

На правах рукописи

ЮРЛОВ
Сергей Леонидович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПНЕВМОНИЙ,
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ РОНКОЛЕЙКИНОМ И ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКИЙ
КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.05 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2002

Работа выполнена в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор В.Ю. Голофеевский

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Новик Андрей Аркадьевич

доктор медицинских наук, профессор Крылов Анатолий Александрович

Ведущее учреждение - Главный военный клинический
госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко

Защита диссертации состоится «___» января 2003 года
в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06
при Военно-медицинской академии
(194044, С.-Петербург, ул. Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной
библиотеке ВмедА им. С.М. Кирова.

Автореферат разослан «___» ноября 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Власенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, в разработке современных методов диагностики и лечения пневмоний, сохраняется стойкая тенденция к росту заболеваемости всех возрастных групп, которая колеблется от 2 до 17 случаев на 1000 населения в год, существенно увеличиваясь в организованных коллективах, особенно в периоды эпидемий гриппа или иных респираторных вирусных инфекций (Гембицкий Е.В., Новоженков В.Г., 1994; Чучалин А.Г., 1995; Воробьева Л.П., 1997; Алексеев В.Г., Яковлев В.Н., 1998). В Вооруженных Силах заболеваемость пневмониями возросла за последние годы более чем на 50 % и составила от 8,1 до 11,4 % (Сибилев В.И., Хоженко В.А., Рыжиков А.И., 1999). Показатели больничной летальности в течение последнего десятилетия неизменно находятся на уровне 0,02 - 0,03 % и 0,05 - 0,06 % для военнослужащих по призыву и по контракту соответственно (Синопальников А.И., Раков А.Л., 1996). Эпидемиологический анализ показал, что большая доля пневмоний приходится на молодое пополнение. В 1997-1998 гг. 95 % заболевших составили лица, прослужившие менее 3 месяцев. На фоне общего нарастания заболеваемости увеличилась доля пневмоний с осложненным течением - абсцедированием, экссудативным плевритом, инфекционно-токсическим шоком, иммунодефицитными состояниями (Смолянинов А.Б., Гресь С.Н., 2002).

Анализ современных публикаций, посвященных проблемам иммунодефицитов, иммуноориентированной и, в частности, цитокиновой терапии, свидетельствует, что эта проблема далека от своего окончательного решения (Новиков Д.П., 1997; Егорова В.Н., Смирнов М.Н., 2000). Многочисленные данные, приводимые как в отечественной, так и в зарубежной литературе, противоречивы, в первую очередь это касается определения иммунодефицита и понятия иммуноориентированной терапии (Шевелов А.С., 1996).

На основе исследований иммуноферментного статуса организма показано, что многие заболевания органов дыхания возникают на фоне развития вторичного иммунодефицита (Казанцев В.А., 1985; Bone R.S., 1997). Уровень иммунологической недостаточности в таких случаях может быть выявлен с помощью количественной и качественной оценки Т- и В-лимфоцитов, активности компонентов комплемента, лимфокинов, ферментных систем иммунокомпетентных клеток (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И., 1995; Черных Е.Р. и соавт., 2001).

Следовательно, для эффективного лечения тяжелых форм внебольничных пневмоний, протекающих с исходными признаками иммунодефицита, необходимо сочетанное применение антибиотиков и иммуномоделирующей терапии, современных способов и технических

средств немедленного контроля за состоянием пациентов и эффективностью проводимой терапии. Решению этих проблем и посвящена настоящая работа.

Цель исследования.

Изучить клинко-иммунологические особенности гомеостаза у больных тяжелыми формами пневмоний, оценить возможности коррекции иммунологических нарушений ронколейкином, а также разработать принципы телеметрического контроля эффективности лечения.

Задачи исследования.

1. Изучить особенности иммунного статуса и острофазовых реакций крови в периодах микробной агрессии и клинической стабилизации у больных внебольничными пневмониями и различной степени тяжести.

2. Оценить клиническую эффективность иммуномоделирующей терапии ронколейкином тяжелых форм пневмоний, протекающих с исходными признаками иммунодефицита.

3. Осуществить мониторинг лечебного процесса с помощью телеметрической технологии «Динамика-100» и выделить критерии оценки эффективности лечения.

4. Провести параллели между иммунологическими критериями, выраженностью воспаления и телеметрическим и показателям и в динамике лечебного процесса.

Научная новизна исследования.

Впервые осуществлено исследование роли иммуноориентированной терапии ронколейкином тяжелых форм внебольничной пневмонии в динамике воспалительного процесса с параллельной оценкой иммунологического статуса, а также разработаны критерии телеметрического мониторинга за эффективностью лечения.

Практическая значимость.

Полученные результаты позволяют более четко определить показания и противопоказания для назначения иммуномоделирующей терапии ронколейкином при тяжелых формах внебольничной пневмонии с признаками иммунодефицита.

Применение ронколейкина в комплексном лечении тяжелых форм внебольничных пневмоний приводит к положительным сдвигам в иммунном статусе и клинически более благоприятному течению заболевания.

Показаны возможности применения телеметрической системы оценки качества здоровья «Динамика-100» в процессе контроля лечения больных тяжелыми пневмониями и для выявления немедленных и отдаленных эффектов иммуноориентированной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изменения иммунологических показателей у больных тяжелыми формам и внебольничных пневмоний с лейкопеническим синдромом отражает процесс перехода фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации воспаления при тяжелой пневмонии.

2. Иммуномоделирующую терапию при тяжелых формах пневмонии с лейкопеническим синдромом должны назначать с учетом степени и характера нарушений иммунологического статуса. Применение ронколейкина в комплексном лечении тяжелых форм пневмонии с лейкопеническим синдромом приводит к положительным сдвигам в иммунном статусе и клинически более благоприятному течению заболевания.

3. Телеметрическая система оценки качества здоровья «Динамика-100» в процессе контроля лечения тяжелых пневмоний позволяет выявить немедленные и отдаленные эффекты иммуноориентированной терапии. Результаты иммуномоделирующей терапии подтверждаются результатами иммунологического исследования и коррелируют с показателями телеметрического наблюдения.

