

У.Р.Фархутдинов^{1,2}, А.М.Мирхайдаров²

Возрастные особенности процессов свободнорадикального окисления у больных внебольничной пневмонией

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450077, Уфа, ул. Ленина, д. 3;

2 – больница № 21: 450071, Уфа, Лесной пр-д, 3

U.R.Farkhutdinov, A.M.Mirkhaydarov

Age-related features of free radical oxidation in patients with community-acquired pneumonia

Summary

Production of reactive oxygen species (ROC) was studied in the whole blood samples of 62 patients with community-acquired pneumonia (CAP) aged 20 to 80 years using luminol-dependent chemiluminescence (ChL). The patients were divided into 2 groups. The 1st group included 32 patients of < 60 years old. The 2nd group included patients of ≥ 60 years old. The intensity of blood ChL was higher in the 1st group patients compared to those of the 2nd group. During the treatment course, elderly patients demonstrated slower improvement in clinical signs, longer maintenance of severe endotoxemia and lower ROC in the blood compared to younger patients.

Key words: community-acquired pneumonia, age-related, reactive oxygen species, of free radical oxidation.

Резюме

Используя метод регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ), исследовали продукцию активных форм кислорода (АФК) у 62 пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в возрасте от 20 до 80 лет. Были выделены 2 группы больных ВП. В 1-ю группу вошли 32 больных в возрасте до 60 лет. 2-ю группу составили 30 пациентов в возрасте ≥ 60 лет. У пациентов 1-й группы интенсивность ХЛ крови была выше, чем у больных 2-й группы. В процессе лечения ВП у больных пожилого возраста, по сравнению с молодыми пациентами, отмечалась замедленная динамика клинических симптомов, сохранялись высокий уровень эндотоксемии и низкой продукция АФК в крови.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, свободнорадикальное окисление, возрастные особенности, активные формы кислорода.

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) является одной из наиболее актуальных в современной медицине [1–3]. До настоящего времени заболеваемость ВП остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [1, 3]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении характера течения ВП, частом развитии осложнений и росте летальности при этом заболевании [2, 4]. Риск развития ВП существенно повышается с возрастом. Это обусловлено возрастными морфофункциональными изменениями, инволюционным иммунодефицитом, патологией различных органов и систем, низкой физической активностью [5, 6].

Значимой причиной развития и неблагоприятного течения заболеваний легких у лиц пожилого возраста является нарушение продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками. АФК определяют микробицидный потенциал фагоцитов: недостаточное образование метаболитов кислорода способствует снижению резистентности к инфекционным агентам [7, 8]. Установлено, что по мере старения организма происходит ослабление "кислородного взрыва" в нейтрофилах и угнетение их фагоцитарной активности [9, 10].

Очевидно, что для прогнозирования течения заболевания и оптимизации проводимой терапии необходима оценка возрастных особенностей гомеостаза у больных ВП.

Целью данной работы явилось исследование продукции активных форм кислорода в крови и оценка характера течения заболевания у пациентов с ВП разного возраста.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 62 больных ВП в возрасте от 20 до 80 лет, из них 28 женщин (45,8 %) и 34 мужчины (54,8 %). Все больные были разделены на 2 возрастные группы. В 1-ю группу вошли 32 больных ВП 20–60 лет, 2-ю группу составили 30 пациентов 60–80 лет. Диагноз пневмонии устанавливался на основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [1].

У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). В сыворотке крови определяли содержание молекул средней массы (МСМ) [11] и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12]. В цельной крови анализировали продукцию АФК методом регистрации спонтанной (Сп) и индуцированной (Ин) люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) [13]. В качестве индуктора фагоцитоза клеток крови использовали 18-часовую культуру *Staphylococcus sp.* штамма 209 (концентрация – 10⁹

микробных клеток в 1 мл). Анализировали спонтанное свечение (СпС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС) СпЛЗХЛ и ИнЛЗХЛ цельной крови больных. Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант/с.

