

УДК 616.24-002:612.014.462

## О КОРРЕЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

И.Г. Пащенко, М.С. Камнев,  
М.В. Марковцева, Н.А. Цымбал, Н.Н. Пащенко

*Ульяновский государственный университет*

В статье представлены результаты исследования функционального состояния лейкоцитов и системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» у 57 больных внебольничной пневмонией. Было установлено, что увеличение показателя энергии таксиса лейкоцитов прямо коррелирует с содержанием в крови малонового диальдегида, каталазы, глутатионредуктазы не только в остром периоде, но и раннем периоде реконвалесценции. Признаки оксидативного стресса наблюдаются только у больных с тяжелым течением болезни.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, функциональное состояние лейкоцитов, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

**Введение.** Пневмония – группа различных по этиологии и патогенезу, морфологической характеристике острых, преимущественно бактериальных заболеваний, характеризующихся очаговыми поражениями респираторного отдела легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [3].

В возникновении и развитии заболеваний легких, в т.ч. и пневмоний, существенную роль играет сопротивляемость организма инфекции, обеспечивающаяся сложной многоуровневой и многозвеньевой цепью неспецифических и иммунных механизмов.

В патогенезе пневмоний различают экзогенные и эндогенные факторы риска, играющие роль пусковых механизмов.

Значение инфекции, так же как и состояния макроорганизма, в развитии пневмоний не следует абсолютизировать. Известно, что высоковирулентная инфекция способна вызвать заболевание у лиц без дефектов в иммунной системе. В то же время вирусы и ряд других микроорганизмов способствуют развитию вторичной иммунной недостаточности.

Опыт клинической практики свидетельствует о том, что внебольничные пневмонии (ВП) развиваются чаще у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном (хронический

бронхит, курение, алкоголизм, травмы, производственные условия, заболевания внутренних органов и др.).

Ранее нами было установлено, что эндогенным фактором риска для развития ВП являются заболевания гепатобилиарной системы, которые диагностируются у 16,3 % стационарных больных, находящихся на лечении по поводу ВП или хронического бронхита [11].

Фоновые заболевания способствуют снижению неспецифической и иммунной сопротивляемости, а также активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интоксикация, воспаление, гипоксия активизируют продукцию свободных кислородных радикалов (СКР), которые в свою очередь оказывают повреждающее действие на клеточно-структурные элементы органов и систем организма.

Таким образом, активация ПОЛ и дефицит антиоксидантных веществ (АОС), наряду с другими, являются условиями для прогрессивного течения патологического процесса при пневмониях и других воспалительных заболеваниях [20, 24].

Большинство авторов, занимавшихся исследованием состояния системы «ПОЛ–АОС», констатировали, что при ВП, особенно при

среднетяжелом и тяжелом течении, наблюдается увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта ПОЛ. В то же время содержание эндогенных антиоксидантов в плазме крови снижается или умеренно повышается [4, 6, 11, 15, 20].

Результаты исследований в клинике нашли свое подтверждение в эксперименте на животных [9, 17].

Основными продуцентами СКР являются клетки крови: нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Вопрос о роли нейтрофильных лейкоцитов в обеспечении сопротивляемости организма инфекции, в регуляции метаболизма тканей, в формировании патологического процесса, а также активации ПОЛ достаточно хорошо описан в литературе [8, 17]. Однако вопрос о состоянии системы «ПОЛ–АОС» у больных ВП в корреляции с функциональным состоянием нейтрофилов освещен недостаточно, а полученные авторами результаты исследования представляются весьма неоднозначными.

Более того, отсутствуют работы, в которых приводились бы данные о корреляции функционального состояния лейкоцитов, изучаемого методом оценки энергии их таксиса, с показателями системы «ПОЛ–АОС» у больных с ВП.

**Цель исследования.** Выявить наличие корреляции между показателями системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и функциональным состоянием лейкоцитов крови в острый период ВП и период ранней реконвалесценции.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 57 больных с ВП: 35 мужчин и 22 женщины; средний возраст  $42,1 \pm 6,4$  года. Диагноз ВП ставился на основании комплексного обследования больных с учетом рекомендаций Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [3]. Бронхопневмония выявлена у 35 чел. (61,4 %), крупозная пневмония – у 22 (38,6 %). Из общего числа больных у 16 (28 %) пневмония носила деструктивный характер. Больных с легким течением было 10 (17,6 %), среднетяжелым – 18 (31,5 %), тяжелым – 29 (50,9 %).