Апробация работы и реализация результатов исследования.

Основные положения диссертационного исследования доложены на V Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (март 2001 г.) 2-й объединенной Всероссийской и всеармейской научной конференции «Санкт-Петербург - Гастро-2000» (март 2000 г.), 3-й объединенной Всероссийской и всеармейской научной конференции «Санкт-Петербург -Гастро -2001» (апрель 2001 г.).

По теме диссертации выполнено 2 отчета по плановой теме НИР ВМедА (№ 4.99.242.П.12 шифр «Ронколейкин» и № 4.00.182.п12 шифр «Ветеран»), опубликовано 5 печатных работ, внесено 1 рационализаторское предложение.

Результаты исследований используются в учебном и лечебном процессе кафедры общей терапии №2 Военно-медицинской академии, 442 Окружного военного клинического госпиталя им. З.П. Соловьева, Городской больницы № 20, госпиталя ГУВД Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследований, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 112 отечественных и 91 иностранного источника. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 13 рисунками.

Материал и методы исследования.

Под наблюдением находились 121 человек: 99 больных внебольничной пневмонией, из которых 67 - с тяжелым течением пневмонии и лабораторными признаками иммунодефицита (П группа). В ее составе мы выделили ПР группу из 37 больных, которым проводили иммунокоррекцию ронколейкином и ПА группу - из 30 больных без применения ронколейкина, 32 пациента с типичным течением пневмонии легкой и средней степени тяжести без признаков иммунодефицита составили группу сравнения (I группа). Контрольную группу составили 22 человека с дефицитом массы тела, не имеющих патологии со стороны органов дыхания, а также других органов и систем соответствующего пола и возраста.

Результаты термометрии, пульсометрии измерения частоты дыхания являлись критериями оценки степени дыхательной (легочной) недостаточности (Приказ МО РФ № 315 от 22.09.1995 г., таблица 2) и степени тяжести состояния пациентов (Никулин К.Г., 1975).

Этиологический вариант пневмонии определяли ориентировочно по особенностям клинико-рентгенологической симптоматики.

Больным внебольничной пневмонией легкой и средней степени тяжести эмпирически назначали стандартную антибактериальную терапию. Адекватность выбора начального antimикробного препарата оценивали через 48-72 ч после начала лечения. Основным критерием эффективности считали снижение температуры, уменьшение синдрома интоксикации, отсутствие прогрессирования легочной симптоматики. Продолжительность антибактериальной терапии при неосложненной внебольничной пневмонии составляла обычно 6-8 дней. Дополнительно больным проводили лечение отхаркивающими средствами и, при наличии бронхообструктивного синдрома - бронхолитическими препаратами, при выраженной интоксикации применяли дезинтоксикационную терапию. По показаниям назначали симптоматическую терапию (жаропонижающие, анальгетики, кислородотерапию).

Для лечения больных тяжелыми внебольничными пневмониями с исходными признаками иммунодефицитного состояния на фоне традиционной терапии применяли отечественный рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 - «Ронколейкин». Ориентировочно по клинико-рентгенологическим признакам было выбрано 2 периода начала иммуностимуляции: 4-6 день клинических проявлений микробной агрессии - 16 пациентов (43,2 %) и 7-9 день по клинико-рентгенологическим признакам стабилизации процесса - 21 пациент (56,8 %).

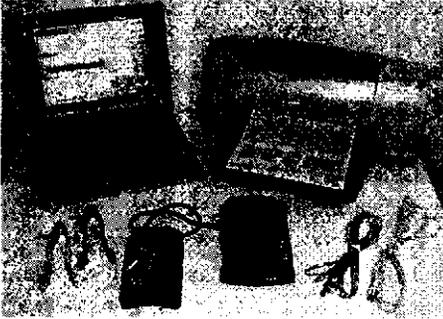
Всем больным проводили традиционное клиническое обследование с привлечением ряда специальных методов. Рентгенологические исследования выполняли при поступлении больных в стационар и в динамике заболевания, по мере необходимости.

При анализе гемограммы использовали общепринятые классические показатели. Скрининг повышенных концентраций СРБ определяли методом латекс-агглютинации, а характер развития острой фазы воспалительного ответа - методом радиальной иммунодиффузии. Изменения концентрации фибриногена оценивали весовым методом, а глобулинов методом иммунофореза. Состояние иммунного статуса больного оценивали в динамике: до и после введения ронколейкина (на 2-й или 4-й день), а также спустя 10 дней после инфузии ронколейкина.

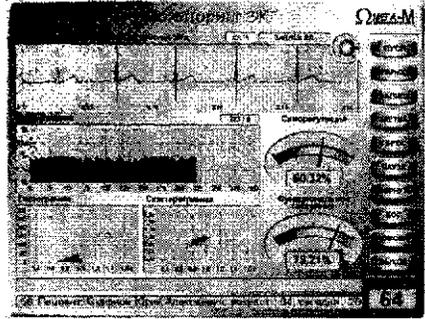
Определение количественных показателей и функциональной активности иммунной системы проводили уже на фоне интенсивной антибактериальной и общекорректирующей терапии, поэтому изменения в параметрах иммунной системы оценивали комплексно, как реакцию организма на микробную атаку и как возможный компонент реакции организма на медикаментозную терапию.

Иммунологическое обследование включало: определение количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), с определением количества «активных» Т-лимфоцитов (тест ЕаРОК). Дифференцировочные антигены Т-лимфоцитов (субпопуляционный состав) выявляли с помощью лимфотоксического теста с использованием моноклональных антител к CD3+, CD4+, CD8+, CD16+. Данные подтипов лимфоцитов выражали как процент от общего числа лимфоцитов. Фагоцитарную активность нейтрофилов измеряли методом фагоцитарных проб на латексных частицах. Спонтанную миграционную активность и ингибирование миграции полиморфнонуклеарных и мононуклеарных клеток в присутствии фитогемагглютина (ФГА) определяли методом направленной капиллярной техники с использованием 5-канальных прямоугольных капилляров. В сыворотке измеряли концентрацию JgA, JgM, JgG (нефелометром), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Определение количества В-лимфоцитов проводили по маркеру CD20+ с помощью моноклональных антител методом проточной цитофлуорометрии (FACS, Becton Dickinson). Функциональную активность Т-клеток определяли в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РТЛ) в присутствии митогенов фитогемагглютина (ФГА) и конкавалина А (КонА) и реакцией торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с этими же митогенами. Концентрацию иммуноглобулинов исследовали методом радиальной иммунодиффузии с использованием тест-системы «Полигност» совместно со «Стибиум плюс» (Санкт-Петербург). Оценку С3 компонента комплемента проводили при помощи стандартной преципитирующей моноспецифической антисыворотки. Определение уровня ЦИК также производили методом спектрофотометрии сыворотки крови, обработанной полиэтиленгликолем.