Для количественной оценки состояния больных ВП рассчитывали клинический индекс тяжести [14]. Всем больным проводили стандартную терапию антибактериальными, дезинтоксикационными, муколитическими средствами [1]. Результаты исследования в обеих группах сопоставляли до и после проведенного лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы *Statistica for Windows* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования, показатели СпЛЗХЛ и ИнЛЗХЛ у больных 1-й группы были выше, чем у пациентов 2-й группы (табл. 1). СС СпЛЗХЛ у больных моложе 60 лет составила $7,73 \pm 0,81$ отн. ед., а СС ИнЛЗХЛ — $154,60 \pm 9,82$ отн. ед. vs $3,07 \pm 0,20$ отн. ед. и $50,23 \pm 4,33$ отн. ед. соответственно в группе пожилых пациентов ($p < 0,05$). Таким образом, у больных 2-й группы, по сравнению с пациентами 1-й группы, были снижены продукция АФК в крови и микробицидный потенциал фагоцитирующих клеток.

Проведенный сравнительный анализ показал корреляционную связь СС СпЛЗХЛ и СС ИнЛЗХЛ больных с содержанием лейкоцитов ($r = 0,44$; $r = 0,46$; $p < 0,05$) и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови ($r = 0,35$; $r = 0,42$; $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,49$; $r = 0,51$; $p < 0,05$) и сывороточным уровнем γ-глобулинов ($r = 0,78$; $r = 0,76$; $p < 0,05$).

При изучении клинической картины у больных ВП были установлены следующие особенности. Согласно анамнестическим данным, 71,9 % пациентов моложе 60 лет были госпитализированы в 1-е сут. заболевания. Объем поражения легочной ткани у 37,5 % больных составил целую долю, гипертермия $> 38^\circ\text{C}$

регистрировалась у 53,1 %, гнойный характер мокроты — у 75,0 %, лейкоцитоз в периферической крови — у 84,3 %, а повышенная СОЭ — у 93,7 %. Значительные нарушения ФВД и различные осложнения (плеврит, абсцедирование и т. д.) были выявлены соответственно у 40,6 % и у 28,1 % пациентов. При обследовании в 1-й группе только в 18,7 % случаев была выявлена сопутствующая патология внутренних органов: ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Клинический индекс тяжести состояния этих пациентов составил 3,5.

Напротив, 56,6 % больных 2-й группы были госпитализированы через 1 нед. и в еще более поздние сроки от начала заболевания. У пожилых пациентов гипертермия $> 38^\circ\text{C}$ была в 16,7 % случаев, гнойный характер мокроты — в 30,0 %, лейкоцитоз периферической крови и повышенная СОЭ — в 46,6 % и 43,3 % соответственно, долевого характера инфильтрации в легких — в 20,0 % случаев. Значительные нарушения легочной вентиляции регистрировались у 73,3 % больных, а осложнения различного характера — у 26,7 % обследованных. Такие сопутствующие заболевания, как ИБС, ГБ, ХОБЛ, были выявлены у 77,8 % пациентов. Клинический индекс тяжести состояния у пожилых больных составил 3,9. Таким образом, у больных 2-й группы течение ВП в большинстве случаев характеризовалось стертой симптоматикой воспаления, наличием фоновой патологии внутренних органов.

В процессе лечения у пациентов 1-й группы снижались показатели ЛЗХЛ крови (табл. 1). В частности, СС СпЛЗХЛ у них уменьшилась с $7,73 \pm 0,81$ отн. ед. до $4,31 \pm 0,29$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИнЛЗХЛ — с $154,60 \pm 9,82$ отн. ед. до $71,70 \pm 4,39$ отн. ед. ($p < 0,05$). У больных ВП 2-й группы после лечения показатели ЛЗХЛ крови существенно не изменились по сравнению с исходными значениями и были значительно ниже, чем в 1-й группе.

После лечения у большинства больных ВП 1-й группы прекратился кашель, исчезли хрипы в легких, в единичных случаях отмечались такие симптомы интоксикации, как слабость и потливость (рис. 1). Заметной у них оказалась и динамика показателей

Таблица 1
Динамика показателей ЛЗХЛ у пациентов с ВП (отн. ед.)

Показатели	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СпЛЗХЛ:				
СпС	$0,42 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,02^*$	$0,26 \pm 0,03^{**}$
МС	$1,38 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,08^{***}$	$0,78 \pm 0,06^*$	$0,51 \pm 0,05^{***}$
СС	$7,73 \pm 0,81$	$4,31 \pm 0,29^{***}$	$3,07 \pm 0,2^*$	$2,87 \pm 0,18^{**}$
ИнЛЗХЛ:				
СпС	$5,93 \pm 0,51$	$2,86 \pm 0,19^{***}$	$3,66 \pm 0,31^*$	$2,83 \pm 0,25^{***}$
МС	$20,18 \pm 1,83$	$9,20 \pm 0,88^{***}$	$8,20 \pm 0,61^*$	$6,34 \pm 0,59^{**}$
СС	$154,60 \pm 9,82$	$71,70 \pm 4,39^{***}$	$50,23 \pm 4,33^*$	$46,80 \pm 3,02^{**}$

Примечание: * – достоверность различий между группами до лечения ($p < 0,05$); ** – достоверность различий между группами после лечения ($p < 0,05$); *** – достоверность различий с данными до лечения в каждой группе ($p < 0,05$).

