

На правах рукописи

ВАЛИЕВ АЛЬФРЕД МАНСУРОВИЧ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ДЕФИЦИТОМ
МАССЫ ТЕЛА

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

14. 00. 05 - Внутренние болезни

Москва – 2006

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Муталова Эльвира Газизовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Григорьев Юрий Геннадьевич

доктор медицинских наук, профессор
Барт Борис Яковлевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО Челябинская медицинская академия

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2006 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» по адресу: 127473, Москва, ул. Делегатская 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета МЗ РФ по адресу: 127206, Москва, ул. Вучетича, 10 а.

Автореферат разослан «_____» _____ 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

М.В. Балуда

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Служба в вооруженных силах характеризуется воздействием на организм военнослужащих целого ряда факторов, вызывающих формирование дезадаптационных расстройств и развитие болезней дезадаптации, к которым относится и пневмония. Наиболее важными из них являются большие психоэмоциональные и физические нагрузки, воздействие экстремальных климато-географических факторов, высокая антигенная нагрузка и несбалансированное питание (Вязицкий П.О. и соавт., 1990). Последний фактор способствует появлению дефицита массы тела (ДМТ).

Важными факторами риска развития пневмонии у военнослужащих срочной службы являются скученность воинских коллективов, частые респираторные инфекции, переохлаждение вследствие несоблюдения санитарно-гигиенических норм военного труда, быта и нерациональных методов закаливания организма, снижение иммунитета, дефицит массы тела, высокие физические нагрузки для лиц, недостаточно подготовленных к военной службе, на фоне несбалансированного питания. Данные факторы обуславливают наиболее высокую заболеваемость военнослужащих особенно первых месяцев службы, в период физической и психологической адаптации к условиям военной службы.

Известно, что у пациентов с ДМТ осложненное течение пневмонии отмечается примерно в 65 %, в то время как у больных с нормальной массой тела (НМТ) - только в 22 % случаев (Морозов Д. В., 1996., Чучалин А.Г., Синопальников А. И., Чернеховская Н.Е., 2002) У данной категории больных чаще наблюдается более обширное воспаление легочной ткани (полисегментарная и лобарная пневмонии). Среди осложнений внебольничной пневмонии у больных с ДМТ достоверно чаще, чем у нормотрофиков, диагностируются дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок и миокардит, а также сочетание нескольких осложнений у одного пациента (Новоженков В.Г., Белоногов М.А., Морозов Д. В. и др., 1997).

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония остается одной из актуальных проблем современной медицины в связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью. Распространенность пневмонии среди взрослого населения России составляет 5–8

случаев на 1000 человек в год (Чучалин А.Г., 2000). С 80-х годов наблюдается тенденция к росту заболеваемости и летальности от пневмоний во всем мире, в развитых странах заболеваемость составляет от 3,6 до 16 на 1000 человек. Во всем мире пневмонии занимают 4-5 место среди причин смертности, а среди инфекционных болезней - первое. Изменение традиционных подходов в тактике лечения пневмоний связано: 1) с расширением спектра патогенных микроорганизмов, вызывающих пневмонию, как вне больницы, так и в стационаре, 2) увеличением частоты атипичных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы), 3) появлением и распространением штаммов пневмококка с резистентностью к пенициллинам и цефалоспорином, 4) увеличением числа больных с иммунодефицитными состояниями.

Пневмония остается одной из важнейших проблем медицины, что обусловлено широкой распространенностью этого заболевания. В настоящее время получены убедительные данные, свидетельствующие о глубоких нарушениях в системе иммунитета у больных пневмонией, которые определяют развитие и тяжесть течения заболевания. Однако мы не обнаружили в доступной литературе данных, касающихся этой проблемы у военнослужащих с дефицитом массы тела.

Молекулярной основой ответной реакции организма на воспаление являются цитокины. Исследование концентраций интерлейкинов является важным направлением в изучении острых бактериальных заболеваний (Л.П.Титов, 1998, L.H.Sigal, Y.Ron., 1994), поскольку медикаментозное воздействие на цитокиновый каскад при тяжелых бактериальных инфекциях представляется перспективным компонентом патогенетической терапии (Л.П.Титов, 1998, Carol A. Feghali, Timothy M. Wright, 1997, C.L.S. Leen , 2000).

Цель настоящей работы – выявить особенности течения острой внебольничной пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела и оценить эффективность иммунокоррекции у этого контингента больных.

Задачи исследования:

1. Исследовать течение острой внебольничной пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела.

2. Оценить иммунный статус (состояние неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета) у военнослужащих, больных ОВП, с дефицитом массы тела.

3. Изучить цитокиновый профиль больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести в зависимости от дефицита массы тела.

4. Выявить взаимосвязи между особенностями клинического течения пневмонии, выраженностью иммунологических изменений в зависимости от наличия дефицита массы тела.

5. Оценить непосредственные результаты лечения больных с внебольничной пневмонией с дефицитом массы тела на фоне иммунокоррекции Ронколейкином.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное исследование течения острой внебольничной пневмонии у военнослужащих в зависимости от массы тела. Получены новые данные об изменениях иммунного статуса, уровня цитокинов различных классов в зависимости от тяжести и объема пневмонии, наличия дефицита массы тела, показана их взаимосвязь с клиническими показателями течения и исхода заболевания. Дана оценка проводимым лечебным мероприятиям с позиции их влияния на состояние иммунитета, разработаны научно обоснованные рекомендации для восстановления больных, предложен в качестве иммунокорректора интерлейкин-2 - Ронколейкин.

Практическая значимость. Изучение показателей иммунитета и уровня цитокинов при внебольничной пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела позволило определить роль этих факторов в течении заболевания. На основании проведенных исследований изучена роль иммунных нарушений в развитии внебольничной пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела, их взаимосвязь с клиническими показателями, отработаны рациональные схемы коррекции выявленных нарушений, определено место Ронколейкина в качестве иммунокорректора.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Острая внебольничная пневмония у военнослужащих с дефицитом массы тела характеризуется более тяжелым и длительным течением, развитием более тяжелых осложнений, большей частотой атипичной флоры.

2. Острые пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела протекают на фоне существенных изменений систем иммунитета и неспецифической защиты.

3. Иммунитет больных внебольничной пневмонией на фоне дефицита массы тела характеризуется недостаточностью клеточного звена, снижением функциональной активности лимфоцитов, угнетением индуцированной продукции IL-2, гиперфункцией гуморального звена с увеличением количества В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов. По мере усиления тяжести заболевания прогрессивно ухудшаются показатели клеточного иммунитета, снижается функциональная активность лимфоцитов.

4. У военнослужащих с острой внебольничной пневмонией выявлено значительное повышение содержания IL-1 β , IL-6, TNF-а в сыворотке крови в зависимости от дефицита массы тела, степени тяжести заболевания.

5. Включение Ронколейкина[®] в комплексную терапию внебольничной пневмонии на фоне дефицита массы тела способствует более выраженной положительной клинической и рентгенологической динамике, улучшает исходно сниженные показатели клеточного иммунитета, нормализует соотношение CD4/CD8, повышает функциональную активность лимфоцитов, стабилизирует уровень иммуноглобулинов, цитокинов.