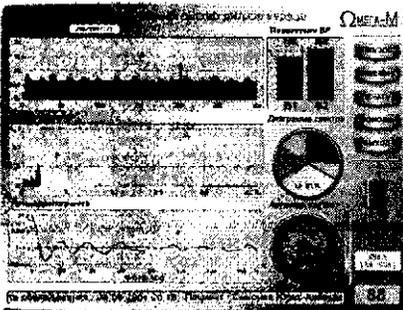
Цифровой анализатор биоритмов «Динамика-100» - Система комплексного компьютерного исследования функционального состояния организма человека. Вариант «Омега-М» для Windows.



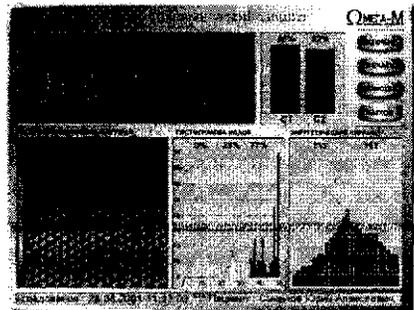
Внешний вид АПК «Динамика 100»



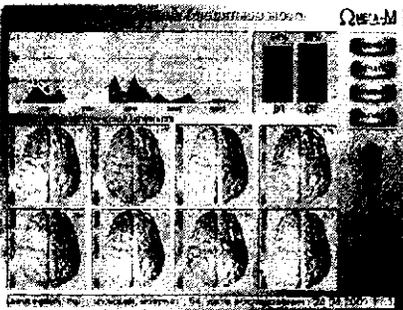
Окно мониторинга ЭКГ



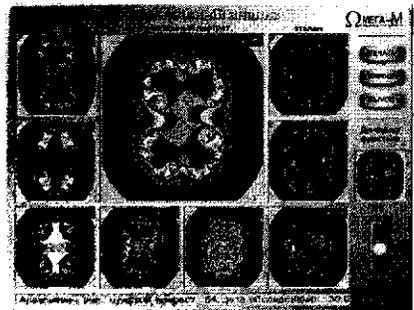
Окно вариационного анализа ритмов сердца



Окно нейродинамического анализа



Окно картирования биоритмов мозга



Окно фрактального анализа

С помощью телеметрической системы оценки качества здоровья «Динамика-100» осуществляли контроль за эффективностью терапии. Использовали телеметрические показатели качества здоровья: показатели центральной регуляции и резервов регуляции (А, В1, В2, С1, С2, D1, D2), индекс здоровья (ИЗ), индекс напряженности (ИН) и индекс вегетативного равновесия (ИВР) при поступлении в стационар, на 7-9 день от начала иммуноориентированной терапии и перед выпиской пациентов из стационара (рис. 1).

Статистическую обработку показателей проводили на персональной ЭВМ с применением пакета прикладных программ "Statistic for Windows" с определением средних значений, стандартной ошибки, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Достоверность различия средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Проведенные исследования позволили обнаружить нарушения со стороны показателей общего и биохимического анализов крови, иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести, обосновать целесообразность включения в стандартную схему лечения иммуномодулятора ронколейкина, а также предложить использовать в клинической практике оценку эффективности лечения с помощью телеметрического метода с применением аппаратно-программного комплекса «Динамика-100».

При оценке клинической картины у больных внебольничной пневмонией легкой и средней степени тяжести при поступлении в стационар проводили термометрию, пульсометрию, измерение частоты дыхания. На фоне стандартной схемы лечения неосложненной внебольничной пневмонии у всех пациентов I группы температура тела, частота сердечных сокращений и частота дыхания нормализовались на 7-9 день пребывания в стационаре (табл.1).

При рентгенологическом исследовании в день поступления в стационар практически у всех пациентов группы сравнения определяли неоднородную инфильтрацию легочной ткани неправильной формы, без четких контуров на фоне нечеткого легочного рисунка и усиление легочного рисунка. На 9-10 день от начала проводимой терапии с применением стандартной схемы лечения у большинства пациентов группы сравнения (96,8 %) ($p < 0,05$) отмечена положительная динамика рентгенологической картины в виде рассасывания пневмонического инфильтрата.

Таблица 1

Средние показатели термометрии, пульсометрии и частоты дыхания у обследованных лиц при поступлении в стационар ($M \pm m$).

Показатели	Контрольная группа	I группа	IIА группа	IIВ группа
Температура тела, °С	36,8±0,1	38,6±1,2 ^{###}	39,0±1,4 ^{###&&&}	39,5±1,3 ^{###&&&}
ЧСС, в 1 минуту	72,3±6,4	97,3±5,4 ^{###}	103,3±6,7 ^{###&&&}	104,3±6,2 ^{###&&&}
ЧД, дд/мин	16,1±1,2	20,1±1,1 ^{###}	22,3±1,0 ^{###&&&}	22,4±1,1 ^{###&&&}

Обозначения: [#] - достоверность различий по сравнению с контрольной группой ([#] - $p < 0,05$; ^{##} - $p < 0,01$; ^{###} - $p < 0,001$); [&] - достоверность различий по сравнению с показателями больных с типичным течением внебольничной пневмонии ([&] - $p < 0,05$; ^{&&} - $p < 0,01$; ^{&&&} - $p < 0,001$).

Анализ показателей клинического исследования крови у больных I группы позволил выявить достоверное увеличение на 76,9 % СОЭ ($p < 0,001$), содержания лейкоцитов - на 55,0 % ($p < 0,001$) на фоне сдвига лейкоцитарной формулы в сторону молодых форм лейкоцитов по сравнению контрольной группой.

