

СОДЕРЖАНИЕ ДЕФЕНЗИНОВ В КРОВИ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А/Н1Н1

Романова Е.Н., Говорин А.В., Горбунов В.В.,
Лукьянов С.А.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Чита

Резюме. Содержание дефензинов при тяжелых формах гриппозных пневмоний и остром респираторном дистресс-синдроме увеличено в меньшей степени по сравнению с нетяжелыми пневмониями, что, вероятно, обусловлено их накоплением преимущественно в очаге действия инфекционного агента. Содержание α -дефензинов при нетяжелых пневмониях у больных гриппом А/Н1Н1 (на фоне нормоцитоза или лейкопении) превосходит аналогичные показатели при бактериальных внебольничных пневмониях (на фоне лейкоцитоза). Высокий уровень дефензинов, наряду со значительным увеличением нейтрофилов на фоне нормоцитоза или лейкопении, отражает выраженность системной воспалительной реакции при гриппе А/Н1Н1.

Ключевые слова: грипп А/Н1Н1, дефензины, пневмония, ОРДС.

Romanova E.N., Govorin A.V., Gorbunov V.V., Lukyanov S.A.

BLOOD CONTENTS OF DEFENSINS IN PATIENTS WITH PNEUMONIAS CAUSED BY INFLUENZA A/H1N1

Abstract. Defensin amounts in severe forms of influenza-associated pneumonia and acute respiratory distress-syndrome is increased to a lesser degree than in pneumonias with milder clinical course. This difference may be determined by selective accumulation of defensins in areas of infectious lesions. Mean content of α -defensins in non-severe pneumonias with influenza A/H1N1 accompanied by normocytosis or leukopenia, is higher than in bacterial pneumonias with leukocytosis. High levels of defensins, along with substantially increased neutrophil counts, associated with normocytosis or leukopenia, reflect a pronounced systemic inflammatory response caused by influenza A/H1N1. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 3, pp 239-242)

Keywords: influenza A/H1N1, defensins, pneumonia, acute respiratory distress-syndrome.

Введение

Грипп остается одним из самых распространенных вирусных заболеваний, периодически обуславливающих развитие эпидемий и пандемий. В 2009 году внимание международной общественности было привлечено к сообщениям о появлении нового серотипа гриппа А/Н1Н1, который стремительно распространился во всем мире. В России одним из первых регионов, ко-

торый столкнулся с эпидемией, стал Забайкальский край [9]. Особенностью высокопатогенного гриппа явилась большая частота осложнений, в первую очередь пневмоний. В крае было зарегистрировано 57 летальных исходов, основной причиной смерти при вирусных пневмониях явился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [4, 11]. Ведущим звеном развития ОРДС является аккумуляция нейтрофилов в капиллярах и тканях легких, ведущая к их повреждению, а также развитие синдрома системной воспалительной реакции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [3].

В настоящее время активно исследуются значение и роль нейтрофилов в противовирусной защите. В качестве специфических маркеров системной активации нейтрофилов перспективным является определение дефензинов нейтрофилов (human neutrophils peptides – HNP), которые спо-

Адрес для переписки:

Романова Елена Николаевна

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»

672090, г. Чита, ул. Горького, 39а.

Тел.: (3022) 31-42-54.

Факс: (3022) 32-30-91.

E-mail: elena-r-chita@yandex.ru

собны к киллингу широкого спектра патогенов, в том числе оболочечных вирусов [2]. Помимо микробицидной, эти белки играют важную роль как медиаторы воспаления, влияют на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей, цитотоксической и другими активностями [2, 8]. Однако содержание в крови дефензинов при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1 не изучено.

Целью настоящей работы явилось исследование особенностей содержания α -дефензинов при пневмониях различной тяжести на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы

Обследованы пациенты, находившиеся на лечении по поводу пневмонии на фоне гриппа в стационарах города Читы в период с октября по декабрь 2009 года. Грипп А/Н1N1 верифицирован методом полимеразной цепной реакции и при реакции торможения гемагглютинации: I группа (n = 48) – пациенты с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1; II (n = 71) – больные с нетяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. Концентрация дефензинов исследовалась при гриппозных пневмониях в 1-2 день госпитализации и в динамике на 6-8 сутки. III группа (n = 41) – реконвалесценты вирусной пневмонии, обследованные через 6 месяцев после выписки из стационара. Для сравнения в исследование включены больные с нетяжелыми внебольничными пневмониями бактериальной этиологии, заболевшие после эпидемии гриппа – IV группа (n = 38). Оценка тяжести пациентов в стационаре основывалась на степени дыхательной недостаточности, выраженности

интоксикации, объеме воспалительной инфильтрации, наличии осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний [12, 13]. VI группа контроля (n = 25) – относительно здоровые. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту (средний возраст $38,5 \pm 12,7$). Уровень ННР 1-3 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реактивов «Bender Medsystems». Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0. При сравнении групп использовался критерий Манна–Уитни. При парном сравнении количественных признаков в динамике использовался критерий Вилкоксона.

