

## Уровень провоспалительных цитокинов крови при внебольничной пневмонии

Ю. А. Осипов, А. В. Жестков, М. Ю. Осипов

Кафедры факультетской терапии, общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

### Резюме

**Цель работы:** улучшение диагностики и оптимизация медицинской помощи пациентам с внебольничной пневмонией (ВП) на основе анализа взаимосвязи клинических и иммунологических показателей крови.

Обследовано 124 человека, среди которых было 60 пациентов с ВП. Контрольная группа — 64 практически здоровых донора. Все больные с ВП (32 мужчины и 28 женщин в возрасте от 18 до 70 лет) подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и диагностических наборов ООО «Протеиновый контур» (С-Петербург, Россия)

Содержание в крови цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) в острой фазе пневмонии превышало контрольные величины соответственно в 1,6; 3,8; 1,7 и 1,9 раза (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Выявлены индивидуальные колебания указанных параметров в зависимости от периода болезни и степени тяжести. При тяжелом и осложненном течении ВП особенно сильно возрастал уровень ИЛ-8 (в 13,0 раз по сравнению со здоровыми людьми), а концентрация ИФН- $\alpha$ , снизилась в 1,15 раз. Аналогичная тенденция прослеживалась и при затяжном течении ВП.

**Заключение:** характер изменений концентрации цитокинов крови при ВП имеет четкую тенденцию увеличения от начальной к конечной стадии заболевания, от легкого к тяжелому, осложненному течению болезни, что определяет значимую роль цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе ВП.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, иммунология, цитокины крови.

### Введение

**Цель работы:** улучшение диагностики и оптимизация медицинской помощи пациентам с ВП на основе анализа взаимосвязи клинических и иммунологических показателей крови.

ВП — самая большая группа пневмоний, с которой приходится сталкиваться практикующему врачу, как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, наличие широкого спектра высокоэффективных антибактериальных препаратов и их активное применение, ВП по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней, в том числе и в социально развитых странах.

В России по расчетным данным заболеваемость ВП составляет примерно 14–15%, а общее число заболевших — более 1,5 млн человек в год [1].

В настоящее время не вызывает сомнения, что активация неспецифических и специфических иммунных реакций связана с влиянием на различные гомеостатические системы организма целого ряда универсальных медиаторов, среди которых особое место занимают цитокины, контролирующие процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности [2–6].

Вместе с тем, остается множество нерешенных вопросов, касающихся реакции иммунной системы, цитокинового каскада на острый, затяжной и осложнившийся воспалительный процесс в легких.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 124 человека, среди которых было 60 пациентов с ВП. Контрольную группу составили 64 практически здоровых доноров. Дизайн исследования включал в себя клинические, инструментально-лабораторные методы, статистическую обработку цифровых данных.

Все больные с ВП (32 мужчины и 28 женщин в возрасте от 18 до 70 лет) подвергались

Ю. А. Осипов — Заслуженный врач РФ, проф. кафедры факультетской терапии;

А. В. Жестков — д. м. н., профессор, зав. кафедрой.

комплексному клинико-лабораторному исследованию. Для характеристики степени тяжести ВП, фазы процесса, кроме жалоб, анамнеза заболевания, объективных показателей учитывались результаты ЭКГ, рентгенографии органов дыхания.

Постановка диагноза ВП базировалась на рекомендациях Европейского респираторного общества [7, 8, 9], комиссии по антибиотической политике при Минздравсоцразвития РФ и РАМН [1, 10], а также критериях, предложенных ведущими пульмонологами России [11, 12, 13]. Учитывали следующие критерии при разделении больных с ВП по степени тяжести:

- нетяжелая пневмония (легкое течение) — лица в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний (13 человек);
- среднетяжелое течение устанавливалось в возрасте 60 лет и старше и/или при наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хронические заболевания печени, хронический алкоголизм), а также госпитализированные в течение последнего года по поводу пневмонии (17 пациентов);
- тяжелая ВП регистрировалась при наличии двухсторонней, многодолевой или абсцедирующей пневмонии, дыхательной или сосудистой недостаточности, быстром прогрессировании процесса, лейкопении или гиперлейкоцитозе, признаках почечной недостаточности (30 больных).

Затяжное течение ВП диагностировано у 22 пациентов.