На 7-9 день лечения в стационаре с применением стандартной схемы терапии у данных обследованных в показателях клинического анализа крови отмечалось уменьшение значений СОЭ на 44,9 % ($p < 0,001$), снижение уровня лейкоцитоза на 19,4 % ($p < 0,001$) и исчезновение палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле, а на 18-21 день аналогичные показатели клинического анализа крови не отличались от контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных с типичным течением внебольничной пневмонии легкой и средней тяжести без осложнений при поступлении в клиническом анализе крови имели место изменения, характерные для воспалительного процесса и на фоне общепринятой терапии они нормализовались в стандартные сроки.

В биохимическом анализе крови у больных группы сравнения при поступлении обнаруживали значительное содержание СРБ ($6,12 \pm 0,02$) ($p < 0,001$) и повышение уровня фибриногена в 2,37 раза ($p < 0,01$). Из числа показателей протеинограммы повышался уровень α_1 - глобулина в 4,3 раза выше нормы ($p < 0,05$), а α_2 - глобулина - в 1,6 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). На 7-9 день лечения в стационаре показатели биохимического анализа крови достигали пределов нормы.

Иммунологические показатели больных с типичным течением внебольничной пневмонии легкой и средней степени тяжести без осложнений

существенно не отличались от значений, установленных у лиц группы контроля, и находились в пределах референтных значений. Полученные результаты иммунологического анализа крови у обследованных группы контроля и I группы использовались нами для сравнения иммунного статуса в других группах как вариант нормы.

При проведении обследования с помощью аппаратно-программного комплекса «Динамика - 100» нами установлено, что телеметрические показатели качества здоровья в I группе при поступлении характеризовались повышением индекса вегетативного равновесия (ИВР) в 4,3 раза ($p < 0,001$) и индекса напряженности (ИН) в 3,4 раза ($p < 0,001$). Достоверное увеличение ИВР и ИН указывало на резкое напряжение регуляторных систем организма. На фоне этого мы регистрировали снижение показателей индекса здоровья (ИЗ) на 75,2 % ($p < 0,001$), фрактального индекса (ФИ) на 47,1 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и показателей А, В1, В2, С1, С2, D1, D2 ($p < 0,01$). В результате применения стандартной схемы лечения у больных неосложненной внебольничной пневмонией на 7-9 день телеметрические показатели качества здоровья значительно улучшились, что проявлялось в уменьшении значений ИВР на 42,0 % ($p < 0,001$) и ИН на 16,0 % ($p < 0,001$) увеличении ИЗ на 64,5 % ($p < 0,001$), ФИ на 16,7 % ($p < 0,001$) и остальных телеметрических показателей. На 18-21 день лечения у данных обследованных интегральные показатели функционального состояния организма достигали пределов нормальных значений.

У больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением IIА группы показатели термометрии, пульсометрии и измерения частоты дыхания служили подтверждением тяжелой степени дыхательной недостаточности и тяжелого течения внебольничной пневмонии. На фоне стандартной схемы лечения у больных этой группы температура тела, частота сердечных сокращений и частота дыхания нормализовались на 7-9 день пребывания в стационаре, что говорит о стабилизации общего состояния и купировании симптомов интоксикации. При рентгенологическом исследовании определяли неоднородную инфильтрацию легочной ткани неправильной формы, на фоне нечеткого легочного рисунка в нескольких сегментах или целой доли легкого. При абсцедирующих пневмониях наблюдали незначительное уменьшение полостей распада. На 9-10 день от начала проводимой терапии с применением стандартной схемы лечения лишь у 63,4 % ($p < 0,05$) больных IIА группы диагностирована стабилизация процесса в виде ограничения инфильтрации легочной ткани, начала процесса рассасывания пневмонического инфильтрата и уменьшения полостей распада. Даже на 18-21 день у больных IIА группы сохранялась инфильтрация легочной ткани (при абсцедирующих пневмониях - уменьшение полостей распада), поэтому были вынуждены продолжить процесс лечения.

В клиническом анализе крови по сравнению с показателями у больных I группы имело место повышение СОЭ на 17,0 % ($p<0,001$) и уровня лейкоцитов - на 25,5 % ($p<0,01$). На 7-9 день лечения в стационаре у лиц ПА группы по сравнению с исходными данными уменьшились СОЭ на 47,4 % ($p<0,001$) и количество лейкоцитов - на 11,4 % ($p<0,001$), а в лейкоцитарной формуле снизилось количество палочкоядерных нейтрофилов на 2,2 % ($p<0,001$), увеличилось содержание лимфоцитов на 1,8 % ($p<0,001$), что свидетельствовало об уменьшении степени выраженности иммунодефицита.

По сравнению с показателями, выявленными у обследованных I группы СОЭ, было повышено на 20,6 % ($p<0,001$), уровень лимфоцитов - на 36,9 % ($p<0,01$), палочкоядерных нейтрофилов - на 43,9 % ($p<0,001$) на фоне сниженного уровня лимфоцитов на 40,4 % ($p<0,01$). В клиническом анализе крови на 18-21 день лечения по сравнению с исходными данными снизились СОЭ на 49,5 % ($p<0,001$), количество лейкоцитов - на 22,7 % ($p<0,01$), а в лейкоцитарной формуле - количество палочкоядерных нейтрофилов на 4,0 % ($p<0,001$). Содержание лимфоцитов увеличивалось на 4,8 % ($p<0,001$). Вместе с тем, продолжали оставаться повышенными показатели СОЭ на 50,2 % ($p<0,001$) количество лейкоцитов на 47,4 % ($p<0,01$) и палочкоядерных нейтрофилов - на 153,7 % ($p<0,001$) на фоне сниженного уровня лимфоцитов на 50,6 % ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. По сравнению с аналогичными показателями, выявленными в указанный период у обследованных I группы, повысились СОЭ на 22,0 % ($p<0,001$), уровень лимфоцитов - на 35,7 % ($p<0,001$), а палочкоядерные нейтрофилы на 76,2 % ($p<0,001$). Сохранялось снижение уровня лимфоцитов на 44,5 % ($p<0,001$).