Внедрение в практику. Материалы диссертации используются в преподавании на кафедрах госпитальной терапии № 1, военной и экстремальной медицины БГМУ, практической работе военных госпиталей гг. Оренбурга, Уфы.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях студентов и молодых ученых БГМУ (Уфа, 2004 – 2005 гг.), на межрегиональных научно-практических конференциях (Уфа, 2004, 2005, Оренбург, 2005).

Публикации. Основные положения диссертации представлены в 7 работах.

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, состоящей из 486 источников (269

отечественных, 217 иностранных). Работа иллюстрирована 14 таблицами, 13 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В работе представлены результаты обследования 182 военнослужащих с пневмонией различной степени тяжести, все мужчины молодого возраста (средний возраст 18,6±1,9 лет).

Критерии включения: 1) больные с первичной внебольничной пневмонией; диагноз заболевания верифицирован согласно рекомендаций МЗ РФ (1998), Американского торакального общества (1998, 2001), Европейской рабочей группы по изучению внебольничных пневмоний (1998, 2000);

2) возраст больных от 18 до 22 лет.

Критерии исключения: больные с заболеваниями почек, поражением печени, эндокринных органов, гематологическими заболеваниями.

В зависимости от цели и задач больные были разделены на группы по индексу массы тела и степени тяжести ОВП (рис. 1). По индексу массы тела пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу (89 человек) вошли больные с НМТ (ИМТ>19 кг/м²), 2-ю группу (93 человека) составили пациенты с ДМТ (ИМТ<19,0 кг/м²). По степени тяжести течения пневмонии больные были разделены на три подгруппы согласно критериям тяжести шкалы M. Fine (1997 г.). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст 21,8 ± 2,43 год).

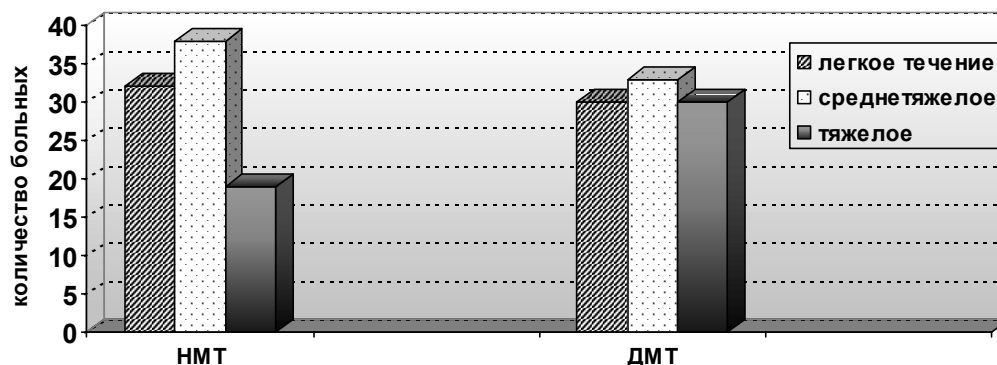


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от индекса массы тела и степени тяжести пневмонии.

Этиологическая диагностика атипичных пневмоний проводилась ИФА-методом (тест-системы рELISA фирмы Medak Diagnostica, Германия), определялись в сыворотке крови специфические IgM-, IgA и IgG-антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*.

Оценка иммунного статуса включала:

- определение показателей клеточного иммунитета (популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител фирмы «Мед-Био-Спектр»);

- определение показателей гуморального иммунитета по уровню иммуноглобулинов G, A, M с использованием моноспецифических сывороток методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965), концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля, фагоцитарного звена (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число);

- исследование уровня цитокинов в сыворотке крови с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы “ProCon” (Россия) по методике количественного иммуноферментного анализа.

Больные наблюдались в период их пребывания на стационарном лечении в госпитале Дальневосточного военного округа в 2001 - 2003 гг. Всем больным проводили стандартное лечение: антибиотик широкого спектра (курс лечения составлял 14 дней), дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию (солевые растворы до 800-1000 мл/сутки, гемодез 200-400 мл/сутки, 5 % глюкоза 400-800 мл/сутки, аскорбиновая кислота 2 г/сутки), 2,4 % эуфиллин по 5 мл внутривенно один раз в сутки, бромгексин 48 мг/сутки (рекомендации по антибиотикотерапии у взрослых, разработанные Комиссией по антибактериальной политике при Минздраве РФ и РАМН, 1998). Эмпирический подход к лечению пневмонии основан на учете: 1) условий возникновения пневмонии, 2) эпидемиологической обстановки, 3) течения пневмонии, 4) дополнительных факторов (возраст больного,

тяжесть пневмонии, сопутствующие заболевания), 5) исследования мокроты по Грамму.

В комплексном лечении 60 больных с дефицитом массы тела был использован рекомбинантный интерлейкин-2 Ронколейкин[®]. Использовалась стандартная схема Ронколейкин[®] по 1,0 млн МЕ через 48 часов трехкратно (курсовая доза 3,0 млн МЕ). Группу сравнения составили 30 больных пневмонией с дефицитом массы тела, в терапию которых не был включен Ронколейкин. Критерии эффективности лечения: характер температурной кривой, степень интоксикации, лейкоцитарная формула, количество лейкоцитов в мокроте (степень ее гноистости), динамика клинических и рентгенологических проявлений (Ноников В.Е., 2000).

Статистическая обработка материалов проведена на персональном компьютере IBM PC с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдается сезонный характер заболеваемости пневмонией: чаще болеют в холодное время года, переохлаждение является провоцирующим фактором. Эпидемии острых вирусных инфекций способствуют учащению пневмоний. Считается, что вирусы служат кондукторами, которые готовят «почву» для присоединения бактериальной и микоплазменной флоры (Л.И.Дворецкий, 1996). Другим важным предрасполагающим к пневмонии фактором является курение (более 15–18 сигарет в день), в результате чего нарушается мукоцилиарный клиренс, повышается хемотаксис макрофагов и нейтрофилов, разрушается эластическая ткань, снижается эффективность механической защиты.

Установлено, что годовая динамика заболеваемости пневмониями носит двухволновый характер. Подъемы заболеваемости связаны с призывами в Вооруженные Силы: в летний период эпидемическая заболеваемость регистрируется на протяжении 1-2 мес., а в зимний - 4-5 мес. с момента прибытия пополнения в части учебного центра (рис. 2).

