должна составлять 14–15 ‰, что позволяет говорить об общем числе заболевших: в России ежегодно заболевают 1,5 млн человек [3]. Среди причин смерти в мире пневмония занимает 4–8-е места после сердечно-сосудистой патологии, онкологии-

ческих заболеваний, цереброваскулярной патологии и хронической обструктивной болезни легких и 1-е место – среди инфекционных болезней, являясь причиной каждой 2-й смерти в гериатрической популяции и 90 % летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет [4].

Реализация новых диагностических и прогностических подходов к ведению пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) основана на оценке биомаркеров, появляющихся при воспалительной реакции организма хозяина против микроорганизма, и позволяют своевременно выявить ВП, оценить степень ее тяжести и определить необходимость назначения и продолжительности антибактериальной терапии [5]. Нейтрофильные гранулоциты (НГ) представляют собой высокореактивное звено в иммунной системе.

Они первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [6–8]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление. Активированные нейтрофилы сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления. Это связано с тем, что НГ, являясь регуляторными клетками, способны в качестве эффекторов не только продуцировать цитотоксические молекулы, но и синтезировать широкий спектр различных цитокинов [9, 10]. Состояние "респираторного взрыва", которое развивается при взаимодействии клеток с объектами фагоцитоза, характеризуется хемилюминесцентной (ХЛ) активностью НГ.

Обсуждается значение синтеза ряда активных форм кислорода (АФК) в системе внешнего киллинга [9–12]. Исследование особенностей ХЛ-активности НГ позволит охарактеризовать механизмы воспалительного процесса и его регуляцию, а в дальнейшем — разработать методы прогноза характера течения и исхода заболевания.

Целью исследования явилось изучение состояния люцигенин- и люминолзависимой ХЛ НГ у больных ВП разной степени тяжести.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 88$; 69 % — мужчины, 31 % — женщины; возраст 18–60 лет), госпитализированные в пульмонологическое отделение МБУЗ "Городская клиническая больница № 20" (Красноярск) с диагнозом ВП при поступлении. Диагноз ВП устанавливался согласно Российским национальным рекомендациям по ВП (2010), *American Thoracic Society (ATS)* и *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* (2005, 2007) [2, 13, 14]. Степень тяжести определялась согласно клинико-лабораторным и инструментальным критериям [15], а также по шкале CURB-65 и соответствовала Международной классификации болезней 12-го пересмотра. У больных диагностирована ВП средней ($n = 48$) и тяжелой степени ($n = 40$). Поражение легочной ткани при тяжелой ВП в 72,0 % случаев было представлено вовлечением 1 доли легкого, в 15,5 % — полисегментарным 2-сторонним поражением, в 4,7 % — тотальным или субтотальным односторонним поражением легких, у 7,8 % — сегментарным поражением легочной ткани. При ВП средней степени тяжести преобладало сегментарное поражение легких (79,6 %), в 1,1 % случаев отмечалось полисегментарное 2-стороннее поражение легочной ткани, в 18,2 % — долевое поражение. В 1-е, 7-е и 14-е сутки госпитализации больным проводился забор крови. Группу контроля составили здоровые лица ($n = 112$) аналогичного возраста.

НГ выделялся из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте

плотности ($\rho = 1,077 \text{ г / см}^3$) фиколируографина для отделения лимфоцитов; $\rho = 1,119 \text{ г / см}^3$ — для выделения нейтрофилов. Люцигенин- и люминолзависимая спонтанная и индуцированная зимозаном ХЛ осуществлялась в течение 90 мин на 36-канальном ХЛ-анализаторе CL3606 (Россия) [16]. Определялись следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{\max}), максимальное значение интенсивности (I_{\max}), а также площадь под кривой (S) ХЛ. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивалось отношением S индуцированной ХЛ к S спонтанной ХЛ ($S_{\text{инд.}} / S_{\text{спонт.}}$) и определялось как индекс активации. Все исследования выполнены с информированного согласия обследуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2001).

Описание выборки производилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 % (C_{25} и C_{75} соответственно). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивалась по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных программ *Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007)*.