Из осложнений ВП чаще всего отмечались: дыхательная недостаточность I-II ст. (46,8%), метапневмонический экссудативный плеврит (11,3%), инфекционно-токсический шок (9,7%), абсцесс легкого (8,1%), ДВС-синдром (4,8%), миокардит (3,2%), причем сочетание двух и более осложнений отмечено у 15 (24,2%) пациентов.

Уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и диагностических наборов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку данных проводили на компьютере с использованием прикладной программы «Statgraphics». Достовер-

ность полученных результатов определена по t-критерию Стьюдента для параметрических данных и точному критерию Фишера для непараметрических данных.

Работа рассмотрена и одобрена этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

## Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследований, общее содержание цитокинов в острой фазе пневмонии достоверно выше, чем у лиц группы контроля (табл. 1).

Так, уровни ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 превышали контрольные величины соответственно в 1,6; 3,8; 1,7; 1,9 раза (во всех случаях  $p < 0,05$ ), однако, более детальный анализ выявил индивидуальные колебания указанных параметров в зависимости от периода болезни и степени тяжести.

Одним из ключевых цитокинов иммунных механизмов является **фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )**. В период разгара ВП уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови возрос и составил  $73,55 \pm 3,08$  пг/мл ( $45,97 \pm 2,26$  пг/мл у здоровых доноров,  $p < 0,05$ ); а перед выпиской из стационара выявлялась тенденция к нормализации ФНО- $\alpha$  ( $56,34 \pm 2,19$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), хотя у 14 из 36 пациентов показатели так и не достигли значений контроля (табл. 1).

Максимальные различия по содержанию в крови ФНО- $\alpha$  между больными с тяжелой ВП и лицами с легким и среднетяжелым течением ВП зарегистрированы на 3-и сутки от начала заболевания:  $89,14 \pm 2,75$  пг/мл и  $52,30 \pm 2,66$  пг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

При затяжном течении ВП лишь у 6-и из 22-х человек отмечены повышенные уровни (в 1,3 раза) ФНО- $\alpha$ . У остальных 16 пациентов увеличение в крови количества провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  не было выявлено. Вероятно, это связано с тем, что высокая концентрация ФНО- $\alpha$  наблюдалась в более ранние сроки болезни. Низкие концентрации в крови ФНО- $\alpha$  (8 пациентов) могут быть также связаны с явлениями угнетения макрофагальной защиты организма при неэффективном лечении ВП [14, 15, 16].

Таблица 1. Показатели провоспалительных цитокинов у пациентов с ВП и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Цитокины крови	Доноры, контрольная группа (n=64)	Острый период ВП (n=60)	Выздоровление (n=36)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$45,97 \pm 2,26$	$73,55 \pm 3,08^*$	$56,34 \pm 2,19$
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	$188,17 \pm 17,36$	$715,05 \pm 18,12^*$	$205,18 \pm 16,05^{**}$
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$39,70 \pm 6,20$	$67,49 \pm 7,19^*$	$44,30 \pm 2,75^{**}$
ИЛ-8, пг/мл	$58,10 \pm 8,90$	$110,39 \pm 9,20^*$	$69,14 \pm 6,44$

Примечание. \* — Достоверность показателей цитокинов по отношению к контролю ( $p < 0,05$ );

\*\* — достоверность показателей цитокинов у выздоравливающих по отношению к острому периоду ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2. Показатели ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  сыворотки крови в зависимости от особенностей клинического течения ВП ( $M \pm m$ ), пг/мл

Группы обследованных	n	ФНО- $\alpha$	ИФН- $\gamma$
Остротекущая ВП:	60	73,55 $\pm$ 3,08	715,05 $\pm$ 18,22
– легкое течение	13	52,30 $\pm$ 2,66	736,16 $\pm$ 17,01
– среднетяжелое течение	17	68,25 $\pm$ 3,09	656,20 $\pm$ 17,12
– тяжелая и осложненная ВП	30	89,14 $\pm$ 2,75*	164,19 $\pm$ 15,10*
Затяжная ВП	22	48,60 $\pm$ 2,42*	172,20 $\pm$ 16,18*

Примечание. \* — различия достоверны по сравнению с легким течением ВП ( $p < 0,05$ ).

Период выздоровления характеризовался постепенной нормализацией в крови уровня ФНО- $\alpha$  (до 56,34 $\pm$ 2,19 пг/мл,  $p < 0,05$ ), хотя у 8 из 36 пациентов его концентрация сохранилась повышенной.

