

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Лихачева  
Надежда Сергеевна**

**МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, СОСТОЯНИЕ ЛИПИДВЫСВОБОЖДАЮЩЕЙ  
СПОСОБНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ И НАРУШЕНИЕ  
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ  
ПНЕВМОНИЕЙ**

14.01.04 - Внутренние болезни  
14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук Павел Николаевич Барламов  
Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор Виталий Юрьевич Мишланов

Пермь – 2014

## Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Глава I. Современное представление о внебольничной пневмонии, критериях оценки тяжести ее течения и состояния противоинфекционной защиты	12
1.1. Внебольничная пневмония. Социально-эпидемиологическое значение, этиология, определение, классификация, выбор антибактериальной терапии	12
1.2. Оценка тяжести течения пневмонии	16
1.2.1. Применение клинико - лабораторных шкал для оценки тяжести течения внебольничной пневмонии	16
1.2.2. Дополнительные критерии оценки тяжести течения внебольничной пневмонии	20
1.3.1. О способности нейтрофилов синтезировать противомикробные пептиды	25
1.3.2. Роль липидвысвобождающей способности лейкоцитов в патогенезе воспалительных заболеваний органов дыхания	28
1.4. Анкетирование как способ оценки состояния противоинфекционной защиты у больных с внебольничной пневмонией	29
Глава II Материал и методы исследования	32
2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования	32
2.2. Клиническая характеристика пациентов	36
2.3. Методы исследования	38
2.3.1. Инструментальные методы исследования	38
2.3.2. Лабораторные методы	38

2.3.3. Анкетирование с целью диагностики нарушения противоинфекционной защиты	41
2.3.4. Оценка степени выраженности одышки с помощью визуальной аналоговой шкалы	43
2.4. Программа лечения	44
2.5. Статистическая обработка результатов исследования	44
Глава III. Результаты исследования и обсуждение	46
3.1. Анализ клинической картины внебольничной пневмонии в зависимости от тяжести течения	46
3.2. Результаты анкетирования для выявления клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией	53
3.3. Результаты анализа лабораторных показателей сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ и СРП у больных внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести течения заболевания	58
3.4. Состояние ЛВСЛ у больных внебольничной пневмонией	68
3.5. Состояние ЛВСЛ у курящих пациентов с внебольничной пневмонией	73
3.6. Особенности клинической картины, признаков иммунной недостаточности и нарушения липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных с затяжным течением ВП	76
Глава IV. обсуждение результатов работы	78
Выводы	88
Практические рекомендации	90
Список литературы	91

## Список сокращений

АД	артериальное давление
БА	бронхиальная астма
ВП	внебольничная пневмония
ИСЯ	индекс сдвига ядра
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ-8	интерлейкин-8
ОАК	общий анализ крови
ЛВСЛ	Липидвысвобождающая способность лейкоцитов
НПЗ	Нарушение противoinфекционной защиты
СРП	С-реактивный протеин
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ПМП	противомикробные пептиды
ЧД	частота дыханий
ЧСС	частота сердечных сокращений
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли-альфа
ХОБЛ	хроническая обструктивна болезнь легких
ДН	дефензины человека
CURB-65	Шкала оценки риска неблагоприятного исхода у больных внебольничной пневмонией и выбора места лечения
CRB-65	Шкала оценки риска неблагоприятного исхода у больных внебольничной пневмонией и выбора места лечения
SMART-COP	Шкала для оценки тяжести состояния больного внебольничной пневмонией
PORT	Шкала для оценки тяжести состояния больного внебольничной пневмонией

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, поэтому до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем в пульмонологии [22]. Заболеваемость ВП в России увеличивается ежегодно. Если в 2009 году заболевших было 666 000 человек, то в 2010 году было зарегистрировано уже 713 000 человек. Несмотря на то, что в настоящее время для лечения пневмонии используют большой арсенал антибактериальных препаратов, по уровню смертности ВП занимает 4-е место среди всех причин смерти от заболеваний в мире, а среди инфекционных заболеваний – 1-е [22].

В патогенезе ВП учитываются факторы агрессии со стороны микроорганизмов и состояние противоинфекционной защиты дыхательных путей. Известно, что механизмы системной воспалительной реакции могут играть роль не только факторов защиты, но и дополнительной агрессии, усиливать повреждение аппарата дыхания. В последние годы появились новые данные о связи выявляемых в крови маркеров воспалительного процесса с тяжестью течения заболевания, риском возникновения осложнений. Большой интерес ученых вызывает изучение концентраций в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-8, СРП, ФНО- $\alpha$  [98, 36, 46, 50, 51, 81, 82, 83, 134, 139, 140, 141, 142, 147, 148]. Например, известно, что ИЛ-8 и некоторые другие цитокины активируют нейтрофилы и, вместе с молекулами адгезии, участвуют в их привлечении в пневмонический очаг.

Нейтрофилы оказывают комплексное действие по осуществлению противомикробной защиты. Наиболее изучена способность нейтрофилов к фагоцитозу. Но, как показали последние клинические исследования, нейтрофил способен синтезировать ряд белков, которые способствуют гибели микробов. К таким белкам относятся: дефензины, каталепидины, белок, повышающий проницаемость мембран [15, 20, 184, 151]. Большой научный интерес вызывает способность нейтрофилов синтезировать белки, которые, соединяясь с холестерином, образуют белково-липидные

комплексы [112, 113]. Данная функция изучалась у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также атеросклерозом различных локализаций и получила название «липидвысвобождающая способность лейкоцитов» (ЛВСЛ) [10, 18, 81, 132]. Дефензины так же, как апо (а), С-реактивный протеин и другие белки, синтезируемые нейтрофилами, обладают способностью связывать молекулу холестерина. Синтез и секреция является одним из вариантов осуществления ЛВСЛ. Тем не менее, состояние ЛВСЛ, механизмы синтеза и секреции дефензинов у больных ВП ранее не были изучены. Представляет интерес изучение данной функции лейкоцитов у пациентов с ВП. Не изучено изменение ЛВСЛ в зависимости от тяжести течения, фазы и сроков разрешения ВП. Мало изученным остается вопрос о влиянии курения на развитие ВП и величину ЛВСЛ.

**Цель исследования:** изучить состояние липидвысвобождающей способности лейкоцитов и ее взаимосвязь с клиническими критериями тяжести течения, симптомами нарушения противоинфекционной защиты и показателями системной воспалительной реакции у больных внебольничной пневмонией.

### **Задачи исследования**

1. Методом анкетирования изучить распространенность клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты (НПЗ) у больных внебольничной пневмонией в зависимости от возраста пациентов и тяжести течения заболевания.
2. Изучить изменения липидвысвобождающей способности лейкоцитов при внебольничной пневмонии в зависимости от клинической фазы течения болезни.
3. Проанализировать характер нарушений липидвысвобождающей способности лейкоцитов в зависимости от тяжести течения и сроков разрешения внебольничной пневмонии.

4. Определить концентрации СРП, а также ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией и проанализировать их взаимосвязи с тяжестью течения заболевания.
5. Исследовать влияние курения на клиническую картину, состояние противоинфекционной защиты и липидвысвобождающую способность лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией.

### **Научная новизна**

С целью детализации нарушений противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией впервые применен метод опроса с использованием оригинальной стандартизированной анкеты. Установлено, что распространенность клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией составила 48% случаев. Впервые изучено изменение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии. Установлено ее снижение в период разгара и восстановление в период реконвалесценции у больных с тяжелым течением заболевания. Выраженное снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов, менее 0,12 ммоль/л, выявлено в случаях развития парапневмонического плеврита и затяжного течения внебольничной пневмонии. Впервые установлены взаимосвязи между сывороточными биомаркерами воспаления: крови интерлейкином-6, интерлейкином-8, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивным протеином, клиническими критериями тяжести течения заболевания и величиной липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией. В том числе установлены различия в изменениях сывороточных концентраций ФНО- $\alpha$  в зависимости от тяжести течения заболевания с относительным дефицитом у больных с тяжелым течением ВП. Определено отрицательное влияние курения, проявляющееся в увеличении липидвысвобождающей способности лейкоцитов и нарушении ее динамики в процессе течения внебольничной пневмонии, а также в

увеличении количества клинических симптомов нарушений противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией.

### **Практическая значимость для науки и практики**

Результаты исследования представляют большой интерес для практического здравоохранения. Установлено что определение ЛВСЛ является важным дополнительным методом обследования больных внебольничной пневмонией, позволяющим повысить точность оценки тяжести течения заболевания. Рекомендовано применение метода для повышения точности диагностики затяжного течения ВП. Установлено, что отсутствие увеличения ЛВСЛ на фоне антибактериальной терапии указывает на риск затяжного течения заболевания. Рекомендовано внедрить анкетирование с целью выявления клинических симптомов нарушения противоинфекционной защиты (НПЗ). Рекомендовано использовать определение сывороточных концентраций ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 для определения тяжести течения ВП. Указанные результаты могут быть использованы для разработки реабилитационных программ первичной и вторичной профилактики ВП.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно был проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Выполнены: общеклиническое обследование, составление банка первичной документации, анкетирование больных с целью выявления признаков нарушения противоинфекционной защиты, анализ результатов исследования липидвысвобождающей способности лейкоцитов, концентрации цитокинов, создание компьютерной базы данных, статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, анализ полученных результатов.



### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Развитие внебольничной пневмонии ассоциировано с наличием симптомов нарушения противоинфекционной защиты, частота выявления которых увеличивается при тяжелом течении заболевания.
2. Период разгара внебольничной пневмонии сопровождается снижением липидвысвобождающей способности лейкоцитов, а период разрешения – тенденцией к нормализации. Наиболее выраженное ее снижение наблюдается при тяжелом и затяжном течении болезни.
3. Дисбаланс иммунной системы при внебольничной пневмонии проявляется увеличением СРП, а также провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови. Однако при тяжелом течении заболевания наблюдается менее выраженное увеличение ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , по сравнению с нетяжелым.
4. У курящих пациентов наблюдается увеличение количества пораженных сегментов легочной ткани, более частое выявление клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты и более высокие величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов, чем у некурящих.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в работу пульмонологических отделений ГАУЗ ПК «ГКБ №4», ГАУЗ ПК «ГКБ №3» г. Перми. Новые клинические критерии оценки дисбаланса системы иммунитета внедрены в практику ведения больных ВП. Материалы диссертации использованы для подготовки курсов лекций по пульмонологии, аллергологии и клинической иммунологии на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1, на кафедре внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

## **Апробация работы**

Основные положения работы изложены и обсуждены на итоговой научно-практической конференции КМСЧ № 1 (2011); итоговых областных научно-практических конференциях молодых ученых ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ (Пермь, 2011, 2012); на съезде терапевтов Приволжского федерального округа, посвященной 135-летию со дня рождения Н.Д. Стражеско и 90-летию Пермского научного общества терапевтов (Пермь, 20-21 октября 2011 года); итоговых областных научно-практических конференциях молодых ученых; XX и XXI конгрессах по болезням органов дыхания, г.г. Уфа, Москва. – 2010,2011.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии № 1, факультетской терапии № 2, пропедевтики внутренних болезней № 1, скорой медицинской помощи факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения РФ от 09.09.2014 года (протокол №8).

## **Публикации**

Всего по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 – в рекомендуемых ВАК РФ изданиях. Получен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких» № 2444015 от 27.02.12., соавт. П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов, О.П. Барламов.

## **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор лично осуществляла курацию больных, отбор пациентов в исследование, назначение необходимых исследований до, во время и после лечения, а также, сбор и систематизацию полученного клинического

материала с составлением статистических таблиц и статистической обработкой результатов.

### **Объем и структура работы**

Диссертация представляет рукопись на русском языке, объемом 116 машинописных страниц и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 217 наименований работ, из них 132 отечественных и 85 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 15 рисунками.

# ГЛАВА I

## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, КРИТЕРИЯХ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ И СОСТОЯНИИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

### **1.1. Внебольничная пневмония. Социально-эпидемиологическое значение, этиология, определение, классификация, выбор антибактериальной терапии**

Медико-социальная значимость заболеваний органов дыхания, в частности внебольничной пневмонии (ВП) остается весьма весомой, несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении. ВП является распространенной патологией, поражающей различные возрастные группы и социальные слои населения, как в России, так и во всем мире. В России в 2006 году заболеваемость составила 4,14‰. В Свердловской области в 2004 году заболеваемость составила 3,5‰. В Республике Марий Эл в 2008 году заболеваемость на 100000 населения составила 515,5 [12]. В США ежегодно регистрируется более 5 млн. случаев ВП, из них более 1,2 млн. нуждаются в госпитализации [22].

По данным Центра контроля и профилактики болезней в США, среди причин смертности в 2006 г. пневмония заняла 8-е место, а среди причин смертности от инфекционных заболеваний 1-е место. В России летальность при ВП составляет 1-5%, но среди пациентов, требующих госпитализации до 21,9%, а у пожилых до 46% [12, 22, 103].

Часто ВП имеет осложненное и затяжное течение, обуславливающее длительную потерю трудоспособности и большие затраты на лечение. Так, в странах Европы ежегодные затраты, обусловленные внебольничной пневмонией, превышают 10 млрд. евро. В Самарской области в 2010 году только выплаты пособий по временной утрате трудоспособности больным ВП составили 32,9 млн. рублей [102].

Чаще других возбудителями ВП являются: *S. Pneumoniae* (5-17,3%), *H. Influenzae* (2,3-6%), *M. Pneumoniae* (13,7-24%), *C. Pneumoniae* (10,1%), *L.pneumophylia* (1,3%), *S. Aureus* (2,9), но также встречается грамотрицательная флора [22]. И хотя большинство случаев патологии обусловлено четырьмя первыми инфекционными агентами, этиологический спектр зависит от возраста больного, сопутствующей патологии и тяжести болезни. Наибольшее количество смертельных исходов от пневмонии приходится на долю *S. pneumoniae* (12,3%) и *Legionella pneumophylia* (14,7%) [13, 129]

Принято выделять ряд клинических ситуаций, в которых пневмонии чаще вызываются определенными агентами. У лиц молодого возраста, неотягощенных сопутствующими заболеваниями, пневмонии чаще вызываются пневмококком, микоплазмой и хламидией [43]. У лиц старше 60 лет при внебольничной пневмонии из мокроты чаще других выделяют пневмококк и гемофильную палочку [26, 86, 103]. При предшествующих легочно-сердечных заболеваниях, особенно у лиц, страдающих ХОБЛ, вероятностными антигенами являются пневмококки, гемофильные палочки, моракселла и клебсиелла [85, 119]. Причиной аспирационной пневмонии нередко являются анаэробы. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, часто развиваются пневмонии, вызванные клебсиеллой и другими грамотрицательными палочками. У наркоманов часто возбудителями являются стафилококки, анаэробы [80, 119].

Существует несколько общепринятых классификаций ВП. Так в основу классификации МКБ-Х положен этиологический принцип, позволяющий обосновать этиотропную терапию [22].

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, а также принимается во внимание иммунологическая реактивность организма. Эта классификация позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать

возбудителя болезни и в дальнейшем назначить соответствующую эмпирическую терапию (табл. 1.1.).

Таблица 1.1 Классификация пневмонии  
(R.G. Wunderink, G.M.Mutlu, 2006, с изменениями)

Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония	Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи
<p>I. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета):</p> <p>а. бактериальная;</p> <p>б. вирусная;</p> <p>в. грибковая</p> <p>г. микобактериальная;</p> <p>д. паразитарная,</p> <p>II. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета;</p> <p>а. синдром приобретенного иммунодефицита;</p> <p>б. прочие заболевания</p> <p>III. Аспирационная пневмония</p>	<p>I. Собственно нозокомиальная пневмония</p> <p>II. Вентиляторассоциированная</p> <p>III. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</p> <p>а. у реципиентов донорских органов;</p> <p>б. у пациентов, получающих цитостатическую терапию.</p>	<p>I. Пневмония у проживающих в домах престарелых</p> <p>II. Прочие категории пациентов:</p> <p>а антибактериальная терапия в предшествующие 3 месяца;</p> <p>б госпитализация в течении последних двух суток в предшествующие 90 дней;</p> <p>в пребывание в других домах длительного ухода;</p> <p>г хронический диализ в течении 30 и более суток;</p> <p>д обработка раневой поверхности в домашних условиях</p> <p>е иммунодефицитные состояния/заболевания</p>

Даже в условиях современного клинического стационара лишь у половины больных пневмонией удастся достоверно установить этиологию, причем этиологическая диагностика может длиться до 10–14 дней (максимальные сроки выделения гемокультуры или определение антител в парных сыворотках). Наиболее доступным клиническим материалом для проведения бактериологического исследования служит свободно отделяемая

мокрота, однако она практически всегда контаминирована возбудителями ротоглотки, что искажает результаты микробиологического исследования [96]. Кроме этого, часто сбор мокроты производят после назначения антибактериальных препаратов, что также искажает результаты этиологического исследования [14, 96]. Поэтому почти всегда выбор антибактериального препарата первого ряда осуществляется эмпирически. Чаще всего врач принимает решение о выборе препарата, основываясь на знании эпидемиологической и клинической ситуации, учитывая спектр действия антибиотика, понимая, что успех терапии зависит не только от правильно выбранного антибиотика, но и от сроков начала антибактериальной терапии [88,116].

На протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительный рост резистентности возбудителей пневмонии к антибактериальным препаратам. В России, по данным многоцентровых исследований ПеГАС 1 и ПЕГАС 2, на долю штаммов *S. pneumoniae*, толерантных к пенициллину, приходится не более 10%; к эритромицину – порядка 8,2–6,6%, в то же время отмечается высокая резистентность к тетрациклинам (27,3–29,6%) и ко-тримоксазолу (31,7–40,7%). Показатели устойчивости микроорганизмов сильно отличаются в различных регионах внутри страны [6, 8, 22, 28,60].

