

положительно влияет на кроветворение, а также стимулирует врожденный и приобретенный иммунитет [1, 5].

Таким образом, БАД «Хитозан приморский», благодаря многостороннему действию на организм, может использоваться в качестве средства сопровождения базисной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Литература

1. Давидович В.В. Биотехнология биологически активной добавки к пище «Моллюскам»: автореф. дис. ... канд. техн. наук. Владивосток, 2005. 24 с.
2. Жоголев К.Д., Никитин В.Ю., Буланьков Ю.И. Изучение влияния препаратов хитозана на течение раневого процесса // Актуальные проблемы гнойно-септических инфекций. СПб., 1996. С. 36–37.
3. Жоголев К.Д., Никитин В.Ю. Экспериментально-лабораторное изучение иммуномодулирующих свойств препаратов хитозана // Иммунология. 1998. № 6. С. 53–54.
4. Ситников В.Н., Дубинская Т.К., Волова А.В., Яковлев Г.А. Значение эндоскопической рН-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка: пособие для врачей. М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2005. 36 с.
5. Шутикова А.Л., Запорожец Т.С., Серебрякова М.Ф. и др. Использование биологически активных добавок к пище

«ДНКАС» и «Моллюскам» для коррекции нарушений иммунной и антиоксидантной систем у пожилых людей: методические рекомендации. Владивосток, 2007. 16 с.

6. Otterlei M., Varum K. M., Ryan L. et al. Characterization of binding and TNF- α -inducing ability of chitosans on monocytes: the involvement of Cd14 // *Vaccine*. 1994. Vol. 12, No. 9. P. 825–832.

Поступила в редакцию 10.04.2009.

INTEGRATED CHITOSAN- AND MOLLUSKAM-BASED DIETARY SUPPLEMENT AS A MAINTENANCE MEDICATION FOR BASELINE THERAPY OF GASTRIC AND DUODENAL ULCER

I.F. Kivaeva¹, V.D. Golovacheva¹, M.A. Yatskova¹, E.Yu. Dobryakov¹, S.P. Kryzhanovskiy¹, L.A. Ivanushko²

¹ Medical Society, FEB RAS (95 Kirov St. Vladivostok 690022 Russia), ² Research Centre of Epidemiology and Microbiology of the RAMS, Siberian Branch (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia)

Summary – The paper provides estimation of efficiency of dietary supplement “Chitosan Primorskiy” as a maintenance medication for baseline therapy of gastric and duodenal ulcer. The gastroenterological examination of 60 patients allowed to consider the dietary supplement exhibiting restorative effect: scarring of ulcerous defects and reduction of major clinical symptoms.

Key words: ulcer, chitosan, molluskam.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 3, p. 113–115.

УДК 616.24-002-022.36-06:612.017.1

А.В. Костюшко

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ключевые слова: пневмония, бронхоальвеолярная жидкость, цитокины, клеточный состав.

Обследовано 67 пациентов с внутрибольничной пневмонией (ВБП). Определяли содержание цитокинов и клеточный состав в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Выявленный нейтрофильный компонент воспалительной реакции ассоциировался с синегнойной ВБП, сочетание нейтрофилов и большого количества бронхиального эпителия было характерно для ВБП, вызванной *Escherichia coli*, нейтрофильно-макрофагальный клеточный состав бронхоальвеолярной жидкости служил признаком стафилококковой ВБП. Уровни растворимого рецептора I типа фактора некроза опухоли- α более 700 пг/мл и интерлейкина-8 более 1200 пг/мл являлись маркерами пневмонии, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa*, содержание интерлейкина-8 менее 300 пг/мл – маркер ВБП, ассоциированной с *Staphylococcus aureus*.

Значительное распространение лекарственно-устойчивых бактерий, а также особенности взаимодействия экосистемы «макроорганизм – микроорганизм» в крупных стационарах определяет актуальность рациональной профилактики и лечения внутрибольничных инфекций, которые остаются одной из острых проблем медицины. Этиологическая идентификация инфекций нижних дыхательных путей, возникших спустя 48 часов и более после госпитализации, по-прежнему является сложной проблемой [1]. Факторами риска внутрибольничной пневмонии (ВБП) являются

предшествующее назначение антимикробных средств, а также увеличение частоты инвазивных методов диагностики и лечения, что приводит к снижению колонизационной резистентности организма больного [9]. Особенности течения ВБП, связанные с исходным иммунокомпрометированным состоянием пациента, не способствует улучшению иммунного ответа и не оптимизируют его реакцию на инфекцию, поэтому, несмотря на применение антибактериальных препаратов, частота летальных исходов при ВБП остается высокой [1, 8, 9].