Увеличение сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  в 1,6 раза в острый период ВП, по-видимому, является ответом на стимуляцию грамотрицательными бактериями, антигеном которых является липополисахарид — компонент клеточной стенки бактерий. Потенцируя иммунные реакции макрофагов, ФНО- $\alpha$  ингибирует их рост и дифференцировку, что является важным для прогноза заболевания [17, 18, 19].

**Интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ )** — один из трех типов интерферона человека, обладающий наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами [20, 21, 22, 23].

В первые 5–7 дней от начала развития ВП отмечалось достоверное повышение концентрации в крови интерферона- $\gamma$  по сравнению с контрольной группой (715,05 $\pm$ 18,22 пг/мл и 188,17 $\pm$ 17,36 пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ) (таблица 1). Вместе с тем, детальный анализ выявленных отклонений от нормы ИФН- $\gamma$  обнаружил неодинаковую их направленность (табл. 2). При легком течении ВП содержание в крови ИФН- $\gamma$  было самым высоким (736,16 $\pm$ 17,01 пг/мл,  $p < 0,01$ ), затем по мере утяжеления болезни, присоединения осложнений (абсцедирование, экссудативный плеврит, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром) концентрация ИФН- $\gamma$  в крови прогрессивно снижалась. Дефицит интерферона- $\gamma$  регистрировался и при затяжном воспалении легких.

Трактовка выявленного дефицита ИФН- $\gamma$ , на наш взгляд, исходит из сущности изучаемого показателя. Известно, что интерферон- $\gamma$  (иммунный) синтезируется активированными Т-лимфоцитами в ответ на антигенный или митогенный стимул. Он обладает иммунорегуляторным, противовирусным и антипролиферативным действием. Снижение синтеза ИФН- $\gamma$  в остром периоде ВП при тяжелом, осложненном течении болезни может свидетельствовать о недостаточной эффективности защитных сил организма, что способствует персистированию воспалительного процесса.

Проведенный корреляционный анализ показателей иммунного статуса у больных в остром периоде ВП выявил прямую слабую корреляционную зависимость между уровнями ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,3$ ), которая может свидетельствовать о сонаправленном действии этих медиаторов воспаления.

В периоде выздоровления у 82,5% больных уровень ИФН- $\gamma$  в крови практически достиг показателей здоровых лиц, однако у остальных 17,5% пациентов он оставался повышенным. Сохранение ИФН- $\gamma$ -индуцированной воспалительной реакции, по-видимому, объясняется сохраняющейся персистенцией вируса в организме.

**Интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ )** является еще одним цитокином, реагирующим на остро возникающие воспалительные процессы в организме [4, 24].

В острой фазе ВП у всех обследованных отмечалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (67,49 $\pm$ 7,19 пг/мл и 39,70 $\pm$ 6,20 пг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ). При нетяжелой ВП сывороточный уровень ИЛ-1 $\beta$  был в 1,3 раза выше, чем у здоровых доноров ( $p < 0,05$ ), в то время как при тяжелой, осложненной пневмонии это повышение оказывалось более существенным (в 2,5–3 раза;  $p < 0,01$ ) (табл. 3).

При затяжном течении ВП уровень сывороточного ИЛ-1 $\beta$  зафиксирован повышенным у 19,5% обследованных, а в период выздоровления статистически значимый его избыток (в 1,4 раза выше показателей контрольной группы) у 16,8% наблюдаемых лиц.

Обнаружение избыточного накопления системного ИЛ-1 $\beta$  в остром периоде ВП подтверждает положение о том, что синтез ИЛ-1 $\beta$  является процессом, ответственным за развитие системного острофазового ответа (лихорадка, общее недомогание, лейкоцитоз) [25, 26, 27]. По нашему мнению, повышение уровня сывороточного ИЛ-1 $\beta$  является диагностическим критерием активности воспалительного процесса в легких.