Существует проблема назначения неадекватных схем антибактериальных препаратов у больных ВП, что ведет к увеличению случаев затяжного течения заболевания и летальности [5, 78, 60, 88].

У амбулаторных пациентов препаратами выбора для назначения антимикробной терапии является амоксициллин и его комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз [22].

Для лечения ВП нетяжелого течения в условиях стационара рекомендуется стартовать с бензилпенициллина, ампицилина или защищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспоринов III-го поколения парентерально

в комбинации с оральными макролидами [22, 70, 71, 75, 76]. Если есть риск инфицирования атипичным возбудителем рекомендуется комбинация β-лактамов с макролидами или монотерапия респираторными фторхинолонами [34, 57, 58, 61, 75, 77, 79, 110].

Для лечения тяжелой ВП антибактериальные препараты назначаются неотложно. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспориновые антибиотики III поколения, защищенные пенициллины или карбопенемы (эртапинем) без антисинегнойной активности в комбинации с макролидами (эритромицин, кларитромицин, спиромицин, азитромицин), или препараты группы респираторных фторхинолонов [57, 58, 75, 77, 79, 110].

## **1.2. Оценка тяжести пневмонии**

Для врачей поликлинического звена, врачей общей практики после постановки диагноза ВП встает вопрос о выборе места лечения пациента, тактики его ведения. Необходимо решить вопрос о выборе антибактериального препарата, дозы, способа его введения. Объективная оценка тяжести состояния больного является необходимым инструментом для принятия этого решения. Ряд авторов отмечает, что недооценка тяжести течения заболевания является причиной: затяжного течения ВП, возникновения осложнений и, как следствие, ведет к увеличению летальности [123]. Для оценки тяжести течения внебольничной пневмонии принято учитывать следующие критерии: частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, уровень сознания, температурная реакция [22]. Кроме клинических признаков для оценки тяжести состояния используется и ряд инструментально-лабораторных данных, перечень которых постоянно изменялся.

### **1.2.1 Применение клинико-лабораторных шкал для оценки тяжести течения внебольничной пневмонии**

Для реализации оценки тяжести состояния больных ВП предложено несколько клинико-лабораторных шкал, которые разрабатывались и совершенствовались в течении многих лет.



Наибольшее распространение в мире получила шкала PORT (Pneumonia Outcomes Reserch Team), предполагающая определение 20 клинических и лабораторных параметров (табл. 1.2.), на основании которых устанавливается так называемый индекс тяжести пневмонии (PSI - pneumonia severity index).

Таблица 1.2. Критерии оценки риска летального исхода (шкала PORT)

Характеристика больных	Количество баллов
Возраст мужчин	Возраст в годах
Возраст женщин	Возраст в годах минус 10
Пребывание в доме престарелых	10
Злокачественные опухоли	30
Заболевания печени	20
Застойная сердечная недостаточность	10
Цереброваскулярные заболевания	10
Заболевания почек	10
Общемозговая симптоматика	30
ЧСС более 125 в мин	10
ЧД более 30 мин	20
АД сист ниже 90 мм.рт.ст	20
Т тела ниже 35 и выше 40°C	15
Гематокрит ниже 30%	30
рН ниже 7,35	30
Мочевина крови выше 10,7 ммоль/л	20
Глюкоза выше 13,9 ммоль/л	20
Натрий сыворотки ниже 130 м-экв/л	10
рО <sub>2</sub> ниже 60 мм.рт.ст	10
Плевральный выпот	10

После суммации баллов определяется класс, к которому принадлежит пациент и прогнозируется риск летального исхода, а также осуществляется выбор условий оказания медицинской помощи [76]. Пациенты, относящиеся к I, II, III классам риска, имеют низкий риск летальности (8,5%), и могут получать терапию во внебольничных условиях. Пациенты IV и V классов имеют гораздо более высокий риск летального исхода (до 30%), и должны лечиться в условиях стационара или даже ОИТ (табл. 1.3.).

Таблица 1.3. Классы риска и клинический профиль больных ВП, согласно шкале PORT

Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	-	<70	71-90	91-130	>130
Летальность, %	0,1-0,4	0,6-0,7	0,9-2,8	8,5-9,3	27-31,1
Место лечения	Амбулаторное	Амбулаторное	Кратковременная госпитализация	Стационар	ОИТ

Однако для определения PSI необходимо исследование целого ряда биохимических показателей, что недоступно в амбулаторно-поликлинических условиях и даже ряде стационаров РФ.

Определенные перспективы при решении вопроса о месте лечения пациентов с ВП в настоящее время имеет шкала CURB-65/CRB-65. В ее основе лежит шкала Британского торакального общества, предлагающая оценку 5 и 4 параметров соответственно (табл. 1.4.) [22].

Каждому критерию шкалы присваивают значение в 1 балл, затем их суммируют. В соответствии с данной шкалой выделяют три подгруппы в зависимости от количества набранных баллов. От 0 до 1 баллов – I группа, (летальность составляет 1,5%), госпитализация не требуется. Во II группу отнесены пациенты, набравшие 2 балла (летальность составляет около 8%) – рекомендуется кратковременная госпитализация. Пациенты, набравшие 3 и более баллов, нуждаются в немедленной госпитализации [22, 100].

Таблица 1.4. Критерии для оценки неблагоприятного исхода ВП

1	C	Нарушение сознания
2	U*	Азот мочевины крови более 7 ммол/л
3	R	ЧД более 30/мин
4	B	Низкое диастолическое или систолическое артериальное давление менее 60 мм.рт.ст и менее 90 мм.рт.ст. соответственно
5	65	Возраст более 65 лет

\*отсутствует в шкале CRB-65

Для оценки риска необходимости респираторной и вазопрессорной поддержки используется шкала SMART-COP. Разработана она была Австралийской рабочей группой в 2006 (табл. 1.5.).

Таблица 1.5. Шкала SMART-COP

	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое АД < 90 мм.рт.ст	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл	1
R	ЧД $\geq 25$ /мин в возрасте $\leq 50$ лет и $\geq 30$ /мин в возрасте $> 50$ лет	1
T	ЧСС $\geq 125$ /мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO <sub>2</sub> < 70 мм.рт.ст или SpO <sub>2</sub> < 94% или PaO/FiO <sub>2</sub> < 333 в возрасте $\leq 50$ лет PaO <sub>2</sub> < 60 мм.рт.ст или SpO <sub>2</sub> < 90% или PaO/FiO <sub>2</sub> < 250 в возрасте $> 50$ лет	2
P	pH артериальной крови < 7,35	2

Шкала предусматривает бальную оценку лабораторных, клинических и рентгенологических признаков для определения риска развития осложнений и необходимости интенсивной терапии. Всего выделено 8 признаков, каждому из которых присвоено определенное количество баллов. Баллы суммируются и определяется риск потребности в респираторной и вазопрессорной поддержке (табл. 1.6.).

Таблица 1.6. Интерпретация шкалы SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0-2	Низкий риск
3-4	Средний риск
5-6	Высокий риск
$\geq 7$	Очень высокий риск

Применение различных шкал для оценки тяжести течения ВП, риска неблагоприятного прогноза, риска потребности в интенсивной терапии помогает клиницисту определиться с местом лечения больных с ВП [22, 101]. Однако, некоторые ученые говорят, что эти шкалы играют только

вспомогательную роль в принятии решений о месте и способе лечения больных ВП. Они также подчеркивают, что эти решения зависят в большой степени от клинической ситуации и возможностей лечебных учреждений. Также делают акцент на том, что значимость этих шкал необходимо определить в больших многоцентровых проспективных исследованиях [100]. Таким образом, вопрос о новых способах оценки тяжести ВП, выборе места и способа лечения остается до конца не решенным.

### **1.2.2 Дополнительные критерии оценки тяжести внебольничной пневмонии**

До сих пор во всем мире остается достаточно высокая смертность от ВП, несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов и их комбинаций. В ряде случаев причиной тому служит недооценка тяжести ВП на момент госпитализации из-за стертости клинико-лабораторных данных и рентгенологической картины. Для уточнения оценки тяжести течения ВП приняты и внедрены клинико-лабораторные шкалы, которые описаны в предыдущей главе. Но, как показали некоторые исследования, применение этих шкал не всегда позволяет эффективно оценить тяжесть течения ВП. Поэтому ученым представляется интересным и перспективным изучение биомаркеров для более точной оценки тяжести течения и риска летального исхода у больных ВП [48,52, 53, 54, 55, 56, 137, 138, 144, 217].

В настоящее время изучается роль такого биомаркера как С-реактивный протеин (СРП), который является наиболее изученным белком острой фазы воспаления. В настоящее время СРП приобрел репутацию раннего неспецифического, но чувствительного маркера воспаления или повреждения тканей [98, 132].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о высокой диагностической ценности СРП при ВП. Скрининговое определение уровня СРП у пациентов с кашлем, лихорадкой, респираторными

симптомами позволяет сузить диагностический поиск и верифицировать пневмонию.