У всех наблюдаемых больных исследовалась микрофлора мокроты. Результаты оказались следующими: зеленящий стрептококк был высеян в 15 случаях (26,4 %), золотистый стафилококк – в 3 (5,2 %), пиогенный стрептококк – в 13 (22,8 %), клебсиелла пневмонии – в 2 (3,5 %), микробные ассоциации – в 14 (7 %); роста микрофлоры не было в 20 (35,1 %) случаях.

В связи с этим следует отметить, что практически все больные ранее, до поступления в стационар амбулаторно или в стационаре, с целью лечения принимали различные антибиотики, что не могло не отразиться на составе микрофлоры мокроты.

Фоновым заболеванием у больных ВП был хронический бронхит – 26 случаев (45,6 %); подавляющее большинство мужчин курили табак, а 19 человек (33,3 %) постоянно принимали алкогольные напитки. Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС) диагностировались у 12 больных (21,3 %). Больные с ВП, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности, ХОБЛ III и IV стадий, опухолей, в исследование не включались. Находясь в стационаре, больные получали традиционное комплексное лечение. Результаты таковы: клиническое выздоровление – 22 чел. (38,6 %), значительное улучшение – 18 (31,5 %), улучшение – 13 (22,8 %), без существенной положительной рентгенологической динамики – 4 (7,1 %).

Отсутствие полного выздоровления у части больных объясняется достаточно большим числом больных ВП с тяжелым течением, деструктивными изменениями в легких, преждевременной выпиской больных для долечивания по месту жительства, чаще всего в районные больницы. Поэтому очевидно, что у части больных при выписке из стационара сохранились субъективные, объективные, лабораторные и рентгенологические остаточные признаки активного воспалительного процесса, что не могло не отразиться на результатах специальных исследований.

Оценка функционального состояния лейкоцитов периферической крови проводилась методом определения величины энергии таксиса лейкоцитов (ЭТЛ) крови [21]. Сущность

метода состоит в определении величины ЭТЛ, затрачиваемой на движение с момента забора крови из вены до момента их остановки (гибели).

Наряду с ЭТЛ функциональное состояние нейтрофилов оценивалось по их фагоцитарной активности (ФАН) традиционным методом с суточной культурой белого стафилококка с определением величины фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ).

Оценка состояния перекисного окисления липидов проводилась по методу Л.Н. Андреевой [1] путем определения концентрации в крови конечного продукта МДА.

Активность ферментного антиоксиданта каталазы (КТ) определялась в плазме крови по методу А.Н. Карпищенко [7], а активность глутатионредуктазы (ГР) – по методу В.С. Асатиани [2].

Показатели ПОЛ и АОС исследовались в динамике течения пневмоний: исходное содержание исследовалось на 2–3 день, повторно – на 5–7 и 14–15 дни наблюдения.

Статистическая обработка полученного цифрового материала проводилась с помощью лицензионного пакета программ Statistica 6.0 и включала методы относительной и сравнительной статистики, а также корреляционный анализ. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различия по тем или иным показателям считались достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** По нашим данным, у практически здоровых людей (110 доноров Станции переливания крови) показатель величины ЭТЛ составил  $(3,33 \pm 0,33) \times 10^{-14}$  Дж [12]. У 50 здоровых людей ФЧ было  $77,1 \pm 1,1$ , ФИ –  $3,9 \pm 0,1$ . Концентрация МДА в плазме крови у 20 здоровых лиц составила  $3,12 \pm 0,11$  мкмоль/л, КТ –  $0,003 \pm 0,001$  мкмоль/(мин·л), ГР –  $0,27 \pm 0,02$  мкмоль/(с·л).

### **1. Функциональное состояние лейкоцитов крови у больных с внебольничной пневмонией**

В табл. 1 представлены отдельные показатели гомеостаза, отражающие клиническое течение ВП и активность воспалительного процесса, результаты исследования функ-

ционального состояния лейкоцитов и системы «ПОЛ–АОС».