Результаты и обсуждение

При исследовании параметров спонтанной люцигенинзависимой ХЛ НГ у больных ВП средней степени тяжести обнаружено, что уже в 1-е сутки госпитализации T_{\max} ХЛ понижается и остается таким через 7 и 14 суток (табл. 1). С 1-х суток лечения и в течение всего периода обследования у больных данной группы повышается I_{\max} и $S_{\text{спонт.}}$ ХЛ. T_{\max} индуцированной зимозаном люцигенинзависимой ХЛ снижено только в 1-е сутки госпитализации, с 7-х суток данный показатель восстанавливается до контрольного уровня. С 1-х суток госпитализации и до конца наблюдаемого периода у больных ВП средней степени тяжести отмечаются повышенные показатели I_{\max} и S зимозаниндуцированной ХЛ. При этом индекс активации у данной группы больных снижен в 1-е и на 14-е сутки лечения.

У больных ВП тяжелой степени в 1-е сутки госпитализации снижено T_{\max} спонтанной люцигенинзависимой ХЛ НГ, с 7-х суток лечения данный показатель восстанавливается до контрольного диапазона (табл. 2). Только на 1-е и 7-е сутки лечения у больных данной группы повышены I_{\max} и $S_{\text{спонт.}}$ ХЛ нейтрофилов. При исследовании зимозаниндуцированной люцигенинзависимой ХЛ нейтрофилов обнаружено, что T_{\max} на 7-е сутки лечения превышает таковое в 1-е сутки госпитализации, но на 14-е сутки лечения вновь возвращается к исходному уровню, соответствующему контрольному диапазону. I_{\max} и $S_{\text{инд.}}$ ХЛ повышается только в 1-е сутки лечения, затем данные показатели снижаются до контрольного уровня. Также на 1-е сутки лечения у больных ВП тяжелой степени отмечается снижение индекса активации.

В результате сравнительного анализа ХЛ-активности НГ у больных ВП средней и тяжелой степени

Таблица 1
Люцигенинзависимая ХЛ-активность НГ у больных ВП средней степени тяжести в динамике лечения (Ме, С₂₅–С₇₅)

| Показатель | Контроль, $n = 112$ | Больные ВП | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 1-е сутки, $n = 24$ | 7-е сутки, $n = 16$ | 14-е сутки, $n = 16$ |
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| T_{\max} , с | 2 552 (1 759–3 547) – | 1 476 (1 093–2 240) $p_1 < 0,001$ | 1 864 (1 484–2 358) $p_1 = 0,038$ | 1 550 (1 121–3 473) $p_1 = 0,012$ |
| I_{\max} , о. е. $\times 10^3$ | 6,79 (2,58–14,28) – | 17,82 (10,08–51,50) $p_1 < 0,001$ | 28,43 (4,03–51,61) $p_1 = 0,012$ | 25,15 (1,53–54,13) $p_1 = 0,019$ |
| S , о. е. $\times c \times 10^5$ | 3,05 (1,04–9,51) – | 14,93 (6,13–28,10) $p_1 < 0,001$ | 9,84 (4,09–23,30) $p_1 = 0,027$ | 17,20 (8,98–20,10) $p_1 = 0,023$ |
| Зимозаниндуцированная ХЛ | | | | |
| T_{\max} , с | 2 029 (1 618–2 647) – | 1 444 (1 086–1 992) $p_1 = 0,001$ | 1 656 (935–2 159) – | 1 537 (1 046–2 986) – |
| I_{\max} , о. е. $\times 10^3$ | 11,16 (7,63–27,68) – | 39,67 (17,24–56,73) $p_1 < 0,001$ | 24,39 (11,78–61,69) $p_1 = 0,015$ | 49,83 (19,69–64,81) $p_1 = 0,009$ |
| S , о. е. $\times c \times 10^6$ | 5,65 (2,95–15,49) – | 17,55 (8,50–49,84) $p_1 = 0,002$ | 24,30 (7,92–28,90) $p_1 = 0,011$ | 15,95 (7,60–21,55) $p_1 = 0,041$ |
| $S_{\text{инд.}} / S_{\text{спонт.}}$ | 1,77 (1,11–3,22) – | 1,28 (0,70–2,01) $p_1 = 0,018$ | 1,68 (1,06–3,01) – | 0,99 (0,90–1,07) $p_1 = 0,035$ |

Примечание: p₁ – статистически значимые различия с контрольными показателями.