В своих исследованиях С.Н. Авдеев (2010) и соавт. показали, что увеличение концентрации СРП выше 51,5 мг/л позволяет предполагать развитие ВП и может служить дифференциальным признаком между обострением ХОБЛ и ВП [98]. В исследовании Г.Е. Баймакановой было показано, что у больных с ВП сывороточная концентрация СРП выше, чем у больных с обострением ХОБЛ (106 мг/л у больных с ВП и 29 мг/л у больных с обострением ХОБЛ) [94]. Практически одновременно с этими работами были опубликованы результаты работы *A.Bircan (2008) et al.* [147]. Авторами было выявлено более выраженное повышение сывороточной концентрации СРП с ВП ( $108,1 \pm 61,8$  мг/л). Менее выраженное повышение сывороточных концентраций СРП ( $36,8 \pm 43,9$  мг/л) сопровождало обострение ХОБЛ [147].

В 2009 году результаты своих трудов опубликовали *D.Justo et al.* [148]. Они обследовали 49 больных с ВП и 36 с обострением ХОБЛ. Различие исходных концентраций СРП между группами было значительным ( $111,5 \pm 104,4$  мг/л и  $34,9 \pm 28,6$  мг/л соответственно у больных ВП и ХОБЛ;  $p < 0,0001$ ) [148].

Эти исследования подтвердили ранее полученные результаты *Macfarlane et al.*, которые установили диагностическую ценность определения сывороточной концентрации СРП при инфекциях нижних дыхательных путей [181]. Они продемонстрировали, что более высокие концентрации СРП ( $>50$  мг/л) обнаруживаются у больных с рентгенологически подтвержденным диагнозом ВП по сравнению с больными с легочными инфильтратами иной этиологии и больными без инфильтрации в легких. В исследовании *Almirall et al.* (2004) средняя концентрация в сыворотке крови СРП 110,7 мг/л соответствовала подтвержденной ВП и была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц (1,9 мг/л) и у больных с ложноположительным диагнозом ВП (31,9 мг/л) [134].

В своей работе Е.Ю. Кочегарова и В.П. Колосова (2010) оценивали изменение сывороточных концентраций СРП в зависимости от тяжести течения ВП, имеющих осложнения. Данное исследование позволило авторам сделать вывод, что увеличение сывороточных концентрация СРП у больных ВП тем больше, чем тяжелее течение заболевания. Самые высокие сывороточные концентрации СРП, более чем в два раза, были в случаях с летальным исходом заболевания [47, 50, 51].

В работе О.З. Кузовкиной и соавт. (2012) также выявлено увеличение сывороточной концентрации СРП у больных с ВП [46].

В ряде исследований показано прогностическое значение оценки концентрации СРП в сыворотке крови. Так П.А. Зубаирова показала, что у больных ХОБЛ и пневмонией снижение сывороточной концентрации СРП в течение 48 часов определяет летальность на уровне 15%, тогда как повышенные концентрации СРП в течение 48 часов увеличивает летальность на 61% [85].

Кроме исследования сывороточной концентрации СРП большое клиническое значение для оценки тяжести течения ВП имеет изучение сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и др [49,63].

ФНО- $\alpha$  человека состоит из 157 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 17356 Д. Наиболее активно ФНО- $\alpha$  синтезируется макрофагами. Стимулом для его выработки чаще всего служат липополисахариды клеточной стенки бактерий [49,23].

Механизм активирующего влияния ФНО- $\alpha$  на нейтрофилы (*in vitro*) может быть связан с взаимодействием с мембранным рецептором и внутриклеточными посредниками с участием нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B. В литературе речь идет о двух типах рецепторов к ФНО- $\alpha$ . Рецепторы I типа экспрессируются почти всеми видами клеток и реализуют преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты ФНО- $\alpha$ . Рецепторы II типа экспрессируются преимущественно клетками крови, в том числе

нейтрофилами, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвуют в пролиферативных процессах.

Синтез ФНО- $\alpha$  связан с действием ядерного фактора NF- $\kappa$ B – белка. Под влиянием различных стимулов, в т. ч. ФНО- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B мигрирует из цитоплазмы в ядро, где связывается со специфическим участком ДНК и активирует транскрипцию «воспалительных» генов. Таким образом, NF- $\kappa$ B является фактором, стимулирующим и контролирующим синтез провоспалительных цитокинов [11].

Более подробно изучена роль ФНО- $\alpha$  при ревматоидном артрите, болезни Крона, атеросклерозе, сепсисе [4, 11, 17, 18, 84, 106].

Изучалось влияние синтеза ФНО- $\alpha$  на тяжесть течения, прогноз исходов при заболеваниях органов дыхания. Одними из первых среди отечественных ученых результаты своего исследования о роли ФНО- $\alpha$  в патогенезе ВП, а также о его влиянии на тяжесть течения ВП опубликовали Г.А. Мавзютова и соавт. в 2007 году [83]. Авторы указали на факт чрезмерного увеличения сывороточных концентраций ФНО- $\alpha$  при тяжелом течении ВП. Показано, что повышение концентрации в тканевой жидкости ФНО- $\alpha$  является предиктором более тяжелого течения внебольничной пневмонии. Dehoux и соавт. у пациентов с односторонней пневмонией обнаружили более высокие концентрации ФНО- $\alpha$  в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости пораженного легкого, чем в жидкости, полученной из здорового легкого.

А.В. Костюшко, исследовав концентрацию ФНО- $\alpha$ , в бронхоальвеолярной жидкости у больных с пневмонией, выявил, что тяжелое течение пневмонии ассоциируется с более высокими концентрациями. Кроме того, автором выявлена взаимосвязь между сывороточной концентрацией ФНО- $\alpha$  и этиологией заболевания. Наиболее высокие концентрации ФНО- $\alpha$  связаны с грамотрицательной флорой [49]. В публикациях современных ученых отражено, что концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке повышены при тяжелой пневмонии, и степень их повышения отражает тяжесть заболевания

и прогноз [36, 50, 51, 82]. В работе С.Н. Авдеева (2010) показано, что пациенты с ВП, имеют более высокие сывороточные концентрации ФНО- $\alpha$ , чем пациенты с обострением ХОБЛ [98].

Другие ученые в своих работах, наоборот, показали, что снижение концентрации ФНО- $\alpha$  может привести к более тяжелому и затяжному течению пневмонии [91, 93]. Так, в работе Паневой М.А отражена связь между концентрацией цитокинов в лаважной жидкости, сыворотке крови и течением заболевания. Дисбаланс провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8), характеризующийся преобладанием концентрации ИЛ-8 над концентрацией ФНО- $\alpha$  в БАЛЖ при увеличении провоспалительных цитокинов в крови, позволяет прогнозировать затяжной характер течения пневмонии и указывать на развитие сепсиса [33, 91, 93].

Ряд авторов изучал влияние сывороточных концентраций ИЛ-8 на течение ВП. Резкое увеличение концентрации ИЛ-8 в период разгара ВП показано в работе Ю.А. Осипова и др. (2008) [82]. Азнабаева Л.Ф. с соавт. показали, что низкая концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у больных ВП повышает риск развития затяжного течения заболевания, являясь ранним прогностически неблагоприятным маркером [3].

Однако важно понимать, что равновесие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами возможно более значимо, чем оценка их продукции в отдельности. Скорее именно дисбаланс в их продукции приводит к более тяжелому или затяжному течению пневмонии, что и отражено в работе Г.А. Мавзютовой и соавт. (2007). Авторы отметили, что у больных с легким течением заболевания отмечается равноценная активация оппозиционных пулов цитокинов в начале заболевания (ИЛ-2, -4, -6, -8, ФНО- $\alpha$ ) с повышением ИЛ-2, -4 и снижением ИЛ-6, -8 и ФНО- $\alpha$  в динамике. Напротив, тяжелое течение и доленое поражение легочной ткани сопровождается дисбалансом цитокинового звена в виде увеличения содержания ИЛ-6 в 10,5 раз, ИЛ-8 в 1,4 раза, ФНО- $\alpha$  в 1,3 раза и снижения в 1,6 раза ИЛ-2, в 2,7 раза ИЛ-4 в сравнении с показателями больных с легким



течением [87]. В работе К. Zobel и соавт. указывают на то, что ИЛ-6 отражает тяжесть течения заболевания [176].

Изменения цитокинового спектра сыворотки крови рассматривают как дополнительный дифференциальный признак между пневмонией и необструктивным бронхитом [19, 115, 121]. Похожие результаты получила в своем исследовании Е.П. Калинина [41, 40].

Ю.А. Осипов и соавт. (2008) отметили системные эффекты ИЛ-6, которые включают индицирование лихорадки, влияние на продукцию белков острой фазы в печени (СРП и др.), регуляцию иммунного ответа [82], Концентрации ИЛ-6 в сыворотке коррелируют с показателями шкалы оценки тяжести течения ВП SAPS II.

### **1.3.1 О способности нейтрофилов синтезировать противомикробные пептиды**

Нейтрофилы составляют 60-80% от всех лейкоцитов и принимают активное участие в развитии ВП. Нейтрофилы способны к передвижению, хемотаксису, адгезии, осуществляют фагоцитоз и киллинг микробных агентов, реализуют механизмы «респираторного взрыва». Кроме выше перечисленных функций, нейтрофилы способны к синтезу белков, которые обладают противомикробным действием.