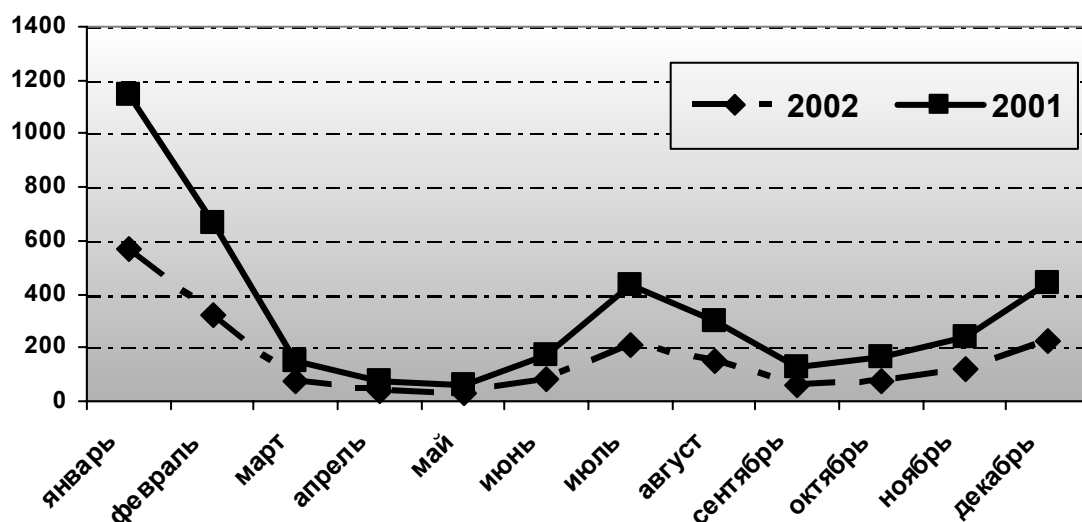


Рис. 2. Динамика заболеваемости пневмонией по годам в 2001-2002 гг.

Эпидемическая составляющая годовой заболеваемости в летний период менее выражена, чем в зимний период: 10,8 и 38,2 % от всей годовой заболеваемости соответственно (рис. 3).

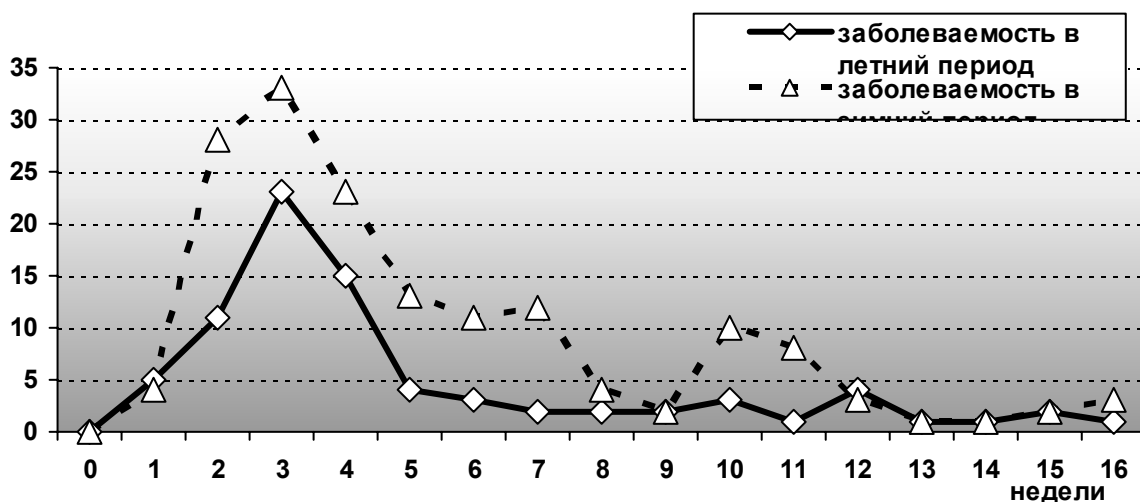


Рис. 3. Динамика заболеваемости пневмонией военнослужащих в летний период и зимний период 2002 г.

Из 182 включенных в исследование больных ОВП легкое течение пневмонии отмечалось у 62 пациентов, средней тяжести – у 71 и тяжелое течение – у 49 больных. При оценке тяжести пневмонии в зависимости от индекса массы тела было выявлено, что среди больных группы с НМТ легкое течение пневмонии было у 32 человек, среднетяжелое - у 38 и тяжелое течение - у 19 больных. В группе с

ДМТ легкое течение заболевания отмечено в 30 наблюдениях, среднетяжелое - у 33 и тяжелое у 30 больных (рис. 4). Дыхательная недостаточность различной степени отмечалась у всех пациентов. Тяжелое и затяжное течение пневмонии отмечено чаще у больных с ДМТ. В 85 % случаев осложнения пневмонии развивались у больных с дефицитом массы тела, причем отмечалась закономерная связь увеличения числа и тяжести осложнений с нарастанием степени дефицита массы тела.

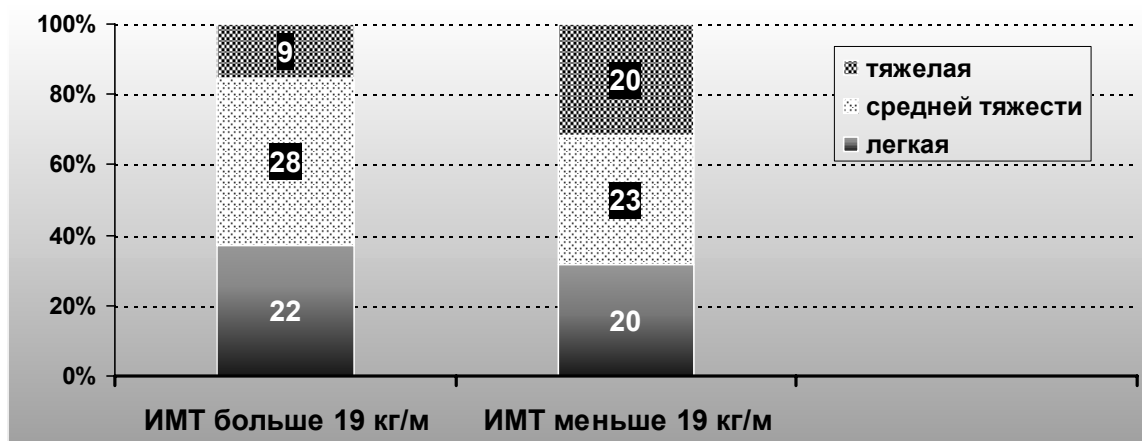


Рис. 4. Характеристика больных пневмонией в зависимости от дефицита массы тела.

Клинические признаки бронхиальной обструкции были выявлены у 14 пациентов и подтверждены данными по оценке ФВД. Кроме того, у всех пациентов был достаточно высокий индекс курения (100 – 400), играющий существенную роль в развитии бронхолегочной инфекции

Изучение клинической картины пневмонии выявило достоверную разницу между частотой и выраженностью клинических симптомов у больных с НМТ и с ДМТ. В группе с ДМТ преобладали явления интоксикации и дыхательной недостаточности.