Анализ полученных результатов исследований свидетельствует о том, что на 2–3 дни лечения в стационаре у больных ВП отмечается почти шестикратное увеличение величины ЭТЛ и существенное снижение ФАН, которое прослеживается в последующие дни наблюдения. Кроме того, наблюдается снижение величины ФАН на 5–7 и 10–15 дни исследований. Существенное повышение величины ЭТЛ у больных ВП дает основание считать, что данный показатель отражает степень активности воспалительного процесса в легких. Были проанализированы результаты исследований в зависимости от тяжести клинического течения ВП. При легком течении заболевания величина ЭТЛ составляла  $(15,94 \pm 1,74) \times 10^{-14}$  Дж, среднетяжелом –  $(19,4 \pm 1,7) \times 10^{-14}$  Дж, тяжелом –  $(22,40 \pm 2,34) \times 10^{-14}$  Дж. Статистически достоверное различие отмечалось между величиной ЭТЛ при легком и тяжелом течении ВП ( $p < 0,001$ ). Отчетливая положительная динамика величины ЭТЛ наблюдалась только при легком течении заболевания.

### **2. Оценка состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» у больных с внебольничной пневмонией в процессе лечения**

Из табл. 1 видно, что содержание в крови МДА на 2–3 дни лечения в стационаре более чем в 2 раза превышало его содержание в крови контрольной группы. В последующие дни, несмотря на положительную клинико-рентгенологическую динамику течения заболевания, содержание МДА в крови имело отчетливую тенденцию к повышению, что, по нашему мнению, свидетельствует о достаточно высокой активности воспалительного процесса.

Наряду с увеличением концентрации в крови МДА в те же сроки проведения исследований отмечалось повышение активности эндогенных ферментных антиоксидантов – глутатионредуктазы и каталазы.

В острый период течения ВП нами, в отличие от других исследователей, не наблюдалось снижения активности компонентов АОС.

Были проанализированы также результаты исследований системы «ПОЛ–АОС» в зависимости от тяжести течения ВП.

Таблица 1

## Динамика результатов исследования гомеостаза у больных с внебольничной пневмонией (М+т)

Показатели гомеостаза	Дни исследований		
	2-3	5-7	14-15
	n=57	n=48	n=37
Гемоглобин, г/л	124,00±2,74	145,3±12,6	138,4±15,7
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,29±0,50	4,4±0,7	3,90±0,88
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,90±1,46	8,62±1,40	8,70±1,75
СОЭ, мм/ч	38,5±2,2*	35,4±2,5*	32,4±2,6*
Фибриноген, г/л	4393,0±173,5	5462±228	4131,0±255,6
Срб, мг/л	57,4±7,2	41,8±6,9	21,7±2,2
ЛИИ, ед.	3,54±0,40	2,95±0,20	2,96±0,80
ЭТЛ, ×10 <sup>-14</sup> Дж	19,66±4,10*	21,55±2,20*	22,65±4,80*
ФИ	61,4±2,2*	64,8±5,5*	63,7±5,5*
ФЧ	2,9±0,3	3,3±0,3	2,9±0,4
МДА, мкмоль/л	6,29±0,60*	7,11±0,59*	8,32±1,85*
ГР, мкмоль/(с·л)	0,434±0,050*	0,380±0,060*	0,411±0,090*
КТ, мкмоль/(мин·л)	0,075±0,070*	0,108±0,090*	0,132±0,004*

**Примечание.** \* – степень достоверности между здоровыми и больными ВП  $p < 0,001$ .

Было установлено, что наиболее высокое содержание МДА ( $8,54 \pm 0,76$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), снижение активности ГР ( $0,305 \pm 0,050$  мкмоль/(с·л)) и КТ ( $0,055 \pm 0,002$  мкмоль/(мин·л)),  $p < 0,001$ ) отмечались при тяжелом течении ВП. При легком течении ВП наблюдалось умеренное повышение содержания МДА и существенное повышение исследуемых антиоксидантов. Однако у больных с исходом в клиническое выздоровление содержание в крови МДА практически оставалось на том же уровне ( $5,77 \pm 0,90$  и  $5,49 \pm 0,87$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ).