Первые упоминания в литературе о существовании противомикробных пептидов (ПМП) у животных относятся к периоду 1956-1963 годов [217], но первое описание трех пептидов, обнаруженных при исследовании одного из видов мотылей шелкопряда (*Hyalophora cecropia*) сделали в 1980 году Nultmark D. и соавт. [175].

Новая волна интереса к данной проблеме возникла благодаря открытию способности нейтрофилов человека синтезировать ПМП. В 1985 году Ganz T. и соавт. впервые описали ПМП, синтезируемые нейтрофилами человека, и предложили термин «дефензины» [151, 184,]. Способность

синтезировать такие пептиды является важной составляющей врожденного иммунитета и является фактором неспецифической защиты.

Противомикробные пептиды накапливаются в нейтрофилах и при их стимуляции выделяются во внеклеточное пространство [20, 199]. Эти белки способны нарушать структуру и функцию цитоплазматических мембран микроорганизмов, что и приводит к их гибели. По своей химической структуре HD это короткие цепи аминокислотных последовательностей, насчитывающих от 28 до 51 аминокислотных остатков [200]. В настоящее время выделяют три основные группы антимикробных пептидов: дефензины (HD), кателицидины, гистатины и другие, которые способны нарушать процессы жизнедеятельности микробов [15, 16, 65]. Известны несколько подклассов дефензинов: альфа- (HDA), бета- (HDB), и тета- (HD-theta), которые отличаются не только по своей химической структуре, но и по ассоциации с различными нозологиями.

У человека синтезируются дефензины только классов альфа- (HDA) и бета- (HDB). Известно шесть молекул альфа- (HDA), из них четыре молекулы синтезируются нейтрофилами, а еще две (HDA-5 и HDA-6) эпителиальными клетками кишечника, дыхательных путей и половых органов [151, 206]. HDB найдены в тканях кожи, глоточных миндалин, десен, слюнных железах, слизистой оболочке полости рта, носа и дыхательных путей, на поверхности альвеоцитов [7]. Они также синтезируются клетками слизистой тонкого кишечника и уrogenитального тракта, нейтрофилами, моноцитами/макрофагами и NK-клетками, В- и некоторыми другими лимфоцитами [152, 156, 172, 186, 193]. Всего известны четыре молекулы HDB. Молекулы HDA обладают широким спектром антибактериальной активности как в отношении грам+, так и грам- микроорганизмов, а также некоторых вирусов [16, 62]. Молекулы HDB активны в отношении грамм(-) бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), а также грибов (*Candida albicans* and *Malassezia furfur*), в том числе HDB действует бактерицидно в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*,

*Klebsiella pneumonia*, включая мультирезистентные штаммы *S. aureus*, и даже vancomycin-резистентный *Enterococcus faecium* [166, 179, 202, 205]. Стимулирующими факторами продукции противомикробных пептидов служат липополисахариды грам- бактерий, флагелин, а также некоторые провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 [150, 153, 167, 169, 178, 186, 199, 201].

Установлены и другие регуляторные механизмы синтеза противомикробных пептидов. Так у женщин репродуктивного возраста показана регулирующая роль половых гормонов на синтез дефензинов эпителиальными клетками урогенитального тракта [173]. Стимулирующий эффект ФНО- $\alpha$  значительно усиливается в комбинации с ИЛ-17 или ИЛ-22 [170]. Изучение механизмов индукции HDB выявило, что внутриклеточные сигнальные пути активации гена HDB оказались общими с сигнальными путями реализации эффектов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, и предусматривают активацию нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B. Среди факторов, нарушающих экспрессию HDB, упоминается сахарный диабет, ультрафиолетовое облучение и курение [144, 164, 187].

Синтезируемые в полости рта и слизистыми верхних дыхательных путей, противомикробные пептиды защищают нижние дыхательные пути от проникновения патогенных микроорганизмов и направлены против таких возбудителей как *Legionella pneumophila* [174], *Klebsiella pneumonia* [179], *Chlamydia pneumonia* [173], *Staphylococcus aureus* [179, 191], а также вирусов [162]. Ряд авторов связывает нарушение синтеза противомикробных пептидов с патологией различных отделов дыхательных путей [1]. Так нарушение синтеза HDA эпителием слизистой оболочки ротовой полости может быть причиной формирования кандидоза полости рта и периодонтита [168]. Установлено, что протективный эффект слизистой ротовой полости в отношении *Fusobacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia* реализуется при участии HDA-1 и HDA-3 [167]. Показана взаимосвязь между частыми обострениями хронического бронхита у детей и дефицитом синтеза HDB-2

[195]. В другом исследовании, проведенном Meyer J.E. и соавт. выдвинута гипотеза о возможности персистирующей инфекции *P. Aeruginosae* у больных полипозом носа, обусловленной снижением синтеза HDB-2. Было установлено, что клетки назального эпителия активно продуцируют молекулу HDB-2, но фибробласты подслизистого слоя и клетки назальных полипов этот пептид не продуцируют [163].

Учитывая такую важную роль дефензинов в противоинфекционной защите, в настоящее время ученым интересен поиск стимуляторов синтеза ПМП, а также поиск их синтетических аналогов [9,177, 207, 209].

### **1.3.2. Роль ЛВСЛ в патогенезе воспалительных заболеваний органов дыхания**

Одновременно с публикациями о способности нейтрофилов синтезировать противомикробные пептиды в 2000 году была описана новая функция нейтрофилов, которая получила название: липидвысвобождающая способность лейкоцитов (А.В. Туев и В.Ю. Мишланов, 2002 г. патент № 2194995. приоритет от 2000 г.). Данная функциональная активность заключается в синтезе некоторых белков и пептидов, связывающих молекулы холестерина и, возможно, жирных кислот, с образованием белково-липидных комплексов. Белково-липидные комплексы, содержащие противомикробные пептиды способны повреждать и блокировать активность бактерий. Кроме этого белково-липидные комплексы осуществляют изоляцию чужеродных объектов в тканях. Экспериментальные результаты показали увеличение ЛВСЛ параллельно с повышением выживаемости нейтрофилов в культурах. Проведенные ранее исследования выявили слабую активность высвобождения белково-липидных комплексов *in vitro* у клеточных взвесей, обогащенных лимфоцитами, тромбоцитами и эритроцитами [150]. Авторы методики определения ЛВСЛ в своих исследованиях показали, что способность к высвобождению белково-липидных комплексов в культуре гораздо выше у клеточных взвесей, обогащенных нейтрофилами [68,69, 109].

Первоначально, были представлены данные о повышении ЛВСЛ у больных ИБС [110]. В дальнейшем эта функция была изучена у больных с деструктивными заболеваниями легких и у пациентов с ХОБЛ. При изучении ЛВСЛ у больных с острым абсцессом и деструктивными пневмониями было установлено резкое снижение активности нейтрофилов. Иногда, в наиболее тяжелых клинических случаях и при большой распространенности деструктивного процесса, ЛВСЛ приближалась к значениям погрешности метода (0,033 ммоль/л). В период реконвалесценции после острого нагноительного заболевания ЛВСЛ увеличивалась во всех случаях [29, 114].

Представленные факты позволяют выдвинуть гипотезу о том, что липидвысвобождающая способность осуществляется нейтрофилами и является неспецифической реакцией защиты против чужеродных объектов внутренней среды организма, включая бактерии. ЛВСЛ регулируется некоторыми провоспалительными цитокинами, зависит от изменения рН-среды, реализуется исключительно в условиях тесного межклеточного контакта в очаге воспаления, где имеет место дефицит питательных веществ и кислорода. Синтезируемые нейтрофилами белки и пептиды способны осуществлять бактерицидную функцию, а также связывать холестерин с образованием белково-липидных комплексов, необходимых для изоляции чужеродных объектов от тканей внутренней среды человека.

#### **1.4. Анкетирование как способ оценки состояния противoinфекционной защиты у больных с внебольничной пневмонией**

Иммунной недостаточностью принято называть неспособность организма человека противостоять чужеродной антигенной агрессии. Это состояние может носить специфический характер к конкретному антигену, либо может быть обусловлено нарушением различных неспецифических функций иммунных клеток. К неспецифическим факторам резистентности относят: механические (неповрежденные кожа и слизистые); биологические - регенераторная активность эпителия, наличие слизи, моторная активность гладкой мускулатуры, функция ресничек эпителия, низкое значение рН,

активность ферментов, лизоцим, интерфероны, содержание лактоферрина, секреторный IgA, макрофаги и их цитокины, натуральные киллеры и их цитокины, микрофлора слизистых, катионные и другие противомикробные белки, белки системы комплимента.