В результате микробиологического исследования было выделено 152 штамма возбудителей, среди которых 83 (54,6 %) грамположительных и 69 (45,4 %) грамотрицательных ($p < 0,01$). Спектр грамположительных был представлен *S. pneumoniae* (35 %), *S. aureus* (10,5 %), *S. haemolyticus*, *S. viridans*, *S. epidermidis* и *S. mitior*. В числе грамотрицательных микроорганизмов были выявлены *H. influenzae* (15,7 %), *M. catarrhalis* (8,6 %), *K. pneumoniae* (8,6 %), *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *K.*

oxitoca, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*. Среди выделенных штаммов преобладали *S. pneumoniae* (25 %), *H. influenzae* (15,7 %), а при тяжелом течении увеличивалась доля *S. aureus* (17,8 %). У 65,1 % больных со среднетяжелым и 69,2 % с тяжелым течением заболевания были выделены ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы. Все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии в последние годы придается возбудителям атипичных пневмоний, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*). Но в 12 % случаев этиология пневмонии не была установлена.

Установлена зависимость между ДМТ, площадью поражения легочной ткани, тяжестью течения заболевания и наличием осложнений. У пациентов с ДМТ осложненное течение пневмонии отмечается примерно в 65 %, в то время как у больных с нормальной массой тела (НМТ) - только в 22 % случаев. У данной категории больных чаще наблюдается более обширное воспаление легочной ткани (полисегментарная и лобарная пневмонии). Среди осложнений внебольничной пневмонии у больных с ДМТ достоверно чаще, чем у нормотрофиков, диагностируются дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок и миокардит, а также сочетание нескольких осложнений у одного пациента.

Неспецифические факторы защиты под влиянием бактериальной агрессии быстро активируются, выступая в качестве первой линии обороны, давая время и возможность Т-клеточному и гуморальному звену иммунитета распознать чужеродный антиген и включиться в активную борьбу. Исследование функциональной активности клеток моноцитарно-фагоцитарной системы (нейтрофилы и макрофаги) показало значимую активацию функции нейтрофилов крови: возрастало как число фагоцитирующих клеток, так и их окислительный потенциал. За счёт усиленной (количественной) продукции факторов неспецифической резистентности организм пытается компенсировать глубокие количественные и качественные дефекты иммунной системы на фоне воспалительного процесса.

Отмечалась недостаточность резервных возможностей фагоцитов крови в группе с ДМТ, низкий уровень Т-активных лимфоцитов, что можно расценивать как состояние иммунодепрессии (или как показатель истощения иммунной системы вследствие бактериальной антигенемии на фоне дефицита массы тела). Фагоцитарное звено у больных с НМТ характеризуется более выраженным повышением фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, а у пациентов с ДМТ – незначительными изменениями показателей фагоцитоза. Исследования показали, что для тяжелой пневмонии у больных с ДМТ характерно снижение процента фагоцитирующих клеток в 2-3 раза, фагоцитарного числа в 2-3 раза и показателей НСТ-теста в 5 раз (рис. 5).

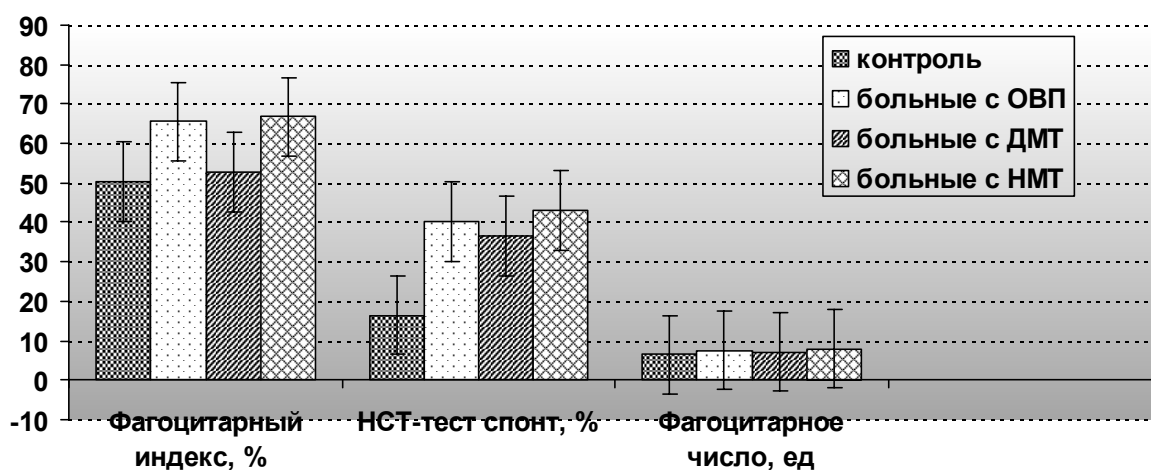


Рис. 5. Характеристика фагоцитарной активности нейтрофилов у больных внебольничной пневмонией.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет считать, что острые пневмонии протекают на фоне существенных изменений систем иммунитета и неспецифической защиты, вызванных как самим заболеванием, так дефицитом массы тела. Комплексное исследование выявило значительные количественные и функциональные нарушения со стороны Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных с внебольничной пневмонией. В целом в группе военнослужащих с острой внебольничной пневмонией изменения клеточного иммунитета выражались в снижении как общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), так и в снижении субпопуляций (CD4+ хелперов/эффекторов, CD8+ супрессоров/цитотоксических Т-лимфоцитов) (рис. 6). Наиболее выраженные изменения клеточного иммунитета были отмечены у больных с

тяжелым течением пневмонии, большим объемом поражения легочной ткани и признаками абсцедирования.

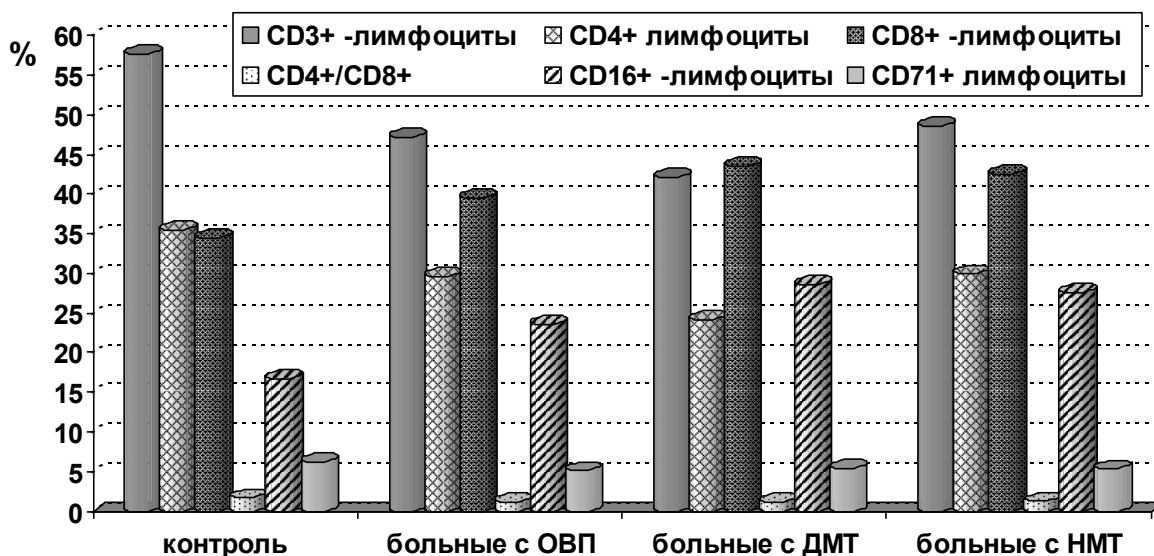


Рис. 6. Показатели клеточного иммунитета при внебольничной пневмонии

Состояние гуморального звена иммунитета у больных с острой пневмонией характеризуется снижением Ig G, повышением уровня IgA и Ig M (рис. 7).