Выраженность экссудативно-деструктивного процесса в легочной ткани обусловлена прямым повреждающим действием микроорганизмов и их токсинов, численностью и функциональной активностью фагоцитов в зоне воспаления, а также уровнем синтеза провоспалительных веществ [2, 8]. Среди факторов повреждения ткани легкого одно из главных мест отводится липополисахариду грамотрицательных бактерий. Известно, что это соединение индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов [7]. Активация фагоцитов микробами или продуктами разрушения собственных тканей сопровождается массовой гибелью клеток в очаге воспаления. В то же время выделяемые активированными и апоптотическими клетками фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкин-8 (ИЛ-8)

Костюшко Анна Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии ВГМУ; тел.: 8 (4232) 45-07-00; e-mail: avkostyushko@gmail.com.

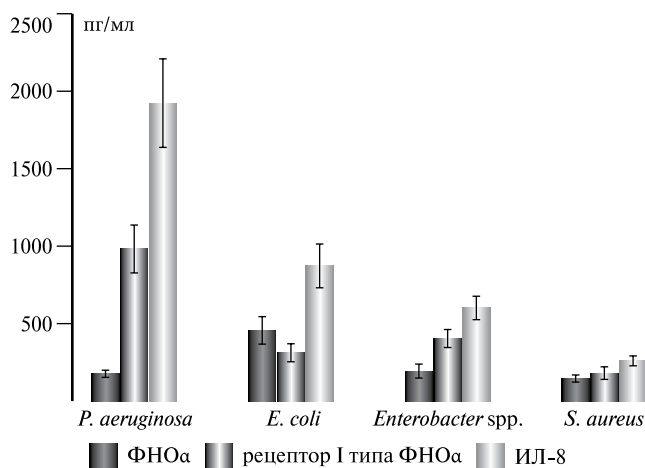


Рис. Содержание локальных цитокинов в БАЛЖ при разных этиологических вариантах ВБП.

усиливают хемотаксис фагоцитов [6]. Таким образом, локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов обусловлена как индуцированными липополисахаридом фагоцитами, так и вступившими в апоптоз клетками иммунной системы. В связи с вышеизложенным возникает вопрос о роли различных бактерий в реализации некроза и апоптоза, который формирует менее травматичную локальную защитную реакцию организма на воспаление, при ВБП.

Цель исследования: установить отличительные особенности состояния местного иммунитета системы органов дыхания у лиц с тяжелой ВБП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* и *Staphylococcus aureus*.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии краевой клинической больницы № 1 г. Владивостока с тяжелой ВБП (протокол № 8 от 21.05.2007 г. Комитета по биомедицинской этике при ВГМУ). Исследовали бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ), которая позволяет не только идентифицировать возбудителя, но и оценить внутрилегочный клеточный состав, а также состояние локального иммунного статуса [3, 5]. Определение содержания ФНОα, его растворимого рецептора I типа и ИЛ-8 в БАЛЖ проводили иммуноферментным методом в «сэндвич-варианте» реактивами R&D Diagnostics Inc. (США). После окраски 1% раствором трипанового синего в камере Горяева подсчитывали общее число и число жизнеспособность клеток. В цитологических препаратах, окрашенных по Романовскому–Гимза, определяли клеточный состав БАЛЖ. Выделение нейтрофилов проводили с использованием градиента плотности фиколл-верографина (1,077), определение антигена CD95 на мембране фагоцитов проводили с использованием реактивов «БиоМедСпектр» (г. Москва). Полученные данные обрабатывали с использованием статистических программ SPSS 16.0 и проверкой нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову. Достоверность различий устанавливали по t-критерию Стьюдента, корреляционную зависимость – по коэф-

фициенту корреляции Пирсона, сопряженность признаков оценивалась по критерию χ^2 .

Результаты исследования. Клеточность БАЛЖ значительно варьировала в зависимости от этиологии ВБП. Во всех случаях наблюдался значительный цитоз, наиболее выраженный при пневмонии, ассоциированной с *P. aeruginosa* ($56,23 \pm 1,3 \times 10^6$ /мл). В цитограмме при этом нейтрофильный компонент ($72,53 \pm 2,4\%$) значительно превалировал над макрофагальным ($8,14 \pm 0,92\%$). Соотношение нейтрофилов и макрофагов при стафилококковой ВБП было иным. Здесь наряду с нейтрофилами ($48,73 \pm 1,5\%$) выявлено достаточно большое количество альвеолярных макрофагов ($36,19 \pm 1,9\%$). Клеточный состав БАЛЖ больных ВБП, вызванной *E. coli*, характеризовался преобладанием нейтрофильного компонента ($65,72 \pm 2,8\%$) и клеток бронхиального эпителия ($24,83 \pm 0,5\%$).