Результаты

Изучение содержания дефензинов при гриппозных пневмониях в первые сутки стационарного лечения выявило разнонаправленные показатели в зависимости от тяжести заболевания. Так, в группе пациентов с тяжелыми пневмониями не установлено отличий среднего уровня ННР от контроля и показателей больных с бактериальными пневмониями (табл. 1).

В 1-2 день госпитализации при тяжелых пневмониях концентрация ННР была в 1,6 раза меньше по сравнению с показателями пациентов с нетяжелыми пневмониями ($p < 0,05$). В группе больных с пневмониями меньшей степени тяжести содержание дефензинов превышало значения группы контроля и показателей при бактериальных пневмониях в 1,6 ($p < 0,01$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно.

У части больных гриппом в первые сутки госпитализации отмечены как очень низкие, так и

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ННР 1-3 У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЯМИ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1 (Ме [25-й; 75-й ПЕР-ЛИ])

Показатели		ННР 1-3, нг/мл	Уровень статистической значимости*
Группы обследованных			
I группа Пневмонии при гриппе А/Н1N1, тяжелое течение (n = 48)	1-2 день	116,6 [42,2; 267]	$p > 0,05$
	6-7 день	283,6 [212,8; 322,7]	$p < 0,001$ $p^* < 0,001$
II группа Пневмонии при гриппе А/Н1N1, нетяжелое течение (n = 71)	1-2 день	191,3 [115,9; 287,6]	$p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
	6-7 день	305,2 [265,4; 330,9]	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p^* < 0,001$
III группа Реконвалесценты вирусных (А/Н1N1) пневмоний, (n = 41)	через 6 месяцев	117 [93,2; 152,6]	$p > 0,05$ $p^* < 0,001$
IV группа Пневмонии бактериальные (вне эпидемии), нетяжелое течение (n = 38)	1-2 день	148,6 [115,6; 183,6]	$p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

очень высокие показатели ННР. Содержание α -дефензина < 50 нг/мл наблюдалось в 38%, а > 300 нг/мл – в 19% случаях тяжелых пневмоний, в том числе и у пациентов с острым повреждением легких и ОРДС. При нетяжелом течении заболевания аналогичные показатели отмечены в 13% и в 18% случаях соответственно.

В динамике через 6–8 дней отмечено нарастание концентрации ННР у больных гриппом – при тяжелом течении пневмоний в 2,4 ($p < 0,001$) и при нетяжелом в 1,6 раз ($p < 0,001$) (табл. 1). Уровень ННР > 300 нг/мл при тяжелых пневмониях зарегистрирован в 38% случаях, при нетяжелых – в 51%. Концентрация α -дефензина < 50 нг/мл в обеих группах не встречалась.

Исследование концентрации дефензинов у пациентов, перенесших гриппозную пневмонию через 6 месяцев после выписки из стационара, не выявило отличий по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1).

Обсуждение

Высокая частота развития поражения легких при гриппе А/Н1N1 объясняется тропностью вируса к эпителиальным клеткам. При этом в процессе репродукции вируса происходят дегенеративные изменения эпителия [5, 7]. Некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к тому, что из мест первичной локализации вирус быстро попадает в кровяное русло. Результатом вирусемии являются проникновение возбудителя во внутренние органы и генерализация инфекции [7]. При нарушении целостности эпителиального барьера микроорганизмы стимулируют высвобождение нейтрофилами α -дефензинов, им принадлежит ключевая роль в уничтожении чужеродного агента [2, 15, 16]. Также известна их роль в повышении проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. Системная активация и дегрануляция нейтрофилов в кровеносном русле является важнейшим элементом реакций системного воспаления, септического шока и мультиорганной дисфункции, резко ухудшает течение и прогноз заболеваний [6, 14].