В ряде научных работ показана необходимость выявления признаков нарушения противoinфекционной защиты на донозоологическом этапе, что позволяет сформировать группы риска по различным заболеваниям [30, 35, 107]. Для первичной диагностики иммунологической недостаточности необходимо собрать иммунологический анамнез. Он включает в себя выявление: клинических признаков иммунодефицитного состояния (нарушений противoinфекционно защиты), аллергических заболеваний, аутоагрессии, лимфопролиферативных заболеваний, социальных факторов риска ИН (стрессы, профессиональные вредности, жилищно-бытовые условия, вредные привычки и т.д), выявление наследственных и перенесенные заболевания. В качестве метода, позволяющего выявить наличие нарушений противoinфекционной защиты (НПЗ) в 2002 году В.Ю. Мишлановым и соавт. была разработана и внедрена в практику анкета. Предложенная анкета представляет собой опросник из 20 вопросов, характеризующих клинические признаки НПЗ со стороны различных органов и систем организма. Пять и более любых положительных ответов соответствует наличию НПЗ [89].

Таким образом, представленный литературный обзор свидетельствует об актуальности внебольничной пневмонии для современной респираторной медицины и общества в целом. Из-за великого множества различных критериев и шкал, стандартов, которые предлагаются современному врачу, оценка тяжести течения внебольничной пневмонии и определение показаний для госпитализации пациентов становится не просто рутинной, а искусством для практикующего врача.

Не ясна роль и практическое значение ЛВСЛ при ВП. Нет данных об изменении ЛВСЛ в зависимости от тяжести течения и фазы заболевания, о

влиянии на ее величину возраста и пола. Ранее не изучалось влияние провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 на величину ЛВСЛ у больных ВП.

## Глава II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования

Работа выполнена на базе пульмонологического отделения МУЗ МСЧ №1 г. Перми. Всего в исследовании приняли участие 89 человек. Наблюдалось 64 больных ВП. В группу сравнения вошли 25 здоровых человек из них в возрасте 20-40 лет 14 человек, средний возраст  $26,4 \pm 6,52$  лет и 11 человек от 41 до 60 лет, средний возраст  $57,4 \pm 5,86$  лет Все обследуемые являлись городскими жителями. Распределение на возрастные группы было основано на результатах предыдущих работ по изучению величины ЛВСЛ у здоровых людей различных возрастных групп. Известно, что у лиц старше 40 лет в норме наблюдается снижение величины ЛВСЛ [10, 71, 85, 132]. Профессиональной вредности не имел ни один пациент всех наблюдаемых групп.

Были сформированы пять групп наблюдения.

В первую группу вошли больные ВП в возрасте от 20 до 40 лет с нетяжелым течением пневмонии.

Вторая группа состояла из больных ВП в возрасте 20-40 лет с тяжелым течением внебольничной пневмонии.

В третью группу были включены больные ВП в возрасте от 41 до 60 лет с нетяжелым течением.

В четвертую группу вошли больные ВП в возрасте 41-60 лет с тяжелым течением пневмонии.

В пятую группу были включены 12 пациентов с затяжным течением ВП, у которых по прошествии 30 дней сохранялись инфильтративные тени при рентгенологическом обследовании, субфебрильная лихорадка и респираторные жалобы. В группу вошли 7 мужчин и 5 женщин в возрасте от 22 до 40 лет. Средний возраст в группе составил  $34,2 \pm 0,03$  лет (табл. 2.1.).



Таблица 2.1. Распределение клинического материала.

Возраст пациентов	Больные ВП		Больные с затяжным течением ВП	Здоровые
	Легкое течение	Тяжелое течение		
20-40 лет	21	8	12	14
41-60 лет	14	9		11

Дизайн исследования приведен на рис. 2.1.



Рис.2.1. Дизайн исследования

Согласно дизайна исследования на первом этапе всем больным с ВП, включенным в исследование, было проведено стандартное обследование

согласно МЭС, а также определение величины ЛВСЛ, сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП. Всем предложено ответить на вопросы анкеты для выявления признаков ИН.

Больным с затяжным течением ВП было проведено обследование согласно МЭС и определена величина ЛВСЛ в первые 1-3 суток от начала госпитализации. У практически здоровых лиц на первом этапе определяли величину ЛВСЛ.

На втором этапе исследования выполняли определение величины ЛВСЛ через 14 дней, после проведенного лечения.

Диагноз ВП устанавливался на основании характерных жалоб, данных объективного осмотра при наличии инфильтративных теней в легочной ткани.

Тяжесть течения ВП определяли согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (2010 г.), включающим следующие клинические и лабораторные показатели: ЧДД, ЧСС, АД, температурная реакция, количество пораженных долей, лейкоцитоз, SpO<sub>2</sub> (табл. 2.2.).

Таблица 2.2. Критерии тяжести внебольничной пневмонии

Клинико-инструментальные	Лабораторные
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Острая дыхательная недостаточность: - Частота дыхания &gt;30 в мин, -SaO<sub>2</sub>&lt;90%</li> <li>● Гипотензия               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ систолическое АД&lt;90мм.рт.ст.</li> <li>○ диастолическое АД&lt;60 мм.рт.ст.</li> </ul> </li> <li>● Двух- и многодолевое поражение легких</li> <li>● Нарушение сознания</li> <li>● Внелегочный очаг инфекции</li> <li>● Анурия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Лейкопения (<math>4 \cdot 10^9</math>/л)</li> <li>● Гипоксемия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>● -PO<sub>2</sub>&lt;60 мм.рт.ст</li> <li>● Гемоглобин &lt;100 г/л</li> <li>● Гематокрит &lt;30%</li> </ul> </li> <li>● Острая почечная недостаточность (креатинин крови &gt;176,6 мкмоль/л, азот мочевины &gt;7,0 ммоль/л)</li> </ul>

Согласно рекомендациям российского респираторного общества, тяжелой считается пневмония, если определяется хотя бы один из указанных критериев.

Также для определения тяжести течения ВП использовалась шкала SMART-COP (табл. 2.3.). Согласно данной шкале каждому клиническому признаку присваивается определенное количество баллов, которые затем суммируются, после чего определяется риск потребности в респираторной и вазопрессорной поддержке. Интерпретация баллов отражена в табл. 2.4.

Таблица 2.3. шкала SMART-COP

Аббревиатура	Значение	Баллы
S	Систолическое АД < 90 мм.рт.ст	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл	1
R	ЧД ≥ 25/мин в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30/мин в возрасте > 50 лет	1
T	ЧСС ≥ 125/мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO <sub>2</sub> < 70 мм.рт.ст или SpO <sub>2</sub> < 94% или PaO/FiO <sub>2</sub> < 333 в возрасте ≤ 50 лет PaO <sub>2</sub> < 60 мм.рт.ст или SpO <sub>2</sub> < 90% или PaO/FiO <sub>2</sub> < 250 в возрасте > 50 лет	2
P	pH артериальной крови < 7,35	2

Таблица 2.4. Интерпретация шкалы SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной и вазопрессорной поддержке
0-2	Низкий риск
3-4	Средний риск
5-6	Высокий риск
≥ 7	Очень высокий риск

Критерии включения в исследование: больные внебольничной пневмонией в возрасте от 20 до 60 лет с тяжелым и нитяжелым течением заболевания, добровольное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования: возраст 61 год и старше, бронхиальная астма любой степени тяжести, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет.

Сопутствующие заболевания в различном их сочетании выявлены у 3(5,8%) пациентов. Все больные имели патологию желудочно-кишечного

тракта (хронический гастрит, хронический бескаменный холецистит, язвенная болезнь желудка или ДПК) и выявлялась у 2 (3,8%) больных в возрастной группе 20-40 лет и у 1 (1,9%) больного в группе больных 41-60 лет. Все хронические заболевания на момент включения пациентов в исследование находились вне обострения и не влияли на течение основного заболевания.

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов

В первую группу вошли больные ВП в возрасте от 20 до 40 лет с нетяжелым течением пневмонии. Всего в группу был включен 21 пациент. Средний возраст больных в этой группе составил  $29,3 \pm 6,55$  лет. В группе было 13 (62%) мужчин и 8 (38%) женщин.

Во вторую группу были включены 8 больных с тяжелым течением ВП. Средний возраст в группе был  $32,9 \pm 3,91$  лет. Среди пациентов этой группы было 2 (25%) мужчин и 6 (75%) женщин.

В третьей группе были пациенты в возрасте 41-60 лет с нетяжелым течением ВП. Средний возраст пациентов составил  $54,0 \pm 4,17$  лет. В группе было 14 пациентов (7 женщин (50%) и 7 мужчин (50%)).

В четвертую группу были включены 9 пациентов в возрасте 41-60 лет с тяжелым течением пневмонии. Средний возраст больных в группе составил  $52,0 \pm 6,34$  лет. В группе было 3 (33,3%) мужчины и 6 (66,6%) женщины. Таким образом, группа практически здоровых людей сопоставима по возрасту с основными группами наблюдения. Половой и возрастной состав групп представлен в табл. 2.5.

Таблица 2.5. Половой и возрастной состав групп

группа	женщины	мужчины	Средний возраст (лет)
1 группа	8	13	$29,3 \pm 6,55$
2 группа	2	6	$32,9 \pm 3,91$
3 группа	7	7	$54,0 \pm 4,17$
4 группа	3	6	$52,0 \pm 6,34$

Среди больных с ВП в возрасте 20- 40 лет на 3-5 сутки от начала заболевания в стационар поступили 17 (58,6%) человек, остальные 12 (41,4%) были госпитализированы на 7-10 сутки от начала заболевания. В группе больных 41-60 лет на 3-5 сутки от начала заболевания поступили 11 (47,8%) человек и еще 12 (52,2%) человек были госпитализированы на 7-10 сутки от начала заболевания (табл. 2.6.). Причиной поздней госпитализации было несвоевременное обращение в лечебную сеть.