Развитие иммунного воспаления в легких зависит от ключевого провоспалительного цитокина – ФНОα, который продуцируется прежде всего липополисахаридактивированными фагоцитами. Основным рецептором, опосредующим апоптоз клеток-мишеней, является рецептор I типа ФНОα, по уровню которого можно оценить активность ФНО-зависимого апоптоза. У больных тяжелой ВБП уровень этого рецептора был выше, чем ФНОα. При развитии синегнойной пневмонии концентрация рецептора ($985,63 \pm 24,39$ пг/мл) и ФНОα ($164,4 \pm 12,33$ пг/мл) в БАЛЖ была максимальной. Продукция рецептора при пневмонии, ассоциированной с *E. coli*, составила $314,28 \pm 22,35$ пг/мл, ФНОα – $457,76 \pm 4,06$ пг/мл, что достоверно отличалось от показателей при воспалении, вызванном *Enterobacter spp.* ($407,23 \pm 12,58$ и $192,85 \pm 3,51$ пг/мл соответственно). При стафилококковой ВБП был зафиксирован наименьший уровень ФНОα и его рецептора – $137,56 \pm 8,22$ и $186,27 \pm 4,31$ пг/мл соответственно (рис.).

Миграция лейкоцитов в альвеолы контролируется хемокинами, в частности ИЛ-8, индукторами синтеза которого служат бактериальный липополисахарид, ИЛ-1 и ФНОα [3–5, 7]. Уровень ИЛ-8 при синегнойной пневмонии на собственном материале достигал $1911,78 \pm 56,4$ пг/мл, статистически достоверно отличаясь от его концентрации при стафилококковой пневмонии ($253,43 \pm 42,8$ пг/мл). Гиперпродукция ИЛ-8 определялась и при других вариантах граммотрицательной ВБП. Уровень ИЛ-8 был достоверно выше при ВБП, ассоциированной с *E. coli*, чем при ВБП, вызванной *Enterobacter spp.* – $873,54 \pm 26,3$ и $589,62 \pm 31,48$ пг/мл соответственно (рис.). Однако, несмотря на значительное превалирование продукции ФНОα и ИЛ-8 при воспалении, ассоциированном с *P. aeruginosa*, уровень клеток CD95⁺ в БАЛЖ здесь был наименьшим ($13,71 \pm 0,35\%$). Процесс активации и реализации апоптоза при граммотрицательных ВБП не является однотипным. Так, экспрессия CD95 на мембране иммунных клеток больных с легочным воспалением, вызванным *E. coli*, составила $48,24 \pm 0,19\%$, что достоверно отличалось от показателя при ВБП, ассоциированной с *Enterobacter spp.*

(32,65±1,07%). Это еще раз подтверждает, что *P. aeruginosa* вызывает более агрессивное повреждение ткани легкого среди грамотрицательных бактерий.

Обсуждение полученных данных. Результаты исследования свидетельствуют о том, что характеристики БАЛЖ при грамположительных и грамотрицательных ВБП имеют существенные различия. Стафилококковая ВБП характеризуется большим содержанием альвеолярных макрофагов. Нейтрофилы являются первой по численности популяцией клеток, обнаруживаемых в цитограмме при грамотрицательных ВБП. Вероятно, при последних происходит значительное снижение защитных свойств альвеолярных макрофагов, что обуславливает поступление нейтрофилов в очаг воспаления. Согласно нашим данным, характерной особенностью пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, является количественное преобладание в цитограмме нейтрофилов. Для легочного воспаления, ассоциированного с *E. coli*, оказалось типичным большое содержание клеток слущенного бронхиального эпителия наряду с нейтрофилами. При ВБП, вызванной *Enterobacter* spp., также отмечалось превалирование нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ и встречались единичные клетки бронхиального эпителия.