установлено, что при тяжелой степени ВП I_{max} зимозаниндуцированной люцигенинзависимой ХЛ в 1-е сутки лечения ниже, чем при средней степени тяжести (p = 0,047). T_{max} спонтанной люцигенинзависимой ХЛ на 7-е сутки лечения при тяжелой степени ВП выше, чем при средней степени тяжести (p = 0,048). Других статистически достоверных различий значений люцигенинзависимой ХЛ нейтрофилов крови у больных ВП разной степени тяжести не обнаружено.

Известно, что люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная АФК и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [9–12].

В результате исследования люцигенинзависимой ХЛ НГ охарактеризовано состояние активности

НАДФН-оксидазы в НГ у больных ВП разной степени тяжести. В то же время бактерицидная активность нейтрофилов также определяется и уровнем синтеза вторичных форм кислорода [16, 17]. Для оценки суммарного уровня синтеза и первичных, и вторичных АФК определены показатели люминолзависимой ХЛ.

При исследовании спонтанной люминолзависимой ХЛ НГ у больных ВП средней тяжести обнаружено повышение I_{max} и S ХЛ на 1-е, 7-е и 14-е сутки лечения по сравнению с контролем (табл. 3): на 7-е сутки лечения у больных данной группы наблюдается понижение S_{спонт.} ХЛ относительно исходного уровня. Установлено также, что T_{max} зимозаниндуцированной люминолзависимой ХЛ нейтрофилов у больных ВП на 1-е и 7-е сутки лечения ниже, чем

Таблица 2
Люцигенинзависимая ХЛ активность НГ у больных ВП тяжелой степени в динамике лечения (Ме, С₂₅–С₇₅)

| Показатель | Контроль, $n = 112$ | Больные ВП | | |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 1-е сутки, $n = 40$ | 7-е сутки, $n = 24$ | 14-е сутки, $n = 20$ |
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| T_{\max} , с | 2 552 (1 759–3 547) | 1 803 (984–2 243) $p_1 < 0,001$ | 2 894 (1 523–4 827) $p_2 = 0,005$ | 2 187 (1 413–2 986) $p_2 = 0,031$ |
| I_{\max} , о. е. $\times 10^3$ | 6,79 (2,58–14,28) – | 13,35 (9,25–32,63) $p_1 < 0,001$ | 15,60 (6,42–23,60) $p_1 = 0,023$ | 13,06 (5,86–22,45) – |
| S , о. е. $\times c \times 10^5$ | 3,05 (1,04–9,51) – | 12,40 (5,29–23,93) $p_1 < 0,001$ | 8,69 (3,22–17,25) $p_1 = 0,041$ | 7,63 (4,12–14,62) – |
| Зимозаниндуцированная ХЛ | | | | |
| T_{\max} , с | 2 029 (1 618–2 647) – | 1 776 (1 108–2 495) – | 2 441 (1 192–3 040) $p_2 = 0,022$ | 1 818 (1 468–2 660) $p_2 = 0,011$ |
| I_{\max} , о. е. $\times 10^3$ | 11,16 (7,63–27,68) – | 20,44 (9,24–38,70) $p_1 = 0,023$ | 25,96 (7,50–39,50) – | 14,77 (7,61–28,31) $p_2 = 0,009$ |
| S , о. е. $\times c \times 10^6$ | 5,65 (2,95–15,49) – | 13,67 (8,09–28,99) $p_1 = 0,002$ | 12,15 (3,80–22,00) – | 7,91 (5,03–21,65) – |
| $S_{\text{инд.}} / S_{\text{спонт.}}$ | 1,77 (1,11–3,22) – | 1,07 (0,75–2,05) $p_1 = 0,005$ | 1,42 (1,16–2,12) – | 1,34 (0,84–1,92) – |

Примечание: статистически значимые различия: p₁ – с контрольными показателями; p₂ – с показателями на 1-е сутки лечения; p₃ – с показателями на 7-е сутки лечения.