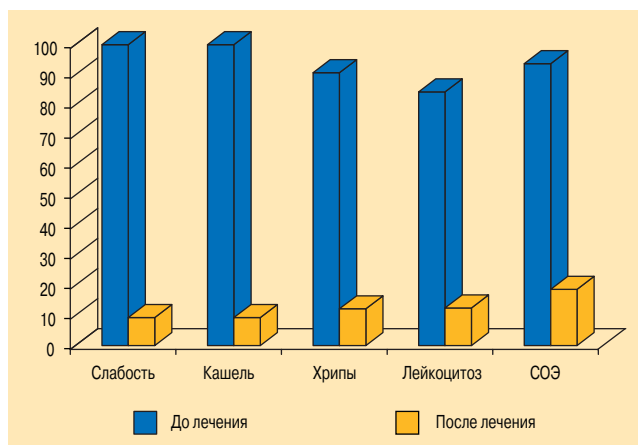


Рис. 1. Динамика клинических симптомов и показателей гемогаммы у больных ВП 1-й группы

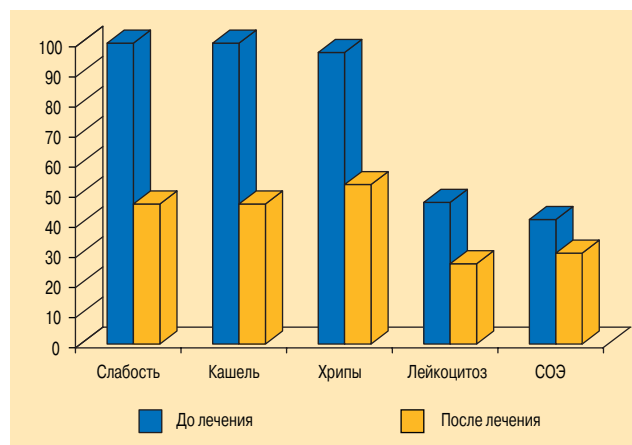


Рис. 2. Динамика клинических симптомов и показателей гемогаммы у больных ВП 2-й группы

общеклинического анализа крови. Умеренный лейкоцитоз выявлялся у 12,5 %, а повышенная СОЭ — у 18,7 % обследованных. Рентгенологическая динамика к исходу лечения была положительной у 75,0 % пациентов, течение заболевания было затяжным только в 12,5 % случаев. После лечения клинический индекс тяжести в 1-й группе составил $0,60 \pm 0,01$.

Совершенно иная картина заболевания наблюдалась у пожилых больных. Так, например, длительный субфебрилитет сохранялся у них в 53,3 % случаев. После лечения на слабость и кашель жаловались 46,7 % пациентов, хрипы в легких сохранялись у 53,3 % обследованных (рис. 2). При общеклиническом анализе крови в 26,7 % случаев выявлялся лейкоцитоз и в 30,0 % — повышенная СОЭ. Рентгенологические изменения в легочной ткани определялись у 73,3 % пожилых больных. Затяжное течение заболевания у них встречалось в 30,0 % случаев — чаще, чем в 1-й группе. Клинический индекс тяжести после лечения во 2-й группе оказался выше, чем в 1-й, и составил $1,02 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

Таким образом, в процессе лечения у пациентов моложе 60 лет происходило более полное разрешение воспалительного процесса, нормализовались лабораторные показатели и рентгенологическая картина легких, снижалась интенсивность генерации АФК в крови. Напротив, у пожилых больных динамика клинико-лабораторных показателей была медленной, чаще выявлялись случаи затяжного течения заболевания. После лечения интенсивность ЛЗХЛ крови у них была заметно ниже, чем в 1-й группе.

Анализируя полученные результаты, следует принять во внимание, что характер свечения цельной крови зависит от многих факторов.