В показателях биохимического анализа крови у больных ПА группы при поступлении обнаруживали СРБ в количестве 12,3 г/л, достоверное повышение содержания фибриногена - 3,3 раза ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой. В показателях протеинограммы имело место превышение нормального уровня α_1 - глобулинов в 4,7 раза, а α_2 -глобулинов в 1,7 раза ($p<0,05$). Вместе с тем по сравнению с I группой имело место повышение уровня СРБ на 100,1 % ($p<0,001$), фибриногена - на 39,9 % ($p<0,01$), α_1 - глобулина - на 15,2 , α_2 -глобулина - на 10,0 % ($p<0,05$). Выраженность воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови у больных ПА группы подтверждали тяжесть течения внебольничной пневмонии. При проведении стандартной терапии на 7-9 день по сравнению с исходными данными количество СРБ снизилось лишь на 39,7 % ($p<0,001$), фибриногена - на 18,6 % ($p<0,01$), α_1 - глобулинов - на 5,5 % ($p<0,001$), а α_2 -глобулинов - на 7,6 % ($p<0,05$). На 18-21 день нахождения в стационаре сохранялись повышенные значения СРБ в 1,5 раза ($p<0,001$), фибриногена - на 23,3 % ($p<0,01$), α_1 - глобулинов - в 1,7 раза ($p<0,05$), а α_2 -глобулинов - в 1,3 раза ($p<0,05$).

Динамика улучшения показателей клинического и биохимического анализа крови у больных ПА группы на фоне стандартной терапии была менее выражена, чем у больных внебольничной пневмонией легкой и средней степени тяжести без осложнений, а следовательно, были необходимы более длительные сроки лечения и повышение интенсивности проводимой терапии.

В иммунологических показателях у обследованных ПА группы при поступлении в стационар по сравнению с I группой обнаружено достоверное повышение уровня CD16 на 19,2 % ($p < 0,001$), уровня Jg A - на 115,4 % ($p < 0,001$) и уровня Jg M - на 192,2 % ($p < 0,001$), а также снижение количества лимфоцитов на 57,7 % ($p < 0,001$), уровня CD3 на 32,5 % ($p < 0,001$) и CD4 на 42,2 % ($p < 0,001$). Эти изменения иммунного статуса отразили состояние иммунодефицита у больных тяжелыми пневмониями в виде повышения функциональной активности НК-клеток, уровня антигенов на фоне снижения абсолютного количества лимфоцитов и количества активных Т-лимфоцитов.

На 7-9 день стационарного лечения по сравнению с исходными данными диагностировали достоверное снижение уровня CD16 на 10,4 % ($p < 0,001$). Jg A на 16,4 % ($p < 0,001$), а уровня Jg M - на 9,2 % ($p < 0,001$) на фоне повышения абсолютного количества лимфоцитов на 40,7 % ($p < 0,001$), уровня CD3 - на 8,5 % ($p < 0,001$) и CD4 - на 30,3 % ($p < 0,001$). Вместе с тем, по сравнению с I группой у больных ПА группы в показателях иммунного статуса обнаружено повышение уровня CD16 на 10,3% ($p < 0,001$). уровня Jg A на 68,8 % ($p < 0,001$) и уровня Jg M на 156,2% ($p < 0,001$). Также выявлено снижение количества лимфоцитов на 41,8% ($p < 0,001$), уровня CD3 - на 19,9 % ($p < 0,001$) CD4 - на 25,5 % ($p < 0,001$), а РБТЛ на ФГА снижалось на 18,3 % ($p < 0,01$). На 18-21 день лечения в стационаре у больных ПА группы по сравнению с исходными данными снизился уровень CD16 на 13,5 % ($p < 0,001$). Jg A на 24,6 % ($p < 0,001$), а Jg M на 24,3 % ($p < 0,001$), повышение абсолютного количества лимфоцитов на 160,5% ($p < 0,001$), CD3 - на 11,9 % ($p < 0,001$) и CD4 - на 38,9 % ($p < 0,001$). По сравнению с I группой повысился уровень CD16 на 26,7 % ($p < 0,001$), JgA на 28,5 % ($p < 0,001$) и JgM на 66,8 % ($p < 0,001$). Также выявлено снижение уровня CD3 на 19,9 % ($p < 0,001$), CD4 - на 25,5 % ($p < 0,001$), а РБТЛ на ФГА и абсолютное количество лимфоцитов не отличались от показателей выявленных у обследованных I группы ($p < 0,01$). Эти изменения подтверждают сохранение на 18-21 день лечения стандартной схемой лейкопенического синдрома иммунодефицитного состояния у больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением и оправдывают необходимость применения иммуномоделирующей терапии (табл.2).

При изучении телеметрических показателей качества здоровья у обследованных ПА группы при поступлении в стационар обнаружили достоверное увеличение ИВР на 25,6% ($p < 0,001$), ИН - на 20,2 % ($p < 0,001$), а ИЗ - на 27,6 % ($p < 0,001$) и ФИ на 36,4 % - ниже таковых в I группе. Эти

изменения телеметрических показателей указывают на более выраженное повышение активности симпатического и парасимпатического отдела ЦНС, резкое повышение степени централизации управления сердечным ритмом, существенное снижение интегрального показателя функционального состояния организма и дисгармонии биоритмов на всех уровнях управления организма. Ухудшение этих показателей функционального состояния организма в ПА группе было более значительное, чем у больных внебольничной пневмонией легкой и средней степени тяжести без осложнений.