Таблица 3

Люминолзависимая ХЛ активность НГ у больных ВП средней тяжести в динамике лечения (Ме, С₂₅–С₇₅)

| Показатель | Контроль, n = 125 | Больные ВП | | |
|--|-------------------------|---|---|--|
| | | 1-е сутки, n = 48 | 7-е сутки, n = 46 | 14-е сутки, n = 32 |
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| T _{max} , с | 966 (587–1 514) | 805 (434–1 172) | 1 108 (646–1 613) | 1 480 (948–1 710) |
| I _{max} , о. е. × 10 ³ | 7,98 (3,26–21,01) – | 55,74 (32,35–92,19) p ₁ < 0,001 | 50,67 (17,08–79,08) p ₁ < 0,001 | 54,81 (51,35–102,51) p ₁ = 0,004 |
| S, о. е. × с × 10 ⁵ | 2,66 (1,12–7,18) – | 35,15 (21,00–50,68) p ₁ < 0,001 | 24,50 (10,10–36,10) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,044 | 29,10 (12,90–35,50) p ₁ = 0,006 |
| Зимозаниндуцированная ХЛ | | | | |
| T _{max} , с | 1 098 (796–1 463) – | 806 (619–1 168) p ₁ < 0,001 | 934 (608–1 166) p ₁ = 0,04 | 1 294 (1 051–1 371) – |
| I _{max} , о. е. × 10 ³ | 17,48 (7,02–34,62) – | 113,32 (52,84–130,44) p ₁ < 0,001 | 113,16 (39,28–134,02) p ₁ < 0,001 | 72,33 (62,90–126,45) p ₁ = 0,018 |
| S, о. е. × с × 10 ⁶ | 5,47 (1,97–12,63) – | 56,30 (35,30–94,71) p ₁ < 0,001 | 52,00 (23,80–62,60) p ₁ < 0,001 | 38,70 (23,40–39,40) p ₁ = 0,006 |
| S _{инд.} / S _{спонт.} | 1,74 (1,34–2,50) – | 1,66 (1,17–2,85) – | 1,92 (1,32–2,94) – | 1,29 (1,12–1,41) p ₁ = 0,043 |

Примечание: статистически значимые различия: p_1 – с контрольными показателями; p_2 – с показателями на 1-е сутки лечения.

у лиц контрольной группы, но к 14-м суткам данный показатель восстанавливается. На всем протяжении обследования у больных ВП средней тяжести повышены I_{\max} и $S_{\text{инд.}}$ ХЛ, однако индекс активации по люминолзависимой ХЛ у данной группы больных на 14-е сутки лечения снижен относительно контрольного диапазона.

У больных ВП тяжелой степени на 7-е и 14-е сутки лечения отмечается увеличение T_{\max} спонтанной люминолзависимой ХЛ НГ относительно контрольного уровня (табл. 4). При этом длительность T_{\max} на 14-е сутки лечения значительно превышает уровень, выявляемый при госпитализации пациентов. В течение всего периода наблюдения у больных данной группы отмечены повышенные значения I_{\max}

и $S_{\text{спонт.}}$ люминолзависимой ХЛ. На 7-е сутки наблюдается снижение S ХЛ относительно исходного уровня, а на 14-е сутки выявляется повышение I_{\max} относительно уровня, определяемого на 7-е сутки. При исследовании индуцированной зимозаном люминолзависимой ХЛ НГ обнаружено снижение T_{\max} на 1-е и 14-е сутки лечения по сравнению с контролем. На всем протяжении периода обследования у данной группы больных по сравнению с контролем установлены повышенные значения I_{\max} и $S_{\text{инд.}}$ ХЛ. На 14-е сутки лечения I_{\max} и $S_{\text{инд.}}$ ХЛ нейтрофилов у больных ВП тяжелой степени превышают значения, выявленные на 7-е сутки лечения.