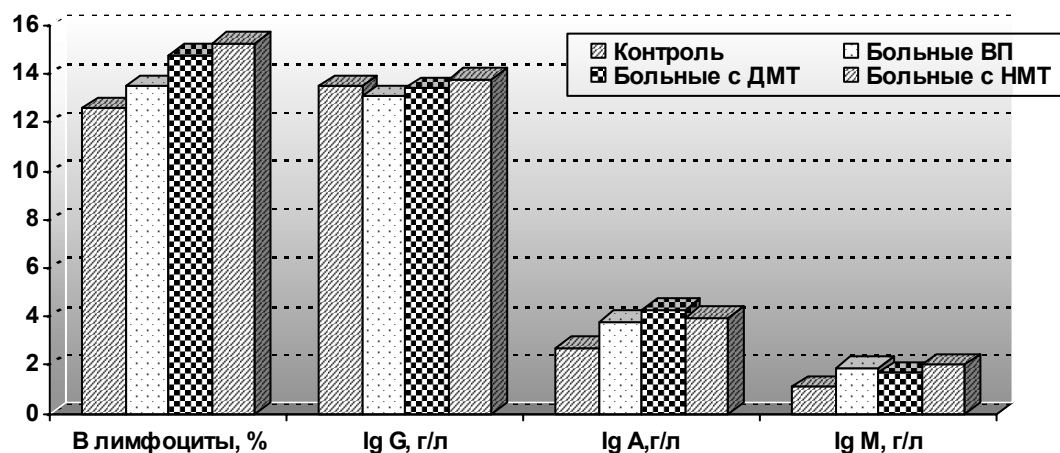


Рис. 7. Параметры гуморального иммунитета у больных с внебольничной пневмонией.

Общими чертами в иммунном статусе у больных с нормальной массой тела и ее дефицитом являются снижение относительного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, повышение уровня IgM и ЦИК. Однако у больных с дефицитом массы тела наблюдается более выраженное угнетение Т-

клеточного звена иммунитета. Гуморальное же звено у больных с дефицитом массы тела реагировало в меньшей степени.

Наши исследования показали, что пневмонии у больных с дефицитом массы тела развиваются на фоне выраженного угнетения Т-клеточного и в меньшей степени фагоцитарного звена иммунитета. Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене происходят сдвиги в гуморальном звене иммунитета, о чем свидетельствуют увеличение В-лимфоцитов (CD20+) и повышение уровней IgM и ЦИК.

Выявленные у обследованных больных значительные количественные и функциональные нарушения со стороны Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета можно связать с подавлением активности Th1 и нарушением продукции IL-2, что приводит к нарушению соотношения между клеточной и гуморальной составляющими иммунитета: клеточная подавляется, а гуморальная активируется. Так, Т-клеточное звено участвует в реализации специфических иммунных реакций, а фагоциты - в реализации неспецифической цитотоксичности, то нарушение этих двух звеньев иммунитета ведёт к снижению противоинфекционной резистентности организма. Полученные результаты свидетельствуют о достоверной корреляции иммуносупрессии Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета с ростом числа инфекционных осложнений.

Результаты определения концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α у больных внебольничной пневмонией представлены на рис. 8.

По результатам проведенного исследования выявлена зависимость изменений цитокинового статуса от степени тяжести и объема поражения легочной ткани (рис. 9). Так, у всех больных отмечалось повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и особенно ФНО- α , некоторое повышение уровня ИЛ-2 в первые дни болезни. У больных со среднетяжелым течением пневмонии уровень ИЛ-2 был выше, чем у пациентов с тяжелым течением ($p < 0,05$), а у больных с большим поражением легочной ткани – ниже, чем у пациентов с ограниченным процессом ($p < 0,05$), что, возможно, обусловлено степенью тяжести и давностью заболевания этих больных.

Полученные нами данные согласуются с теми единичными исследованиями, где также изучалось изменение содержания ИЛ-1 при пневмонии.

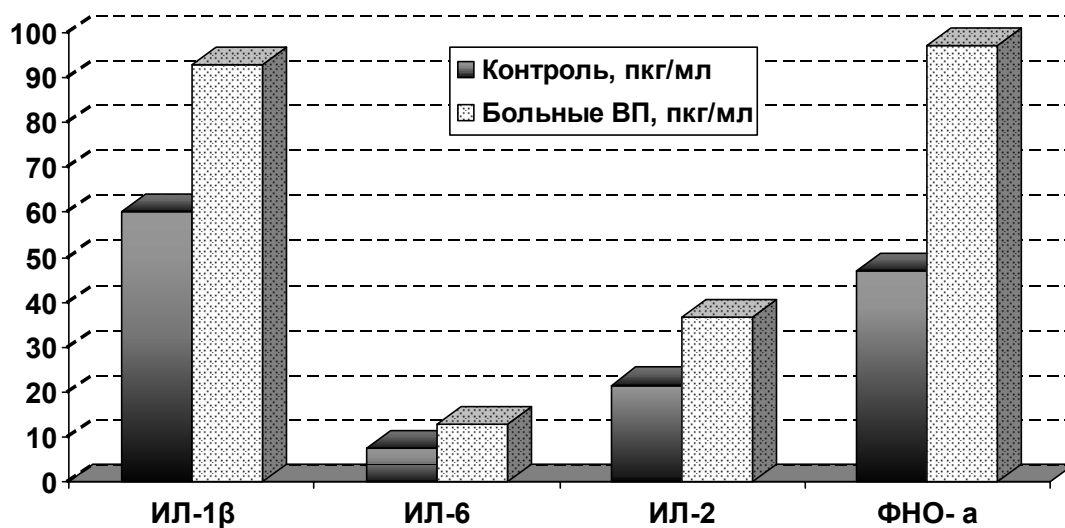


Рис. 8. Изменение уровня цитокинов у больных внебольничной пневмонией (* - достоверность различий, $p < 0,05$).