Таблица 2

Динамика изменения значений показателей иммунологического анализа крови у больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии с лабораторными признакам иммунодефицита на фоне стандартной терапии

Показатель	ПА группа, n = 30		
	При поступлении	7-9 день	18-21 день
ЦИК %	72,0±2,5	70,3±2,8	71,2±3,3
CD3%	44,5±1,9	48,3±3,2***	49,8±2,1 ***
CD4 %	21,1 ± 1,3	27,5± 1,8***	29,3±1,4***
CD8 %	19,1±1,8	22,7±2,4***	24,8±2,0***
CD16 %	19,3 ± 1,5	17,2± 1,4**	16,6±1,3**
CD4 / CD8	1,11±0,03	1,20±0,05	1,16±0,06
Jg A, мг/мл	6,57±1,1	5,62±0,82***	5,09±0,41 ***
Jg M, мг/мл	4,12±0,07	3,74±0,05***	3,12±0,07***
Jg G, мг/мл	15,8± 1,3	15,0± 1,1**	14,6±1,5**
РБТЛ на ФГА	20,6±2,1	23,6±2,8**	23,2±2,1**
РТМЛ	55,3±2,5	52,3±2,8*	50,1±2,4*
Лф.х10 ⁹ /л	0,86±0,06	1,21 ±0,08***	2,24±0,6***

Обозначения: * - достоверность различий по сравнению с исходными данными (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001).

На 7-9 день во ПА группе по сравнению с исходными данными снизилось значение ИВР на 27,0% (p<0,001) и ИН - на 17,3 % (p<0,001) на фоне повышения значения показателей ИЗ на 69,8 % (p<0,001) и ФИ - на 35,9% (p<0,001). Вместе с тем, по сравнению с I группой, имело место повышение ИВР на 30,4 % (p<0,001) ИН - на 18,4 % (p<0,001), в то же время ИЗ был ниже показателей группы сравнения на 25,3 % (p<0,001), а ФИ - на

26,0 % ($p < 0,001$). Изменение показателей телеметрического исследования указывают на сохраняющееся на 7-9 день во ПА группе выраженное повышение активности симпатического и парасимпатического отдела ЦНС, резкое повышение степени централизации управления сердечным ритмом, существенное снижение интегрального показателя функционального состояния организма и дисгармонии биоритмов на всех уровнях управления организма.

На 18-21 день лечения в стационаре при проведении стандартной терапии у больных ПА группы при телеметрии по сравнению с исходными данными уровень ИВР снизился в 3,3 раза ($p < 0,001$), а ИН - в 3,0 раза ($p < 0,001$) на фоне повышения показателей ИЗ на 148,5 % ($p < 0,001$) и ФИ - на 70,1 ($p < 0,001$). По сравнению с I группой в телеметрических показателях имело место достоверное повышение ИВР на 69,2 % ($p < 0,001$) а ИН - на 24,0 % ($p < 0,001$), в то время как ИЗ был ниже показателей группы сравнения на 14,8 % ($p < 0,001$) ФИ - на 15,7 % ($p < 0,001$). Таким образом, на 18-21 день лечения в стационаре у больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением и лабораторными признаками иммунодефицита мы обнаружили лишь тенденцию к нормализации показателей телеметрического исследования, в то время как у больных с типичным течением внебольничной пневмонии они в большинстве своем уже нормализовались.

По итогам обследования больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением и лабораторными признаками иммунодефицита IIR группы показатели термометрии, пульсометрии и частоты дыхания, результаты рентгенологического исследования легких, клинического и биохимического анализов крови, показатели иммунологического статуса и результаты телеметрического исследования при поступлении были аналогичны показателям ПА группы.

У больных IIR группы на фоне проводимой терапии с помощью стандартной схемы лечения и иммунокоррекции ронколейкином показатели термометрии, пульсометрии и частоты дыхания нормализовались в отличие от ПА группы уже на 4-5 день, а на 7-9 общее состояние пациентов было стабильно удовлетворительным.

При рентгенологическом исследовании на 7-9 день у 86,3 % ($p > 0,05$) больных зарегистрирована положительная динамика и стабилизация процесса в виде отграничения инфильтрации легочной ткани и рассасывания пневмонического инфильтрата. При абсцедирующих пневмониях в отличие от ПА группы на 7-9 день наблюдали значительное уменьшение полостей распада, а на 18-21 день - формирование на их месте линейных рубцов.

В клиническом анализе крови на 7-9 день лечения по сравнению с исходными данными снизились величины СОЭ на 49,6 % ($p < 0,001$), содержание лейкоцитов - на 31,5 % ($p < 0,01$), а в лейкоцитарной формуле - количество палочкоядерных нейтрофилов на 18,1 % ($p < 0,01$) на фоне

увеличения содержания лимфоцитов на 25,6 % ($p < 0,001$). Вместе с тем, по сравнению с показателями, выявленными у обследованных ПА группы, СОЭ была ниже на 14,0 % ($p < 0,001$), количество лейкоцитов - на 80,7 % ($p < 0,001$) и палочкоядерных нейтрофилов - на 4,9 % ($p < 0,01$), на фоне увеличенного уровня лимфоцитов на 15,3 % ($p < 0,001$).

На 18-21 день по сравнению с исходными данными наблюдали уменьшение СОЭ на 49,5 % ($p < 0,001$), количества лейкоцитов - на 40,7 % ($p < 0,001$), а в лейкоцитарной формуле - снижение количества палочкоядерных нейтрофилов на 41,9 % ($p < 0,01$), увеличение содержания лимфоцитов на 62,8 % ($p < 0,001$), а по сравнению с ПА группой СОЭ было ниже на 11,5 % ($p < 0,001$), количество лейкоцитов - на 12,1 % ($p < 0,001$) и палочкоядерных нейтрофилов - на 28,2 % ($p < 0,01$), количество лимфоцитов - выше на 45,1 % ($p < 0,001$).

Следовательно, у больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением на фоне иммунокоррекции ронколейкином показатели клинического анализа крови нормализовались быстрее, чем у тех же больных, лечившихся без применения ронколейкина.

При биохимическом исследовании крови на 7-9 день лечения в стационаре по сравнению с исходными данными количество СРБ снизилось на 48,6 % ($p < 0,001$), фибриногена - на 69,7 % ($p < 0,01$), α_1 - глобулинов - на 35,6 %, а α_2 - глобулинов - на 22,1 % ($p < 0,05$). Вместе с тем, по сравнению со значениями показателей в ПА группе уровень СРБ был ниже на 8,1 % ($p < 0,001$), фибриногена - на 9,0 % ($p < 0,01$), α_1 - глобулинов - на 14,0 %, а α_2 - глобулинов - на 6,9 % ($p < 0,05$).