При изучении особенностей клинического анализа крови пациентов с гриппом А/Н1N1 обращает на себя внимание отсутствие лейкоцитоза при поступлении в стационар в отличие от бактериальных пневмоний вне эпидемии, что описано и рядом других авторов [1, 7]. В предыдущих публикациях [10] нами показано, что в первые дни госпитализации содержание лейкоцитов снижено в большей степени у пациентов с острым повреждением легких (ОПЛ), не перешедшим в респираторный дистресс-синдром, – до $2,3 \times 10^9$ /л. У пациентов с ОРДС нормоцитоз или лейкопение,

как правило, сменялись лейкоцитозом – от 11 до 39×10^9 /л, что можно объяснить наиболее массивным присоединением бактериальной флоры у этой категории заболевших. Однако при сравнении средних показателей содержания лейкоцитов между группами больных с гриппозными пневмониями в первые сутки стационарного лечения отличия не установлены. Выявлено, что нетяжелые пневмонии характеризуются наибольшим содержанием юных и палочкоядерных нейтрофилов, а через неделю отмечена тенденция к увеличению содержания этих клеток, в среднем 35 [34; 45] %. У пациентов с ОПЛ/ОРДС в динамике наоборот установлено снижение количества нейтрофилов – 16 [14; 23] %.

Уменьшение количества свободно циркулирующих нейтрофилов при наиболее тяжелых формах пневмоний можно объяснить активной адгезией нейтрофилов к сосудистому эндотелию и усиленной миграцией к очагу воспаления. Известно, что из привлеченных в очаг воспаления нейтрофилов высвобождаются и продукты окислительного взрыва нейтрофилов, что вносит дополнительный вклад в повреждение тканей организма и развитие ОРДС [3]. При изучении уровня дефензинов при пневмониях обнаружена картина, сопоставимая с содержанием нейтрофилов в периферической крови. Меньшее количество ННР в группе тяжелой пневмонии при гриппе, особенно в первые дни заболевания, вероятно, связано с усиленной миграцией нейтрофилов в очаги воспаления легочной ткани (чаще двухсторонняя инфильтрация) и, соответственно, высвобождением там большего количества дефензинов. В динамике нарастание количества дефензинов, как и нейтрофилов, отражает усиление иммунного ответа и реакцию на проводимую терапию.

Сравнительный анализ количества ННР при нетяжелых пневмониях вирусной и бактериальной этиологии выявил наиболее высокий их уровень у больных гриппом.

Таким образом, содержание дефензинов при тяжелых формах гриппозных пневмоний и ОПЛ/ОРДС увеличено в меньшей степени по сравнению с нетяжелыми пневмониями, что объясняется их большим накоплением преимущественно в очаге действия инфекционного агента. Содержание ННР при пневмониях у больных гриппом А/Н1N1 (на фоне нормоцитоза или лейкопении) превосходит аналогичные показатели при бактериальных внебольничных пневмониях (на фоне лейкоцитоза). Высокий уровень дефензинов, наряду со значительным увеличением нейтрофилов на фоне нормоцитоза или лейкопении, отражает выраженность системной воспалительной реакции при гриппе А/Н1N1.

Список литературы

1. Бобылева З.Д., Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Грипп и пневмония, обусловленные вирусом А/Н1N1, и хронические неинфекционные заболевания человека. Пульмонология. Приложение «Грипп А/Н1N1: уроки пандемии». – 2010. – С. 15-20.
2. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 31-40.
3. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.Л. Острый респираторный дистресс-синдром. – М.: Литтерра, 2007. – 232 с.
4. Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П., Романова Е.Н. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 27-29.
5. Грипп: Руководство для врачей / Под ред. Г.И. Карпухина. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 360 с.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1. – С. 15-23.
7. Деева Э.Г. Грипп на пороге пандемии: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
9. Лапа С.А., Родина Н.Н., Скрипченко Е.М., Дорожкова А.А., Пинтусов В.И., Лесников Н.Т. Эпидемиологическая ситуация по гриппу А/Н1N1 в Забайкальском крае в 2009-2010 годах. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1». Чита, 26-27 октября 2010. – С. 154-157.
10. Романова Е.Н., Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П. Закономерности изменения лабораторных показателей при пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 4. – С. 23-27.
11. Чарторижская Н.Н., Сепп А.В., Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологическая характеристика поражения дыхательной системы при гриппе А/Н1N1 в Забайкальском крае // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 39. – С. 8-12.
12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 60 с.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2009. – 76 с.
14. De Yang, Arya Biragin, Kwak L.W., Joost J. Oppenheim. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal // Trends Immunol. – 2002. – N 23. – P. 291-296.
15. De Yang, Arya Biragin, David M. Hoover, Jacek Lubkowski, Joost J. Oppenheim. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil-derived in host defense // Annu.Rev. Immunol. – 2004. – N 22. – P. 181-215.
16. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes // J. of Leukocyte Biology. – 2004. – N 76. – P. 909-926.

поступила в редакцию 27.12.2011

отправлена на доработку 04.01.2012

принята к печати 06.01.2012