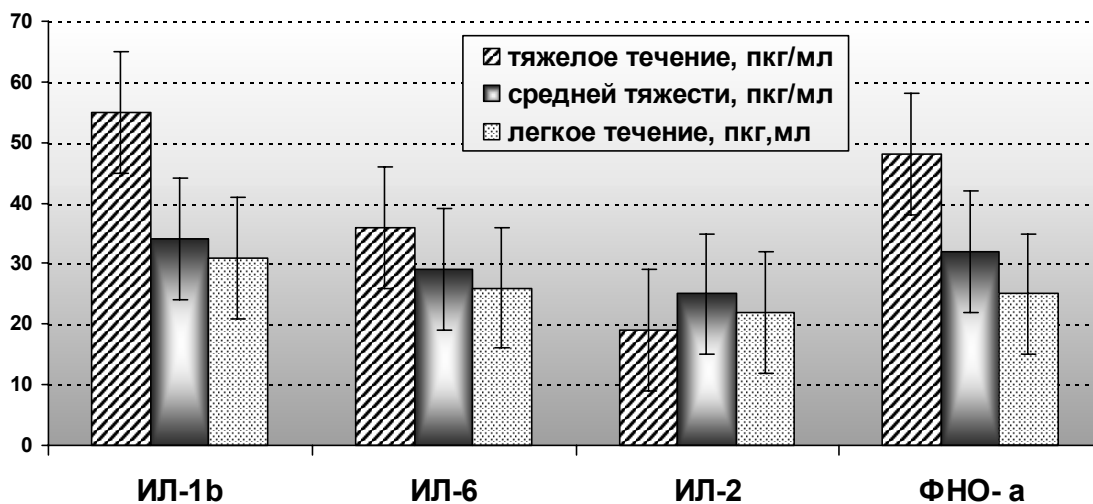


Рис. 9. Концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания.

Анализ содержания цитокинов в зависимости от возбудителя установил, что наибольшие концентрации ИЛ-1b отмечались у больных без бактериологического подтверждения диагноза ($65,00 \pm 4,67$ пкг/мл), наименьшие – у пациентов с грамотрицательными возбудителями ($26,13 \pm 2,54$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Наибольший уровень ИЛ-6 и ФНО-а были выше у пациентов с грамположительной этиологией

($p < 0,05$). Наибольшая концентрация ИЛ-1 β отмечалась в группе пациентов с грамположительной этиологией заболевания ($133,3 \pm 8,9$ пгк/мл) ($p < 0,05$ при сравнении с другими группами). Уровни ИЛ-6 и ФНО- α также в группе с грамположительным возбудителем были выше, однако достоверных статистических различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Все это свидетельствует в пользу более высокого содержания провоспалительных цитокинов у пациентов с бактериальным грамположительным возбудителем (рис. 10).

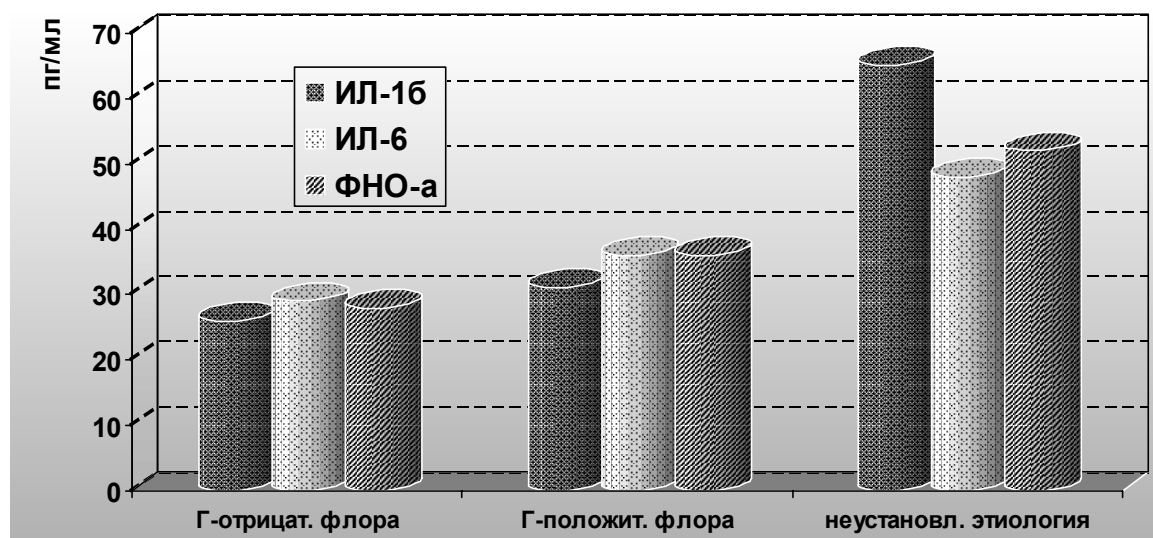


Рис. 10 .Уровень цитокинов в зависимости от этиологии пневмонии.

Анализ показателей цитокинов в зависимости от дефицита массы тела выявил более значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных с дефицитом массы тела по сравнению с больными с нормальной массой тела. В то же время уровень ИЛ-2 в группе больных с дефицитом массы тела был ниже как по сравнению с контрольной группой, так и с группой больных с нормальной массой тела (табл. 1).

Таким образом, показатели клеточного иммунитета в совокупности с показателями цитокинового статуса могут использоваться для дополнительной оценки клинического течения пневмонии, что согласуется с данными других исследователей.

Изменение уровня цитокинов у больных внебольничной пневмонией в зависимости от индекса массы тела

Цитокины	Контроль (пкг/мл)	Больные ВП (пкг/мл)	
		НМТ	ДМТ
ИЛ-1 β	60,0 \pm 5,8	89,8 \pm 4,7*	112,4 \pm 6,2*
ИЛ-6	7,60 \pm 1,50	10,69 \pm 0,92*	14,32 \pm 1,34*
ИЛ-2	21,6 \pm 5,4	42,6 \pm 5,6*	18,42 \pm 3,1
ФНО- a	47,0 \pm 5,3	95,4 \pm 8,8*	106,3 \pm 8,3*

* - достоверность различий, $p < 0,05$.

Интерлейкин-2 считается ключевым компонентом адекватного иммунного ответа. Дефицит продукции интерлейкина-2 приводит к недостаточности иммунной системы от транзиторной до тотальной. Тотальный иммунодефицит, сопровождающий наиболее тяжелую патологию, не поддается коррекции традиционными иммуномодуляторами или индукторами синтеза цитокинов из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы. Устранение дефицита интерлейкина-2 введением Ронколейкина® нормализует распознавание антигенов, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, продукцию клетками цитокинов, цитолитическую активность моноцитов, натуральных и специфических киллеров; функциональную активность гранулоцитов; продукцию антител.

Эффективность Ронколейкина была изучена у 60 больных с внебольничной пневмонией с дефицитом массы тела. Группу сравнения составили 30 больных пневмонией с дефицитом массы тела, в терапию которых не был включен Ронколейкин (табл. 2). Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, рентгенологической картины и иммунологических показателей.

Клиническими следствиями влияния терапии Ронколейкином на инфекционный процесс являются: 1) раннее купирование основных проявлений инфекционного заболевания; 2) уменьшение выраженности симптомов

инфекционной патологии и исчезновения клинических симптомов; 3) сокращение сроков выздоровления; 4) уменьшение частоты «носительства» патогенных возбудителей, уменьшение частоты отдаленных рецидивов и случаев хронизации инфекционного процесса; 5) предотвращение осложнений инфекционной патологии - стойкие иммунодефициты, гипер- и аутосенсibilизация.