На 18-21 день лечения у больных ИР группы по сравнению с исходными данными содержание СРБ снизилось в 7,1 раз ($p < 0,001$), фибриногена - на 53,2 % ($p < 0,01$), а по сравнению с показателями ПА группы содержание СРБ снизилось на 15,6 % ($p < 0,001$), фибриногена - на 12,9 % ($p < 0,01$), α_1 - глобулинов - на 12,3 %, и α_2 - глобулинов - на 5,7 % ($p < 0,05$).

У больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением и лабораторными признаками иммунодефицита на фоне терапии с иммунокоррекцией ронколейкином показатели биохимического исследования крови улучшались быстрее, чем у больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии, которым иммуномоделирующую терапию не проводили.

В иммунологических показателях крови на 7-9 день лечения в стационаре при проведении иммунокоррекции ронколейкином у больных ИР группы, по сравнению с исходными данными зарегистрировали снижение уровня CD16 на 12,5 % ($p < 0,001$), Jg A - на 23,3 % ($p < 0,001$) а уровня Jg M - на 28,6 % ($p < 0,001$) на фоне повышения абсолютного количества лимфоцитов на 34,9 % ($p < 0,001$), уровня CD3 - на 29,1 % ($p < 0,001$) и CD4 - на 42,8 % ($p < 0,001$). По сравнению с ПА группой уровень CD16 был ниже на 2,4%

($p < 0,001$) Jg A - на 7,9 % ($p < 0,001$) и Jg M - на 19,3 % ($p < 0,001$) а количество лимфоцитов - выше на 18,2 % ($p < 0,001$), уровень CD3 - на 3,1 % ($p < 0,001$), CD4 - на 5,2 % ($p < 0,001$), и РБТЛ на ФГА - на 7,6 % ($p < 0,01$).

Таблица 3

Динамика изменения показателей иммунологического анализа крови у больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии с лабораторными признаками иммунодефицита на фоне стандартной терапии и иммунокоррекции ронколейкином ($M \pm m$).

Показатель	HR группа, n - 37		
	При поступлении	7-9 день	18-21 день
ЦИК %	70,6±2,3	69,1±2,7	74,4±3,0
CD3 %	42,9±1,8	46,8±3,0***	51,3±2,2***
CD4 %	20,3±1,4	29,0±1,9***	35,0±1,3***
CD8 %	19,3±1,6	23,4±2,1***	31,1±2,0***
CD16 %	19,2±1,5	16,8±1,3**	15,8±1,5**
CD4/CD8	1,06±0,05	1,16±0,06	1,12±0,04
Jg A, мг/мл	6,75±1,1	5,18±0,77***	3,61±0,41***
Jg M, мг/мл	4,23±0,08	3,02±0,06***	2,01±0,07***
Jg G, мг/мл	16,0±1,1	14,5±1,3***	12,2±1,3***
РБТЛ на ФГА	20,7±2,1	25,4±2,7**	37,8±2,1**
РТМЛ на ФГА	55,4±2,5	50,1±2,9*	49,7±2,2*
Лф.х10 ⁹ /л	1,06±0,05	1,43±0,06***	1,74±0,06***

Обозначения: такие же, как в табл.2

На 18-21 день у больных HR группы по сравнению с исходными данными снизились уровень CD16 на 17,3 % ($p < 0,001$) Jg A - на 46,5 % ($p < 0,001$), Jg M - на 111,5 % ($p < 0,001$) повысились абсолютное количество лимфоцитов на 111,3% ($p < 0,001$), уровня CD3 - на 19,6 % ($p < 0,001$) и CD4 - на 72,4 % ($p < 0,001$). По сравнению с ПА группой уровень CD16 был ниже на 4,8 % ($p < 0,001$), Jg A - на 27,8 % ($p < 0,001$) и Jg M - на 35,6 % ($p < 0,001$), а количество лимфоцитов - выше на 22,3 % ($p < 0,001$), уровень CD3 - на 13,0 % ($p < 0,001$) CD4 - на 19,4 % ($p < 0,001$), и РБТЛ на ФГА - на 22,3 % ($p < 0,01$). Уровень CD16, РБТЛ на ФГА и абсолютное количество лимфоцитов не отличались от значений показателей выявленных у обследованных I группы и находились в пределах нормальных значений (табл. 3 и рис.2).

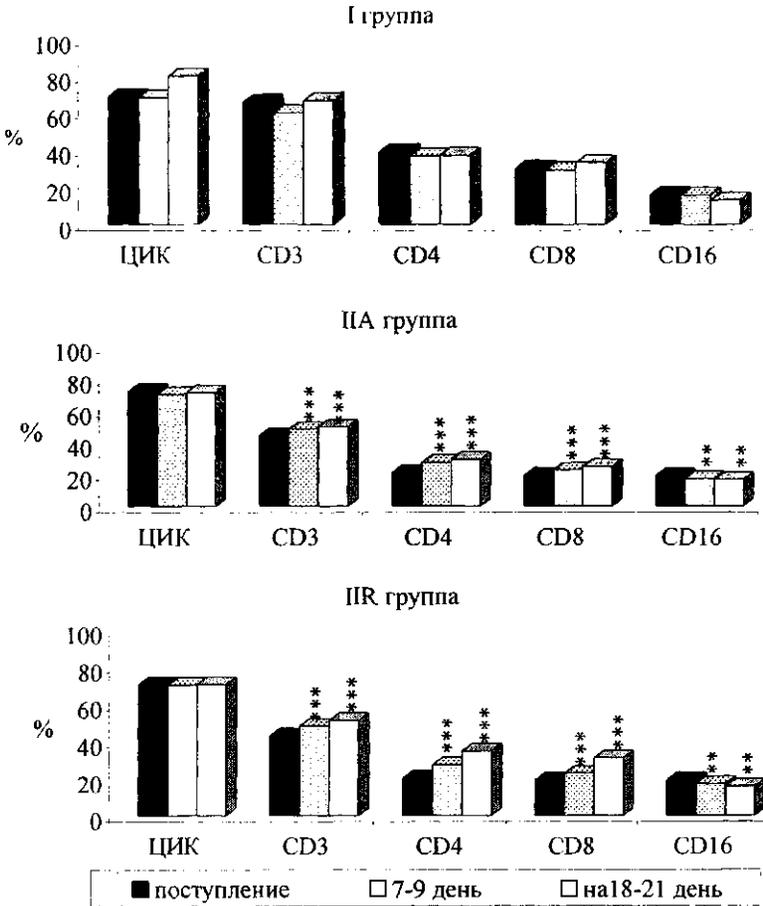


Рис. 2. Относительная динамика некоторых показателей иммунологического исследования у больных группы сравнения, больных внебольничной пневмонией с тяжелым течением и признаками иммунодефицита на фоне стандартной терапии (IIA) и иммунокоррекции ронколейкином (IIR)($M \pm m$).