Реализация иммунных механизмов патогенеза пневмонии во многом определяется функциональной активностью рекрутированных липополисахаридиндуцированных нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, которые отличаются более высоким уровнем секреции ФНО α в ответ на стимуляцию бактериальным липополисахаридом [4]. Воспалительный процесс сопровождается не только притоком клеток в очаг, их активацией и пролиферацией, но и гибелью [6]. В проведенном исследовании зафиксированы высокие уровни растворимого рецептора I типа ФНО α при всех вариантах ВБП, что свидетельствует о высокой степени активации ФНО-зависимого апоптоза. Так организм пытается защититься от последствий чрезмерного повреждения тканей в результате другого вида клеточной гибели – некробиоза, сопровождающегося значительным расширением зоны альтерации. Максимальное содержание ФНО α и его рецептора I типа в БАЛЖ определено при ВБП, ассоциированной с *P. aeruginosa*, что также может стать маркером данного этиологического варианта заболевания. Выявлена сопряженность уровня этого рецептора – более 700 пг/мл – с развитием синегнойной ВБП ($\chi^2=7,042$).

Гиперактивация нейтрофилов вносит существенный вклад в процессы деструкции легочной ткани, а выраженная продукция ИЛ-8 при синегнойной пневмонии, зафиксированная в исследовании, обусловлена как прямым повреждающим действием микроорганизма, так и тем, что ИЛ-8 продуцируется и нейтрофилами, и активированными клетками легочного эпителия. Установленная нами сильная прямая корреляционная связь ($r=0,87$) между уровнем ИЛ-8 и количеством нейтрофилов в БАЛЖ при грамотрицательной пневмонии свидетельствует, что хемокины являются

значимыми эндогенными факторами для локальной активации полиморфно-ядерных лейкоцитов и играют важную роль в патогенезе грамотрицательной ВБП. Содержание ИЛ-8 более 1200 пг/мл указывает на воспаление, вызванное *P. aeruginosa* ($\chi^2=17,690$). Сопряженность локального легочного уровня ИЛ-8 до 300 пг/мл является косвенным признаком развития ВБП, ассоциированной с *S. aureus* ($\chi^2=6,752$).

Таким образом, оценка клеточного и цитокинового состава БАЛЖ является информативным методическим подходом, который может с успехом использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия при определении этиологического варианта внутрибольничной пневмонии и оценки характера воспаления дыхательных путей.

Литература

1. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. *Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза.* М.: РАМН, 2003. 288 с.
2. Ерохин В.В., Романова Л.К. *Клеточная и молекулярная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей.* М.: Медицина, 2000. 254 с.
3. Картавенко В.И., Меньшикова Е.Д., Свирская Л.М. и др. *Микрофлора дыхательных путей у больных с политравмой в период реанимации и интенсивной терапии и ее значение в этиологии нозокомиальной пневмонии // Медицина критических состояний. 2004. № 12. С. 11–16.*
4. Туйгунов М.М., Габидуллин З.Г., Зурочка А.В. и др. *Молекулярные механизмы взаимоотношений организма и патогенных энтеробактерий // Журн. микробиол. 2003. № 4. С. 23–27.*
5. Хватов В.Б., Меньшиков Д.Д., Меньшикова Е.Д. *Иммунологические методы в диагностике и лечении нозокомиальной пневмонии // Журн. микробиол. 2004. № 4. С. 106–109.*
6. Gordon S.B., Read R.C. *Macrophage defenses against respiratory tract infections // Br. Med. Bull. 2002. Vol. 61. P. 45–61.*
7. Holmes M.C., Zhang P., Nelson S. et al. *Neutrophil modulation of the pulmonary chemokine response to lipopolysaccharide // Shock. 2002. Vol. 18. P. 555–560.*
8. Muehlstedt S.G., Richardson C.J., West M.A. et al. *Cytokines and the pathogenesis of nosocomial pneumonia // Surgery. 2001. Vol. 130. P. 6002–6011.*
9. Vinsent J. *Nosocomial infections in adult intensive-care units // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 2068–2077.*

Поступила в редакцию 10.04.2009.

STATE OF LOCAL IMMUNITY IN CASE OF IN-HOSPITAL PNEUMONIA

A.V. Kostyushko

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – Examination of 67 patients with in-hospital pneumonia included determination of cytokine content and cell composition of liquids found as a result of bronchoalveolar lavage. The marked neutrophilia as a component of local inflammatory response was associated with pseudomonas pneumonia. The neutrophilia and large quantities of bronchial epithelium was characteristic of the pneumonia caused by *Escherichia coli*; neutrophil and macrophage cell composition of the bronchoalveolar liquid was indicative of staphylococcal pneumonia. The levels of soluble type I receptors of the tumor necrosis factor- α amounting to more than 700 pg/mL and interleukin-8 of over 1200 pg/mL were the markers of pneumonia associated with *Pseudomonas aeruginosa*; the interleukin-8 content of less than 300 pg/mL was indicative of the *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia.

Key words: pneumonia, bronchoalveolar liquid, cytokines, cell composition.