При сравнении показателей люминолзависимой ХЛ НГ у больных ВП средней и тяжелой степени

Таблица 4

Люминолзависимая ХЛ активность НГ у больных ВП тяжелой степени в динамике лечения (Ме, С₂₅–С₇₅)

| Показатель | Контроль, n = 125 | Больные ВП | | |
|--|-------------------------|--|--|--|
| | | 1-е сутки, n = 48 | 7-е сутки, n = 28 | 14-е сутки, n = 20 |
| Спонтанная ХЛ | | | | |
| T _{max} , с | 966 (587–1 514) – | 835 (533–1 744) – | 1 471 (793–1 996) p ₁ = 0,018 | 1 269 (763–2 697) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,049 |
| I _{max} , о. е. × 10 ³ | 7,98 (3,26–21,01) – | 31,12 (17,38–65,20) p ₁ < 0,001 | 27,69 (11,02–45,65) p ₁ < 0,001 | 39,26 (16,13–55,89) p ₁ < 0,001 p ₃ = 0,042 |
| S, о. е. × с × 10 ⁵ | 2,66 (1,12–7,18) – | 21,00 (12,55–43,30) p ₁ < 0,001 | 17,50 (5,61–24,75) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,042 | 21,65 (13,90–26,0) p ₁ < 0,001 |
| Зимозаниндуцированная ХЛ | | | | |
| T _{max} , с | 1 098 (796–1 463) – | 865 (561–1 334) p ₁ = 0,020 | 1 220 (880–1 450) – | 858 (682–1 280) p ₁ < 0,001 |
| I _{max} , о. е. × 10 ³ | 17,48 (7,02–34,62) – | 71,42 (38,74–118,08) p ₁ < 0,001 | 51,11 (27,55–103,78) p ₁ < 0,001 | 67,93 (33,19–110,54) p ₁ < 0,001 p ₃ = 0,042 |
| S, о. е. × с × 10 ⁶ | 5,47 (1,97–12,63) – | 46,55 (23,90–79,55) p ₁ < 0,001 | 28,20 (11,10–52,30) p ₁ < 0,001 | 41,10 (23,30–60,27) p ₁ < 0,001 p ₃ = 0,044 |
| S _{инд.} / S _{спонт.} | 1,74 (1,34–2,50) | 1,87 (1,36–3,30) | 1,91 (1,37–2,60) | 1,83 (1,37–2,41) |

Примечание: статистически значимые различия: p_1 – с контрольными показателями; p_2 – с показателями на 1-е сутки лечения; p_3 – с показателями на 7-е сутки лечения.

обнаружено, что при тяжелой степени I_{\max} и $S_{\text{спонт}}$ ХЛ в 1-е сутки лечения ниже, чем при средней степени тяжести ($p = 0,003$ и $p = 0,033$ соответственно). Также в этот период у больных ВП тяжелой степени выявляется понижение I_{\max} индуцированной зимозаном ХЛ ($p = 0,046$).

В результате ХЛ-анализа охарактеризованы особенности синтеза АФК нейтрофильными гранулоцитами в динамике лечения в зависимости от степени тяжести ВП. Необходимо подчеркнуть, что генерация АФК является важным защитным механизмом, лежащим в основе неспецифического иммунитета [18]. У больных ВП средней тяжести на всем протяжении обследования повышен уровень синтеза и первичных и вторичных АФК нейтрофильными гранулоцитами как в состоянии относительного покоя (спонтанная ХЛ), так и при активации функциональной активности (индуцированная зимозаном ХЛ). При этом индекс активации по люцигенинзависимой ХЛ снижен на 1-е и 14-е сутки лечения, а по люминолзависимой — только на 14-е сутки. Индекс активации характеризует способность метаболической системы нейтрофилов к усиленному синтезу АФК при функциональной активации [9, 16]. Можно предположить, что в отдельные периоды лечения проявляется недостаточность метаболической системы НГ у больных данной группы к обеспечению функциональной активности.