Таблица 2

Характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=30)
Возраст, годы (M ± m)	21,6 ± 2,38	22,1 ± 2,44
Температура, °C (M ± m)	38,4±0,5	38,2±0,6
Кашель, n (%)	60 (100)	30 (100)
Выделение мокроты, n (%)	55 (91,7)	27 (90)
Притупление/тупость при перкуссии, n (%)	36 (60)	20 (66,7)
Крепитация, n (%)	34 (56,7)	16 (53,3)
Фокус мелкопузырчатых хрипов, n (%)	35 (58,3)	22 (73,3)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (M ± m)	9,0±1,6	9,4±1,9

Включение Ронколейкина в комплексное лечение бактериальных пневмоний у больных с дефицитом массы тела демонстрирует четкий клинический эффект, проявляющийся сокращением сроков достижения клинико-лабораторной ремиссии, уменьшением проявлений дыхательной недостаточности и интоксикационных симптомов, сокращением лихорадочного периода, четкой положительной рентгенологической динамикой (рис.11).

Нормализация температуры отмечена у 38 (63,3 %) больных уже к 3 дню лечения, а к 6 дню симптом гипертермии исчез полностью у всех температурящих больных в основной группе. При физикальном обследовании больных отмечалось улучшение аускультативной картины дыхания. Так, если при поступлении у 35 (58,3 %) больных отмечались влажные хрипы, то к пятому дню лечения они уже сохранялись только у 15 больных, а к 16-20 дню наблюдения у 48 (80 %) больных

полностью отсутствовали какие-либо патологические звуки при аускультации. В процессе лечения у 42 (70 %) больных в течение 3-5 дней уменьшилась интенсивность кашля. Мокрота как основной компонент воспаления в течение 2-3 дней изменялась по качественному составу с гнойной на серозно-гнойную, а затем на серозную. Количество ее уменьшилось, и к 8-12 дню она практически исчезла, оставшись в незначительном количестве у 6 (10,0 %) больных.

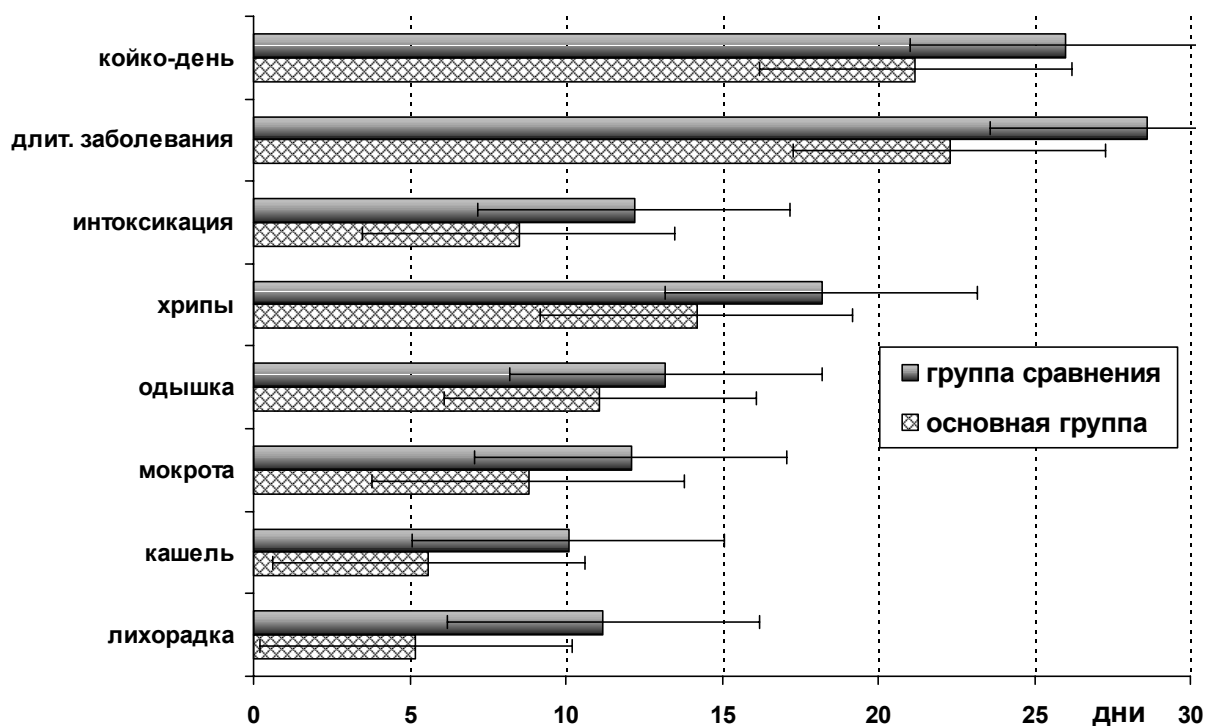


Рис. 11. Результаты лечения больных пневмонией в исследуемых группах.

Анализируя данные лабораторного обследования пациентов, следует отметить, что если в начале заболевания лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом наблюдался у 56 (93,3 %) больных, то уже к 10 дню лечения у 48 (80,0 %) больных основной группы лейкоцитоз проходил, и показатели количественного и качественного состава лейкограммы восстанавливались до физиологического уровня. Такая же динамика наблюдалась и в отношении СОЭ. Контрольный анализ мокроты показал эрадикацию у 55 (91,7 %) больных. Причем, два последних случая протекали на фоне благоприятной клинической картины, что говорит о клиническом успехе проведенного лечения. Таким образом, бактериологическая эффективность комплексного лечения с включением Ронколейкина составила 91,7 %. По результатам контрольной рентгенографии у всех больных отмечалась положительная динамика рентгенологической картины легких с различной

степенью выраженности, подтвержденная клинической картиной выздоровления больных.

Комплексная терапия с включением Ронколейкина приводила к восстановлению как показателей клеточного, так и гуморального иммунитета. У пациентов наблюдалась положительная динамика со стороны состава субпопуляций лимфоцитов: нарастало количество клеток, несущих маркеры CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, отмечена нормализация иммунорегуляторного индекса. Под влиянием ронколейкина достоверно снизилась концентрация IgM и ЦИК, но сохранился высокий уровень IgA и возросла концентрация IgG.

Важным эффектом Ронколейкина является устранение цитокинового дисбаланса, в основе которого была гиперпродукция провоспалительных цитокинов (табл. 3).

Таблица 3

Изменение концентрации цитокинов у больных острой пневмонией в зависимости от вида лечения

Показатели (пкг/мл)	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа - лечение с ронколейкином (n = 60)		2-я группа - сравнения (n = 33)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 β	60,0 \pm 5,8	112,4 \pm 6,2*	72,0 \pm 3,5**	111,9 \pm 6,3*	84,2 \pm 3,7
ИЛ-6	7,60 \pm 1,50	14,32 \pm 1,34*	8,12 \pm 1,30**	14,26 \pm 1,32*	9,64 \pm 1,36
ИЛ-2	21,6 \pm 5,4	18,42 \pm 3,1	19,6 \pm 2,1	18,89 \pm 3,09	16,9 \pm 4,8
ФНО- a	47,0 \pm 5,3	106,3 \pm 8,3*	58,2 \pm 3,9**	105,9 \pm 8,2*	83,1 \pm 4,7**

Примечание: * – достоверные различия с контрольной группой; ** - достоверные различия до и после лечения.