**Интерлейкин-8 (ИЛ-8)** выполняет роль индуктора острых воспалительных реакций, сти-

Таблица 3. Показатели ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 сыворотки крови в зависимости от особенностей клинического течения ВП ( $M \pm m$ ), пг/мл

Группы обследованных	n	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-8
Остротекущая ВП:	60	67,49 $\pm$ 7,19	110,39 $\pm$ 9,20
– легкое течение	13	51,61 $\pm$ 3,20	112,26 $\pm$ 7,16
– среднетяжелое течение	17	53,40 $\pm$ 3,18	606,44 $\pm$ 8,31*
– тяжелая и осложненная ВП	30	99,25 $\pm$ 4,40*	754,30 $\pm$ 9,22*
Затяжная ВП	22	46,62 $\pm$ 3,35	238,25 $\pm$ 6,09*

Примечание. \* – различия достоверны по сравнению с легким течением ВП ( $p < 0,05$ ).

мулирует адгезивные свойства нейтрофилов [28-30].

Развитие ВП сопровождалось статистически значимым ( $p < 0,01$ ) подъемом концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови в 3,2 раза по сравнению с нормой: 110,39 $\pm$ 9,20 пг/мл и 58,10 $\pm$ 8,90 пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ).

Сопоставление полученных результатов с характером и длительностью течения воспаления показало, что для легких форм заболевания более свойственны пограничные значения уровня ИЛ-8 при дальнейшем достоверном их нарастании по мере утяжеления ВП.

При тяжелом течении ВП зарегистрирована гиперцитокинемия, наиболее выраженная в первые 10 суток от момента заболевания. Так, при поступлении в стационар у 8 из 30 больных концентрация ИЛ-8 в 6,2 раза ( $p < 0,05$ ) превышала аналогичные показатели у пациентов с легким и среднетяжелым течением ВП.

При положительной клинико-рентгенологической динамике воспалительного процесса (то есть в период выздоровления) концентрация в сыворотке крови ИЛ-8 у 24 из 36 больных достигла контрольных значений, а у остальных 12 человек показатели были выше нормы.

Затяжной воспалительный процесс в легких сопровождался более медленной динамикой нормализации сывороточного ИЛ-8. Средний показатель превышал уровень здоровых доноров в 4,1 раза (238,25 $\pm$ 6,09 пг/мл и 58,10 $\pm$ 8,90 пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которыми установлено, что интенсивные и длительные воспалительные процессы сопровождаются накоплением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. Так, ИЛ-1 $\beta$  является основным медиатором воспалительных реакций. Вместе с антигеном ИЛ-1 $\beta$  запускает иммунные процессы, индуцирует активацию и адгезию нейтрофилов, а ИЛ-8, являясь самым сильным хемоаттрактантом, определяет направленность движения нейтрофилов [5, 6, 26, 31, 32].

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что при ВП регистрируется гиперцитокинемия за счет провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8).

Характер изменения концентрации цитокинов крови при ВП имеет четкую тенденцию увеличения от начальной к конечной стадии заболевания, от легкого к тяжелому, осложненному течению болезни, что определяет значимую роль цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе ВП.

## Литература

1. Чучалин А. Г. Белая книга. Пульмонология. М.: Медицина, 2004; 1:7-34.
2. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология, 1995; 3: 30-44.
3. Козлов В. А. Научные аспекты современной цитокинотерапии при бактериальной инфекции: реальность и перспективы. Российские медицинские вести, 1999; 1: 52-54.
4. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000: 248.
5. Balkwill F. Cytokine Cell Biology. — Oxford University Press, Oxford, England, 2001: 272.
6. Barnes P. J., Shapiro S. D., Pauwels R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur. Respir. J., 2003; 22: 672-88.
7. Zabro M. T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. J. of Chemotherapy, 2001; 13: 3-8.
8. Niederman M. S., Mandell L. A., Anzueto A. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2001; 163: 1730-54.
9. Tannock G. W. Normal microflora. London: Chapman and Hall, 1995: 78.
10. Навашин С. М., Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: учебно-методическое пособие для врачей. М.: РМ-Вести, 1998: 28.
11. Новиков Ю. К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии. Русский медицинский журнал, 2006; 7: 537-43.
12. Ноников В. Е. Патогенетическая терапия пневмоний. Русский медицинский журнал, 2004; 21: 1193-95.
13. Синопальников А. И. Ведение больных внебольничной пневмонией в условиях стационара. Consilium medicum, 2004; 10: 760-68.
14. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких. Москва — Воронеж, 2000: 440.
15. Скопинцев М. А., Устьянцева И. М., Петухова О. В. Системный воспалительный ответ у больных внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести. 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник тезисов. М., 2005; 318: 94.

Полный список литературы см. на сайте [urmj.ru](http://urmj.ru)