При ВП средней тяжести сокращается T_{\max} спонтанной люцигенинзависимой ХЛ. T_{\max} характеризует скорость развития "дыхательного взрыва" в случае регуляторного или антигенного воздействия на клетку. Спонтанная ХЛ-реакция развивается за счет регуляторного влияния оптимизации температуры на метаболизм НГ. Следовательно, сокращение T_{\max} спонтанной люцигенинзависимой ХЛ при средней степени тяжести ВП характеризует способность метаболической системы нейтрофилов к высокому уровню продукции супероксид-радикала. При активации НГ T_{\max} при синтезе супероксид-радикала сокращается только на 1-е сутки лечения, тогда как при синтезе вторичных АФК — на 1-е и 7-е сутки. Восстановление T_{\max} синтеза первичных и вторичных АФК предположительно связано с тенденцией к нормализации функциональной активности НГ у больных ВП средней тяжести.

При тяжелой степени ВП также наблюдается повышение уровня синтеза первичных и вторичных форм кислорода НГ, находящихся в состоянии относительного покоя с 1-х по 14-е сутки терапии. При индукции "респираторного взрыва" изначально повышенный уровень синтеза супероксид-радикала уже на 7-е сутки восстанавливается до контрольного диапазона, уровень синтеза вторичных АФК сохраняется повышенным в течение всего периода обследования. Сокращение T_{\max} для спонтанной люцигенинзависимой ХЛ выявляется только в 1-е сутки лечения, тогда как при спонтанной люминолзависимой ХЛ на 7-е и 14-е сутки лечения обнаружено замедление T_{\max} . Следовательно, у больных ВП тяжелой степени в процессе лечения выявляется восста-

новление времени активации НАДФН-оксидазы нейтрофилов в состоянии покоя, но при выраженном замедлении времени на активацию ферментов, синтезирующих вторичные АФК. В то же время T_{\max} индуцированной люминолзависимой ХЛ снижено на 1-е и 14-е сутки лечения, что определяется высоким уровнем индуцированной реактивности нейтрофилов в эти периоды.

При сравнительном анализе ХЛ-активности НГ у больных ВП средней и тяжелой степени установлено, что при тяжелой степени ВП в 1-е сутки лечения уровень синтеза вторичных АФК ниже, так же, как и уровень индуцированного синтеза супероксид-радикала.

Заключение

Таким образом, у больных ВП отмечается повышенный уровень синтеза первичных и вторичных АФК нейтрофильными гранулоцитами, находящимися как в состоянии относительного покоя, так и при индукции "респираторного взрыва". У больных ВП средней степени тяжести высокий уровень синтеза АФК сохраняется в течение 2 нед. лечения, но, исходя из кинетики ХЛ-реакции, можно сделать заключение о тенденции к нормализации функциональной активности нейтрофилов уже с 7-х суток лечения. У больных ВП тяжелой степени уровень синтеза АФК нейтрофильными гранулоцитами в 1-е сутки лечения ниже, чем при средней степени тяжести заболевания. При этом синтез супероксид-радикала нейтрофилами нормализуется к концу срока наблюдения, тогда как синтез вторичных АФК остается повышенным в течение всего периода лечения, причем по его завершении скорость наработки вторичных АФК замедляется, что отрицательно влияет на реактивность НГ.

Известно, что в условиях оксидативного стресса наблюдается миграция клеток иммунной системы из кровотока в легочную ткань и их активация [19]. Именно в легочной ткани фагоцитирующие клетки являются первым "бастионом" для нейтрализации возбудителей ВП. Очевидно, что более тяжелое течение ВП связано с недостаточным ответом альвеолярных макрофагов и других фагоцитирующих клеток на воздействие возбудителя. Следует обратить внимание, что недостаточная неспецифическая реактивность в виде продукции АФК нейтрофильными гранулоцитами свойственна в большей степени людям пожилого возраста, имеющим в анамнезе хронические обструктивные заболевания легких или иные ассоциированные состояния (патологии сердечно-сосудистой системы, печени, почек). Тяжелое течение ВП отмечается именно у этой категории больных, а также у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и наркоманов. Перечисленные ассоциированные состояния, по сути, являются факторами риска развития тяжелой ВП. В то же время к предикторам и маркерам тяжелой ВП, наряду с клиническими факторами риска, можно отнести нарушение ХЛ-активности НГ.