У пациентов, не получавших Ронколейкин, менее выраженной была положительная динамика как со стороны клинической картины, так и со стороны показателей клеточного и гуморального иммунитета (уровень ЦИК и IgA), уровня цитокинов.

Цитокиноterapia Ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, в комбинации с антимикробными препаратами

приводит к элиминации возбудителя заболевания, уменьшению частоты возникновения рецидивов и случаев хронизации инфекционного процесса.

В условиях вторичного иммунодефицита на фоне дефицита массы тела продукция эндогенного ИЛ-2 оказывается недостаточной или же не обеспечивается необходимая скорость наработки данного цитокина. В этих условиях вводимый с целью заместительной терапии рекомбинантный ИЛ-2 оказывает иммуностимулирующий эффект и компенсирует проявления иммунной недостаточности. Кроме того, очень важна способность ИЛ-2 в качестве регуляторного цитокина восстанавливать нарушенные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, в частности между Th1 и Th2 лимфоцитами, что в итоге регулирует баланс противо- и провоспалительных цитокинов. При проведении мониторинга клинико-рентгенологических, лабораторных и иммунологических данных установлено, что цитокинотерапия позволяет уменьшить степень выраженности иммунных нарушений, обеспечивает переключение иммунного ответа на Th1-тип, усиливая клеточно-опосредованный иммунитет, оказывает благоприятное действие на клиническое течение заболевания, улучшает прогноз (уменьшает число летальных исходов, развитие затяжных форм), снижает длительность пребывания больных в стационаре и стоимость лечения пневмонии. Таким образом, цитокинотерапия является патогенетически обоснованным средством иммуотропной терапии пневмоний заместительного-инициирующего действия.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что острая пневмония у военнослужащих с дефицитом массы тела чаще регистрируется в первый месяц после прибытия в учебный центр, во время адаптации к новым жизненным условиям, а формирующийся в экстремальных условиях синдром хронического адаптационного перенапряжения служит предрасполагающим фактором. Острая внебольничная пневмония у военнослужащих с дефицитом массы тела характеризуется более тяжелым и длительным течением, развитием более тяжелых осложнений, большей частотой атипичной флоры по сравнению с больными с нормальной массой тела.

2. Острые пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела протекают на фоне существенных изменений систем иммунитета и неспецифической защиты,

вызванных как самим заболеванием, так дефицитом массы тела, которые проявляются снижением относительного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, Ig G, повышением уровня IgM, IgA и ЦИК. Лейкоциты крови пациентов с ОВП находятся в состоянии гиперактивации с истощением их резервных возможностей. Выраженность выявленных нарушений зависит от степени тяжести воспалительного процесса в легочной ткани, этиологического фактора пневмонии, наличия дефицита массы тела. Наиболее выраженные изменения клеточного иммунитета были отмечены у больных с тяжелым течением пневмонии, большим объемом поражения легочной ткани и признаками абсцедирования.

3. Цитокиновый профиль больных острой внебольничной пневмонией с дефицитом массы тела характеризуется значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF-а в сыворотке крови по сравнению с больными с нормальной массой тела и снижением уровня ИЛ-2. Выявлено значительное повышение содержания цитокинов не только в зависимости от ИМТ, но и в зависимости от степени тяжести заболевания, этиологии.

4. Корреляционный анализ позволил выявить четкую зависимость между иммунологическими нарушениями и ДМТ, площадью поражения легочной ткани, тяжестью течения заболевания и наличием осложнений у больных ОВП.

5. Включение Ронколейкина в комплексное лечение внебольничных пневмоний у больных с дефицитом массы тела демонстрирует четкий иммунологический эффект, который сочетается с более выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинико-лабораторной ремиссии, уменьшением проявлений дыхательной недостаточности и интоксикационных симптомов, сокращением лихорадочного периода, четкой положительной рентгенологической и лабораторной динамикой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изучение показателей иммунограммы и цитокинового профиля у военнослужащих с внебольничной пневмонией может быть использовано в качестве дополнительной характеристики тяжести течения заболевания.

2. В комплексном лечении больных ВП необходимо учитывать наличие нарушений иммунного статуса и содержания провоспалительных цитокинов с целью использования в терапии лекарственных препаратов с иммунокорректирующим действием.

3. При комплексном лечении острой внебольничной пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела с целью профилактики инфекционных осложнений должен быть рекомендован отечественный рекомбинантный ИЛ-2 «Ронколейкин», обладающий направленными на регуляцию активности иммунной системы свойствами.

4. Включение Ронколейкина в комплексную терапию по схеме (курсовая доза 3,0 млн МЕ) 1,0 млн МЕ через 48 часов трехкратно внутривенно капельно позволяет сократить сроки лечения больных в условиях стационара, приводит к уменьшению дыхательной недостаточности, устранению симптомов интоксикации, нормализации температуры тела, исчезновению локальной симптоматики.

5. Включение Ронколейкина способствует сбалансированному функционированию всех звеньев иммунной системы, модуляции клеточных и гуморальных факторов, нормализации основных количественных и функциональных параметров иммунитета, уменьшению воспалительных проявлений, связанных с нарушением выработки циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, интерлейкинов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Показатели иммунного статуса при тяжелой пневмонии у военнослужащих / А.М. Валиев // Медицинская наука – 2004: Материалы республиканской конференции молодых ученых РБ. – Уфа, 2004. – С.36-37.
2. Особенности внебольничной пневмонии среди военнослужащих / А.М. Валиев // Медико-социальное обеспечение инвалидов и участников Великой Отечественной войны: Сборник научных работ, посвященных 60-летию Победы. – Уфа, 2005. – С. 38-45.
3. Особенности течения острой пневмонии у военнослужащих Дальневосточного округа / А.М. Валиев // Межрегиональная научно-практическая конференция

«Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике заболеваний детей и подростков»: Сборник научных работ. – Уфа, 2004. – С.31-34.

4. Особенности иммунного статуса при пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела / А.М. Валиев // Актуальные вопросы клинической медицины: Сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. – Уфа, 2005. – С. 36-40.
5. Некоторые особенности лечения внебольничной пневмонии у военнослужащих с дефицитом массы тела / А.М. Валиев // Актуальные вопросы клинической медицины: Сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. – Уфа, 2005. – С. 40-45.
6. Особенности цитокинового профиля у больных острой пневмонией среди военнослужащих / А.М. Валиев // Медико-социальное обеспечение инвалидов и участников Великой Отечественной войны: Сборник научных работ, посвященных 60-летию Победы. – Уфа, 2005. – С. 31-37.
7. Особенности течения, осложнения внебольничной пневмонии среди военнослужащих с дефицитом массы тела в Дальневосточном округе // Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сборник трудов VI Межрегиональной научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. – Оренбург, 2005. – С. 623-628.

ВАЛИЕВ АЛЬФРЕД МАНСУРОВИЧ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ДЕФИЦИТОМ
МАССЫ ТЕЛА

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

14. 00. 05 - Внутренние болезни