Обозначения: * - достоверность различий по сравнению с исходными данным и (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

При проведении телеметрии на 7-9 день у больных ИР. группы по сравнению с исходными данными снизились ИВР-на 43,9% ($p<0,001$) и ИН - на 43,7 % ($p<0,001$) повысились ИЗ - на 49,9 % ($p<0,001$) и ФИ - на 36,0% ($p<0,001$). По сравнению с ПА группой были достоверно снижены ИВР на 10,6 % ($p<0,001$) ИН - на 32,5% ($p<0,001$) в то же время, ИЗ был выше значений показателей ИР группы на 22,1 % ($p<0,001$), а ФИ - на 18,6 % ($p<0,001$).

На 18-21 день на фоне иммунокоррекции ронколейкином у лиц ИР группы по сравнению с исходными данными имело место выраженное снижение уровня ИВР в 3,9 раза ($p<0,001$) и ИН - в 3,6 раза ($p<0,001$) на фоне достоверного повышения показателей ИЗ на 175,7 % ($p<0,001$) и ФИ - на 99,6 % ($p<0,001$), а по сравнению с ПА группой понижение уровня ИВР на 15,7 % ($p<0,001$), а ИН - на 17,1% ($p<0,001$), в то время как ИЗ был выше на 15,3 % ($p<0,001$), ФИ - на 16,3 % ($p<0,001$).

Следовательно, при тяжелых формах пневмоний иммуномоделирующая терапия ронколейкином улучшает клиническую и рентгенологическую картины, показатели клинического, биохимического и иммунологического исследований крови, а также телеметрических показателей функционального состояния организма больных, что подтверждается выявленными нами корреляционными связями.

ВЫВОДЫ

1. Период перехода фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации процесса воспаления при тяжелых формах внебольничной пневмонии с лейкопеническим синдромом характеризуется снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), фагоцитарной активности гранулоцитов, что является иммунологическими показаниями к применению иммуномодуляторов.

2. Иммуномодулирующая терапия ронколейкином оказывает активирующее влияние как на компоненты клеточного иммунитета (повышение абсолютного количества лимфоцитов, количества и функциональной активности Т-лимфоцитов и Т-хелперов, фагоцитарной активности гранулоцитов), так и на клиническое течение тяжелой пневмонии с лейкопеническим синдромом (более быстрая нормализация температуры тела, урежение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений, улучшение рентгенологической картины и нормализация воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови).

3. Динамика интегральных показателей телеметрического исследования состояния здоровья с применением аппаратно-программного комплекса «Динамика-100» совпадает с биологическим эффектом иммуномоделирующей терапии. Наиболее информативными телеметрическими показателями являются: индекс здоровья, индекс вегетативного равновесия, индекс напряженности, фрактальный индекс

4. При проведении корреляционного анализа, отмечалось наличие положительных взаимосвязей между показателями клинической картины заболевания (показатели термометрии, пульсометрии и частоты дыхания, результаты рентгенологического исследования легких), показателями клинического (количество лейкоцитов, СОЭ) и биохимического анализов крови (СРБ, фибриноген), результатами иммунологического исследования (Т-лимфоцитов - CD3, Т-хелперов - CD4, Т-супрессоров - CD8, НК-клеток «естественных киллеров» - CD16) и показателями телеметрического наблюдения (индекс здоровья, индекс вегетативного равновесия, индекс напряженности, фрактальный индекс)

5. Процесс выздоровления при тяжелых формах пневмоний после проведения иммуномоделирующей терапии протекает более благоприятно, что подтверждается динамикой клинической картины заболевания, результатами иммунологического исследования и показателями телеметрического наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В лечении тяжелых форм внебольничных пневмоний с признаками иммунодефицита следует применять иммуномоделирующую терапию. Наиболее эффективное применение - внутривенное введение раствора ронколейкина в дозе 0,5-1 мг (500 000-1000 000 МЕ) разведенного в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, со скоростью 80-100 мл/ч.

2. В качестве дополнительных диагностических критериев контроля эффективности иммуноориентированной терапии при лечении тяжелых форм внебольничных пневмоний считаем целесообразным использование телеметрических показателей аппаратно-программного комплекса «Динамика-100» (индекс здоровья, индекс вегетативного равновесия, индекс напряженности, фрактальный индекс)

3. Результаты исследования могут быть использованы в процессе преподавания на кафедрах пульмонологического профиля медицинских ВУЗов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) в лечении тяжелых вариантов внебольничной пневмонии // Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении. 5-я Всероссийская науч.-практич. конф.: Тез. докл.-СПб, 2001.-с.28. (в соавт. с Голофеевским В.Ю., Смоляниновым А.Б., Пчелиным В.В., Лебедевым М.Ф.).

2. Первые результаты диспансеризации с применением телеметрической системы «Динамика-100» // Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении. 5-я Всероссийская науч.-практич. конф.: Тез. докл.-СПб, 2001,-с.27. (совм. с Голофеевским В.Ю., Крецу А.П., Мироненко А.Н.).

3. Телеметрический контроль эффективности противоязвенной терапии //Санкт-Петербург -Гастро-2000/Матер, 2-й объединенной Всероссийской и всеармейской науч. конф.: Тез. докл.- СПб, 2000.- с.20. (совм. с Голофеевским В.Ю., Крецу А.П., Мироненко А.Н.).