Литература / References

1. Заболеваемость населения России в 2010 году: Статистические материалы. М.; 2011; Часть III. / Morbidity of Russian Population in 2010: Statistic findings [Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2010 godu: statisticheskie materialy]. Moscow; 2011; Part III (in Russian).
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.; 2010. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired Pneumonia in Adults: Practical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Posobie dlya vrachey]. Moscow; 2010 (in Russian).
3. Вовк Е.И., Верткин А.Л. Внебольничная пневмония в начале XXI века: плата за жизнь в большом городе. Лечащий врач. 2008; 8: 63–65. / Vovk E.I., Vertkin A.L. Community-acquired pneumonia at early XXI century: pay for the life in a city. Lechashchiy vrach. 2008; 8: 63–65 (in Russian).
4. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007. / Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired Respiratory Infections: Practical guidelines. [Vnebol'nichnye infektsii dykhatel'nykh putey: Rukovodstvo dlya vrachey]. Moscow: Prem'er MT, Nash Gorod; 2007 (in Russian).
5. Fernandez E. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study. BMC Geriatr. 2010; 10 (1): 1–21.
6. Савченко А.А., Зdzитовский Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилуминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом. Цитокины и воспаление. 2013; 12 (1–2): 115–119. / Savchenko A.A., Zdzitovskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Neutrophil granulocytes chemiluminescent activity and cytokine concentration in patients with diffuse purulent peritonitis. Tsitokiny i vospalenie. 2013; 12 (1–2): 115–119 (in Russian).
7. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. / Yarilin A.A. Immunology. [Immunologiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
8. Wright H.L., Moots R.J., Bucknall R.C., Edwards S.W. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (9): 1618–1631.
9. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. Новосибирск: Наука; 2009. / Kurtasova L.M., Savchenko A.A., Shkapova E.A. Clinical Aspects of Neutrophil Granulocyte Functional Disorders in Neoplastic Diseases [Klinicheskie aspekty funktsional'nykh narusheniy neytrofil'nykh granulotsitov pri onkopatologii]. Novosibirsk: Nauka; 2009 (in Russian).
10. Kasama T., Miwa Y., Isozaki T. et al. Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005; 4 (3): 273–279.
11. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилуминесценция. Успехи биологической химии. 2009; 49: 341–388. / Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence. Uspekhi biologicheskoy khimii. 2009; 49: 341–388 (in Russian).
12. Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G. et al. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils. Vet. Res. Commun. 2012; 36 (1): 29–33.
13. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171 (4): 388–416.
14. Chroneou A., Zias N., Beamis J.F., Craven D.E. Healthcare-associated pneumonia: principles and emerging concepts on management. Expert. Opin. Pharmacother. 2007; 8 (18): 3117–3131.
15. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия. Consilium Medicum. 2008; 3: 25–30. / Dvoretzkiy L.I. Community-acquired pneumonia: diagnosis and antibacterial therapy. Consilium Medicum. 2008; 3: 25–30 (in Russian).
16. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилуминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом. Медицинская иммунология. 2010; 12 (4–5): 437–440. / Kolenchukova O.A., Savchenko A.A., Smirnova S.V. Features of luminol-dependent and lucigenin-dependent neutrophil granulocyte chemiluminescence in patients with chronic rhinosinuitis. Meditsinskaya immunologiya. 2010; 12 (4–5): 437–440 (in Russian).
17. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. Am. J. Med. 2000; 109: 33–44.
18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. Пульмонология. 2012; 1: 5–10. / Soodaeva S.K. Free-radical lesions in respiratory disease. Pul'monologiya. 2012; 1: 5–10 (in Russian).
19. Liu R.-M., Pravia K.A.G. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis. J. Free Radic. Biol. Med. 2010; 48 (1): 1–15.

Информация об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБУ "НИИ медицинских проблем Севера" СО РАМН, зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т.Пшоники ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 212-52-63; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Дресвянкина Любовь Викторовна – аспирант лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБУ "НИИ медицинских проблем Севера" СО РАМН; тел.: (391) 212-52-63; e-mail: lyubov_filon@mail.ru

Гринштейн Юрий Исаевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 242-46-64; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Аристов Александр Иванович – ассистент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 295-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru

Поступила 24.02.14

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.24-002-07:616.155.392.4-073