Таблица 2.6. Распределение больных в зависимости от сроков госпитализации

Группа больных ВП	Поступившие на 3-5 сутки от начала заболевания	Поступившие свыше 5 суток от начала заболевания.
20-40 лет	17	12
41-60 лет	11	12

Практически половина больных, а именно 25 человек (48%) имели привычку курения. Ряд авторов отмечают отягощающее влияние на течение респираторных заболеваний, в том числе и пневмонии на течение заболевания [87]. В первой группе больных ВП курящих было 10 (47,6%) человек. Во второй группе курили половина пациентов - 4 человека. В третьей и четвертой группах курящих было по 6 человек, что составило 43% и 66,6% соответственно (табл. 2.7.). Количество выкуриваемых в сутки сигарет было от 8 до 25 штук.

Таблица 2.7. Распространение курения в группах

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Курящие (n)	9	4	6	5
Некурящие (n)	12	4	8	4

Для расчета интенсивности табакокурения использовали индекс курящего человека (ИКЧ). Индекс курящего человека определялся по формуле:

$$\text{ИКЧ} = \frac{\text{среднее кол-во сигарет/день} \times \text{количество лет курения}}{\text{---}}$$

## **2.3. Методы исследования**

При поступлении в стационар больным проводилось тщательное физикальное обследование, а также стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением содержания общего белка, глюкозы, креатинина, трансаминаз. Выполнялось рентгенологическое обследование больных, электрокардиография.

### **2.3.1. Инструментальные методы исследования**

#### **Рентгенография**

Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и боковой) выполнялась всем пациентам в первые сутки госпитализации, а затем для оценки динамики процесса повторно на 10-14 сутки. Для обследования использовался рентгеновский аппарат с цифровой обработкой данных Millennium

#### **Пульсоксиметрия**

Пульсоксиметрия проводилась всем пациентам для объективизации степени дыхательной недостаточности. Пульсоксиметрия выполнялась с помощью пульсоксиметра модели MD 300 C1 фирмы производителя SNOICE-MED.

### **2.3.2. Лабораторные методы**

#### **Определение величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов**

Липидвысвобождающая способность лейкоцитов (ЛВСЛ) определялась следующим образом. Из венозной крови больного в стерильных условиях выделяли лейкоцитарную взвесь, используя метод отстаивания в центрифужных пробирках смеси венозной крови и раствора полиглюкина в соотношении 5:3. Суспензию лейкоцитов тщательно отмывали от полиглюкина путем ресуспендирования в физиологическом растворе хлорида натрия 1 раз с последующим центрифугированием для осаждения клеток, второй раз отмывку производили в питательной среде «Игла». Производили

оценку жизнеспособности лейкоцитов с помощью окраски трепановым синим. Осуществляли количественный подсчет выделенных клеток и готовили взвесь, содержащую 50000 лейкоцитов в 1 мкл среды. Затем 400 мкл суспензии лейкоцитов культивировали при температуре 37°C в течении трех суток. Через трое суток в культуральной среде определяли концентрацию холестерина холестериноксидазным методом с помощью коммерческого набора фирмы «Human». Результат выражали в ммоль/л.

### **Количественное определение медиаторов воспаления ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП**

Для количественного определения интерлейкина-6 (ИЛ-6) в первые три дня от госпитализации больного в стационар исследовали венозную кровь. Количество ИЛ-6 в крови больного определяли при помощи коммерческого набора фирмы-производителя «Вектор-Бест», г.Новосибирск.

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к ИЛ-6, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, канъюгат поликлональных антител к ИЛ-6 с биотином. На первой стадии анализа исследуемые контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-6 связывался с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удалялся отмывкой. Связавшийся ИЛ-6 взаимодействовал при инкубации с канъюгатом №1 (антитела к ИЛ-6 человека с биотином). Несвязавшийся канъюгат №1 удалялся отмывкой. На третьей стадии связавшийся канъюгат №1 взаимодействовал при инкубации с канъюгатом №2 (стрептавидина с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося канъюгата №2 определялся цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы–перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением стопреагента. Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме:

основной фильтр – 450 нм, референс-фильтр – в диапазоне 650 нм. Диапазон измеряемых концентраций 0 - 300 пг/ мл, чувствительность анализа – 0,5 пг/мл.

Для количественного определения интерлейкина-8 (ИЛ-8) в первые три дня от госпитализации больного в стационар исследовали венозную кровь. Количество ИЛ-8 в крови больного определяли при помощи коммерческого набора фирмы-производителя «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к ИЛ-8, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, канъюгат моноклональных антител к ИЛ-8 с биотином. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировались в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-8 связывался с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удалялся отмывкой. Связавшийся ИЛ-8 взаимодействовал при инкубации с канъюгатом №1 (антитела к ИЛ-8 человека с биотином). Несвязавшийся канъюгат №1 удалялся отмывкой. На третьей стадии связавшийся канъюгат №1 взаимодействовал при инкубации с канъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой). После третьей отмывки количество связавшегося канъюгата №2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце ИЛ-8.

Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме: основной фильтр – 450 нм, референс-фильтр – в диапазоне 650 нм.

ФНО- $\alpha$  сыворотки крови количественно определялся в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы ЗАО



«Вектор-Бест-Урал» (Россия, г. Новосибирск). Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ . Диапазон измеряемых концентраций 0-250 пг/мл.

СРБ сыворотки крови (высококчувствительный метод) определялся в иммуноферментной реакции («сэндвич» - вариант). Для работы был использован набор фирмы ЗАО «Вектор-Бест-Урал» (Россия, г. Новосибирск). Набор реагентов А 9002. Чувствительность метода 0,05 мг/л.

### **2.3.3. Анкетирование с целью диагностики нарушений противоинфекционной защиты**

С целью диагностики нарушений противоинфекционной защиты у больных было проведено анкетирование. Нами был использован следующий вариант анкеты, разработанной Мишлановым. В.Ю. и соавт. [37, 89].

Каждому больному было предложено отметить присутствующие у него признаки нарушения противоинфекционной защиты из списка, представленного ниже.

1. Наличие гнойничковых высыпаний на коже, повторное появление фурункулов в течение последнего года.
2. Грибковые поражения кожи стоп, кистей рук или других локализаций в настоящее время.
3. Появление воспалительных заболеваний кожи (дерматиты, васкулиты, рожа и др.) в течение последнего года.
4. Повторные обострения герпетической сыпи на лице (губы) и коже тела в виде красных узелков, пузырьков, возможно, с зудом кожи (герпес) за последний год.
5. Воспалительные повторяющиеся заболевания полости рта (стоматит) в течение последнего года.
6. Наличие большого количества больных зубов (кариес) или необходимости частого обращения к стоматологу в течение года для лечения зубов.

7. Частые простудные заболевания, более 3-х раз в году, ОРВИ, грипп в течение последнего года.
8. Повторные ангины (хронический тонзиллит) с обострением более 3-х раз в год.
9. Наличие хронического бронхита, проявляющегося кашлем и отхождением мокроты не менее 3-х месяцев в году на протяжении 2-х лет и более с обострением более 3-х раз в течение года.
10. Повторные пневмонии (воспаление легких) в прошлом или пневмония, перенесенная в течение последнего года.
11. Гнойные выделения из носа в течение длительного времени или с повторными обострениями более 3-х раз в течение года.
12. Наличие заболеваний ушей с длительным выделением гноя в прошлом или в настоящее время.
13. Быстрая утомляемость, длительная общая слабость, потливость в последнее время.
14. Длительное (1 месяц) повышение температуры тела за последний год.
15. Длительное или повторное увеличение лимфатических узлов в течение последнего года.
16. Повторное обострение болей в правом подреберье, сопровождаемые тошнотой, отрыжкой, часто повышением температуры тела за последний год или в настоящее время.
17. Длительные расстройства, связанные со вздутием, урчанием в животе, неустойчивый стул с эпизодическими поносами, или сменой запоров и поносов, или жидкий и кашицеобразный стул длительностью более 1 месяца, наблюдаемые в последнее время.
18. Воспалительные заболевания почек, сопровождаемые болью в пояснице, увеличением количества мочи, частыми мочеиспусканиями (пиелонефрит), воспалительные заболевания женских органов.
19. Гнойно-воспалительные заболевания костей, позвоночника в прошлом или в настоящее время (остеомиелит).

20. Сепсис (заражение крови), инфекционный эндокардит, ожоги большой поверхности тела, полостные операции, перитонит в прошлом или в настоящее время.

Оценка анкеты производилась следующим образом. Каждому клиническому признаку ИН присваивался один балл и производился подсчет суммы баллов ИН. Наличие у больного 5 и более баллов клинических признаков ИН указывает на большую вероятность лабораторного подтверждения иммунных нарушений.