В подгруппе больных с ВП с улучшением исходное содержание МДА составляло  $6,84 \pm 0,86$  мкмоль/л, при выписке из стационара –  $8,17 \pm 0,64$  мкмоль/л, т.е. положительная клиничко-рентгенологическая динамика течения заболевания не сопровождалась тенденцией к нормализации содержания МДА.

Сходными с результатами исследования содержания МДА были результаты определения активности глутатионредуктазы и каталазы в те же сроки наблюдения.

Индивидуальный анализ результатов исследований у наблюдаемых больных показал,

что у пациентов с затяжным течением, осложненным деструкцией легочной ткани, отмечалось снижение величины ЭТЛ, высокое содержание МДА и, что особенно важно, снижение активности ферментных антиоксидантов. Иными словами, у таких больных наблюдались признаки оксидативного стресса.

В процессе эволюции для противодействия чрезмерной активации ПОЛ сформировалась антиоксидантная система. Многие ее функцио-

нальные характеристики достаточно хорошо освещены в литературе [5, 13, 14, 16, 22].

В связи с этим небезынтесным был вопрос о наличии взаимосвязи между функциональным состоянием лейкоцитов, основную массу которых в периферической крови составляют нейтрофилы, и показателями системы «ПОЛ–АОС». Результаты корреляционного анализа показали, что такая взаимосвязь наблюдается (табл. 2).

Таблица 2

**Взаимосвязь функционального состояния лейкоцитов  
с показателями системы «ПОЛ–АОС»**

Показатели	Сроки исследования	r	p
ЭТЛ и МДА	2–3 дни	0,681	0,002
ЭТЛ и МДА	5–7 дни	0,688	0,006
ЭТЛ и МДА	14–15 дни	0,403	0,013
ЭТЛ и КТ	5–7 дни	0,763	0,00
ЭТЛ и ФИ	5–7 дни	-0,635	0,014
МДА и КТ	5–7 дни	0,567	0,009
МДА и ГР	5–7 дни	-0,302	0,002

Таким образом, из представленных данных видно, что повышение функциональной активности лейкоцитов сопровождалось повышением активности перекисного окисления липидов и компенсаторным повышением активности ферментных антиоксидантов.

Система «ПОЛ–АОС», по мнению некоторых авторов [18], функционирует в автономном режиме, но с сохранением обратной связи. Поэтому в связи с повышением активности ПОЛ антиоксидантная система переходит на новый, более высокий уровень.

При высокой активности воспалительного процесса и затяжном его течении активность АОС снижается вследствие истощения, и тогда может развиваться оксидативный стресс с вытекающими из этого последствиями.

Повышенный уровень активности ПОЛ, по мнению Т.Г. Сазонтовой и Ю.В. Архипенко [13], может инициировать повышение активности собственных защитных систем. По-

этому ПОЛ, по их мнению, нельзя рассматривать как исключительно отрицательное явление и стремиться применять в таких случаях экзогенные антиоксиданты. Однако при развитии оксидативного стресса заместительная терапия эндогенными антиоксидантами необходима.

**Выводы:**

1. У больных с ВП в остром периоде, а также в периоде ранней реконвалесценции наблюдается существенное повышение функциональной активности лейкоцитов и системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты».

2. Развитие оксидативного стресса, проявляющегося повышенной концентрацией МДА в плазме крови и снижением активности ферментных антиоксидантов, отмечается только при тяжелом затяжном течении ВП.

3. Величина ЭТЛ, характеризующая функциональное состояние лейкоцитов, при-

мо коррелирует с концентрацией в плазме крови МДА и активностью каталазы на 5–7 дни лечения больных с ВП в стационаре.

4. Содержание в плазме крови МДА на 5–7 дни лечения больных с ВП прямо коррелирует с активностью каталазы и имеет обратную корреляционную связь с активностью глутатионредуктазы.

1. *Андреева Л. Н., Кожемякин Л. А., Кишкун А. В.* Модификация метода определения перекиси липидов в тесте с барбитуровой кислотой // *Лабораторное дело.* 1988. № 11. С. 41–43.

2. *Асатиани В. С.* Ферментные методы анализа. М., 1969. С. 607–610.

3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин [и др.]. М., 2010. 82 с.