Усиление ХЛ фагоцитирующих клеток наблюдается в присутствии антител, бактериальных липополисахаридов, иммунных комплексов [15]. Стимуляторами способности фагоцитов продуцировать АФК могут быть и продукты распада тканей [16]. В то же время при длительной циркуляции эндотоксины и ЦИК способны подавлять бактерицидную и поглощательную активность фагоцитов и блокировать рецепторный аппарат клеток [17, 18]. Примечательно, что состояние хронического эндотоксикоза является одной из характерных клинических особенностей возрастной патологии [6].

Как показало настоящее исследование, у больных ВП в обеих выделенных группах при госпитализации концентрации в сыворотке крови МСМ, являющихся маркерами эндотоксикоза и ЦИК, достоверно не отличались (табл. 2).

Тем не менее в процессе лечения у больных 1-й группы содержание МСМ снизилось с $0,250 \pm 0,003$ усл. опт. ед. до $0,210 \pm 0,002$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$), а ЦИК — с $171,2 \pm 5,3$ усл. опт. ед. до $140,2 \pm 4,1$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$).

У больных 2-й группы после лечения уровень ЦИК и содержание МСМ в сыворотке крови существенно не изменились и оказались выше, чем в 1-й группе. Представляется вероятным, что сохранение высокого уровня МСМ в сыворотке крови у пожилых больных является следствием снижения элиминации эндотоксинов в результате дисфункции фагоцитоза.

Таким образом, можно предполагать, что пониженная микробицидная активность клеток у пожилых пациентов вызывает затяжное течение ВП и развитие синдрома эндогенной интоксикации.

Таблица 2
Содержание МСМ и ЦИК в сыворотке крови у больных ВП (усл. опт. ед.)

Показатели	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МСМ	$0,250 \pm 0,003$	$0,210 \pm 0,002^{**}$	$0,260 \pm 0,004$	$0,250 \pm 0,003^*$
ЦИК	$174,2 \pm 5,1$	$140,2 \pm 4,1^{**}$	$178,7 \pm 6,2$	$169,8 \pm 5,1^*$

Примечание: * — достоверность различий между группами после лечения ($p < 0,05$); ** — достоверность различий с данными до лечения в каждой группе ($p < 0,05$).

Заключение

1. У пожилых больных ВП, по сравнению с пациентами моложе 60 лет, продукция АФК в крови снижена.
2. На фоне проводимой терапии у больных пожилого возраста, по сравнению с молодыми пациентами, остаются пониженными продукция АФК в крови и показатели эндотоксикоза, а также отмечается замедленная динамика клинических симптомов.

Литература

1. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.: М — Вести; 2006.
2. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика. Атмосфера 2003; 3: 7–10.
3. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community — acquired pneumonia. Ann. Intern. Med. 2003; 138: 109–118.
4. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Каминский В.В. Внебольничные стафилококковые пневмонии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 44–47.
5. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. Пульмонология 2001; 4: 91–97.
6. Кокосов А.Н. (ред.). Пневмология в пожилом и старческом возрасте. СПб.: МЕД. МАСС МЕДИА; 2005.
7. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. АКМ — главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. Смоленск; 2005. 32–35.
8. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
9. Воейков В.Л. Активные формы кислорода — патогены или целители? Клин. геронтол. 2003; 3: 27–40.
10. Di Lorenzo G., Bulistreri C.R., Condore G. et al. Granulocyte and natural killer activity in the elderly. Mech. Ageing Dev. 1999; 108: 25–38.
11. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клин. мед. 1981; 10: 38–42.
12. Меньшиков В.В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
13. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминесценции ХЛ — 003. В кн.: Бурлакова Е.В. (ред.). Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения. М.: РУДН; 2005. 147–155.
14. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы. Тер. арх. 1986; 3: 63–71.
15. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа; 1995.
16. Ерохин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. СПб.: Logos; 1995.
17. Пермяков И.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита. Арх. пат. 1989; 5: 3–11.
18. Яхонтова О.И., Дудинова О.П. Роль иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени и их динамика в процессе лечения. Тер. арх. 1992; 2: 10–15.

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич — д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней БГМУ, зав. пульмонологическим отделением больницы № 21 Уфы; тел.: (347) 232-80-00; e-mail: babe@bk.ru
Мирхайдаров Альберт Марсельевич — врач отделения пульмонологии больницы № 21 Уфы; тел.: (347) 232-80-00

Поступила 19.01.09

© Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров А.М., 2009
УДК 616.24-002-07:616-008.9-074