4. *Гельцер Б. И., Бродская Т. А.* Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией // *Клиническая медицина.* 2005. № 7. С. 19–24.

5. *Дугиева М. З., Богдасарова З. З.* Эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике // *Анестезиология и реаниматология.* 2004. № 2. С. 73–76.

6. *Егорова Е. В., Бородин Е. А., Новик Н. В.* К вопросу о механизмах развития и методах диагностики эндотоксикоза при неспецифических воспалительных заболеваниях легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2000. Вып. 7. С. 68–73.

7. *Карпищенко А. И.* Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справочник : в 2 т. СПб., 1999. Т. 2. С. 27.

8. *Кремнева Л. В.* Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений // *Терапевтический архив.* 2004. № 11. С. 30–35.

9. *Моррисон В. В., Кудин Г. Б., Нефедова М. А.* Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегнойной интоксикации // *Анестезиология и реаниматология.* 2003. № 3. С. 41–43.

10. Нарушение окислительного метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / М. В. Жаворонок [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2006. № 12. С. 10–14.

11. *Пащенко И. Г., Пащенко Н. Н.* Влияние фоновой гепатобилиарной патологии на клиническое течение и исход острой пневмонии и хронического бронхита // *Актуальные проблемы клинической медицины.* Ульяновск, 1997. С. 84–94.

12. *Пащенко И. Г., Песков А. Б., Пащенко Н. Н.* Функциональное состояние лейкоцитов периферической крови и костного мозга у больных хроническим миелоидным лейкозом // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.* Пенза, 2007. № 1. С. 129–135.

13. *Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В.* Значение баланса прооксидантов – равнозначных участников метаболизма // *Патологическая, физиологическая и экспериментальная терапия.* 2007. № 3. С. 37–39.

14. *Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В.* Роль свободнорадикальных процессов и редоксигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода // *Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова.* 2005. Т. 91, № 6. С. 636–655.

15. *Сильвестров В. П., Федотов П. И.* Пневмонии. М. : Медицина, 1987. 240 с.

16. *Султанов Г. А., Азимов Э. Х., Ибшинов К. Г.* Антиоксиданты и их применение в медицинской практике // *Вестник хирургии.* 2004. № 4. С. 94–96.

17. *Терещенко И. П., Кацулина А. П.* Роль системы нейтрофильных гранулоцитов в формировании особенностей развития патологического процесса // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 1993. № 4. С. 56–60.

18. *Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Митрофанова О. В.* Оксидантный стресс и хроническая болезнь почек // *Нефрология.* 2007. Т. 11, № 3. С. 29–47.

19. Характер и взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов и иммунитета у больных острой пневмонией / В. Г. Новоженев [и др.] // *Пульмонология.* 1994. № 4(2). С. 28–30.

20. *Чучалин А. Г.* Системы оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // *Пульмонология.* 2004. № 2. С. 111–115.

21. *Шевченко Т. Ф., Песков А. Б.* Способ оценки функциональной активности лейкоцитов периферической крови : патент РФ № 2033612, приоритет от 18.10.1991.

22. *Dekhuijzen P. N. K.* Antioxydown properties of acetylcysteine their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit Care Med. Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. P. 629–636.

23. *Kasparzak H. A.* Enhanced lipid peroxidation on processes patient after brain contusion // *Neurotrauma.* 2001. № 18(8). P. 793–797.

24. *Schlopp V.* Lipid peroxidation early after brain injury // *Neurotrauma.* 2004. № 21(6). P. 667–677.

**ABOUT THE CORRELATION OF BLOOD FUNCTIONAL CONDITION  
AND INDICATORS OF THE SYSTEM OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS  
IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

**I.G. Pashenko, M.S. Kamnev, M.V. Markovtseva, N.A. Zimbal, N.N. Pashenko**

*Ulyanovsk State University*

The article presents the results of the study of functional condition of cells and system of peroxide oxidation of lipids in 57 patients with community-acquired pneumonia. It was found that the increase of energy taxis leukocytes directly correlated with the content of the blood of malondialdehyde, catalase, glutathionreductase in the acute period and in the early period of convalescence. The signs of oxidative stress is seen predominantly in patients with severe course of the disease.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, the cells functional state, lipid peroxidation, antioxidant protection.