#### **2.3.4. Оценка степени выраженности одышки**

Для оценки выраженности одышки использовали субъективный метод. Визуальная аналоговая шкала одышки (ВАОд) представляет собой шкалу длиной 10 сантиметров с цифровыми отметками (рис. 2.2.).

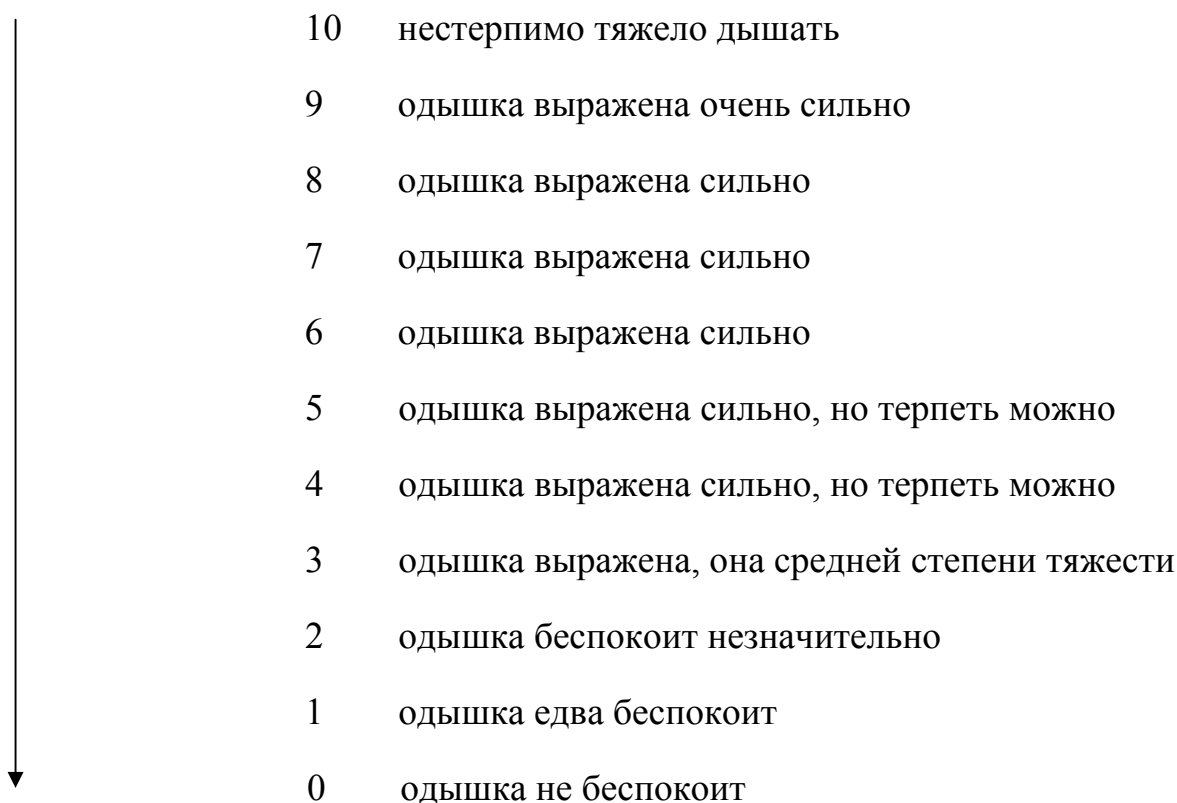


Рис. 2.2. Визуальная шкала одышки (модифицированная по Borg).

На шкале пациент делал количественную отметку, соответствующую степени субъективного восприятия одышки. В настоящее время ВАОд

признана наиболее приемлемым методом для регистрации и документации изменений одышки [124]. Учитывали результат, полученный в первые сутки госпитализации.

#### **2.4. Программа лечения**

Все пациенты получали антибактериальную терапию. Пациенты первой группы получали защищенные аминопеницилины. Способ введения был внутримышечный. Пациенты второй и четвертой групп получали в качестве стартовой терапии комбинированную антибактериальную терапию цефалоспориновыми антибиотиками III поколения и макролидами.

В качестве патогенетической терапии использовали муколитик амбробене в дозе 30 мг три раза в день.

Для купирования болевого синдрома и лихорадки использовали нестероидные противовоспалительные средства: парацетамол, ибупрофен.

Больным, у которых наблюдались признаки дыхательной недостаточности, проводилась кислородотерапия.

#### **2.5. Статистическая обработка результатов исследования**

При выборе методов статистической обработки полученных экспериментальных и клинических данных мы руководствовались следующими аспектами: наличием или отсутствием нормального распределения количественных признаков (определяли исходя из асимметрии и эксцесса выборочной совокупности), объемом выборки, сопряженностью выборок.

Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены средней величиной и средним квадратическим отклонением  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – средняя величина признака в исследуемой группе,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение.

В случае нормального распределения признаков межгрупповое сравнение полученных данных осуществляли с использованием критерия Стьюдента. При отсутствии в выборке нормального распределения

использовали непараметрические критерии – критерий Манна-Уитни для непарных сравнений и критерий Вилкоксона для сравнения результатов обследования больных в динамике. Различие признавали значимым при  $p < 0,05$ .

Рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Все расчеты производились на персональном компьютере с использованием программы Statistika 6.0.

Размер выборки определялся при помощи программного пакета «Statistica 6.0», в модуле анализ мощности. При заданных значениях средней величины в группах наблюдения 0,28 и 0,15 и количестве наблюдений 25 и 21 получено значение стандартизованного эффекта ( $E_s$ ) – 0,84. Построен график определения необходимого количества наблюдений, согласно которого объем выборки должен превышать 20 человек (рис. 2.3.).

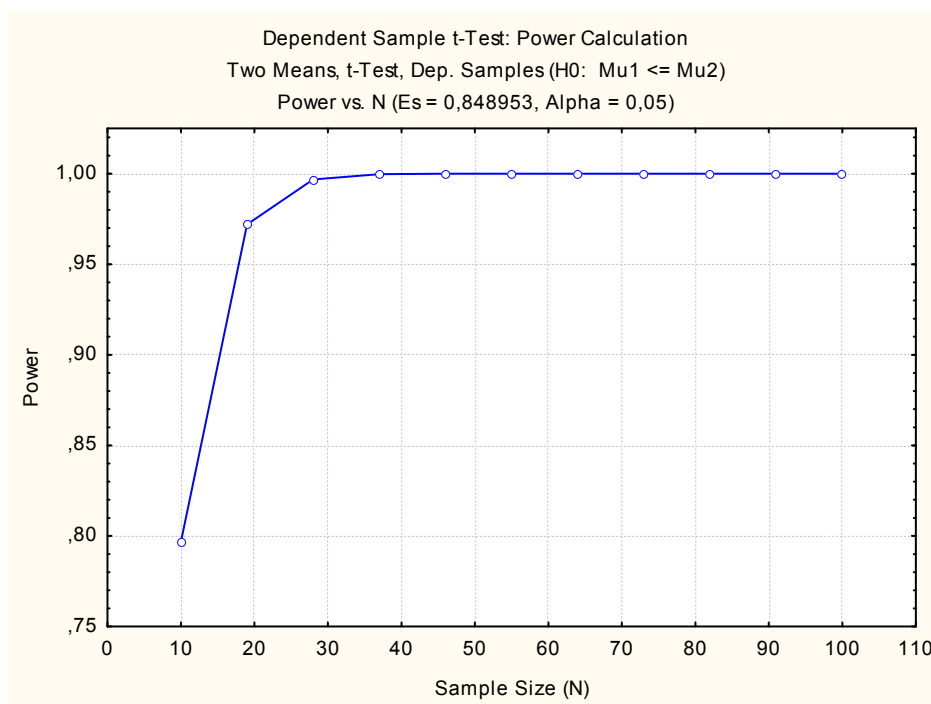


Рис. 2.3. График необходимого количества наблюдений

## ГЛАВА III

### Результаты исследования и обсуждение

#### 3. Анализ клинической картины внебольничной пневмонии в зависимости от тяжести течения

Среди пациентов, включенных в исследование, нетяжелое течение имели 35, тяжелое течение имели – 17 человек. В группе больных с нетяжелым течением заболевания наиболее часто выявлены симптомы: кашель, лихорадка, одышка, общая слабость (табл. 3.1.). В группе пациентов с тяжелым течением ВП преобладали жалобы на кашель, одышку, повышение температуры, но степень их выраженности была более значительной.

Таблица 3.1. Частота выявления жалоб больных ВП в зависимости от тяжести течения заболевания (% от количества больных в группе)

Жалобы	Нетяжелое течение (n=35)	Тяжелое течение (n=17)
Кашель	100	100
Кровохарканье	Нет	18
Боли в грудной клетке	23	53
Одышка	77	100
Лихорадка	100	100
Озноб	40	53
Головная боль	49	71
Общая слабость	74	100

Таблица 3.2. Клинические показатели тяжести течения ВП

Показатель	Нетяжелое течение	Тяжелое течение	p
ЧД	22,8±1,67	26,5±3,13	< 0,001
SpO <sub>2</sub>	97,1±1,33	84,7±2,21	< 0,001
Шкала Борга	3,5±1,07	1,3±0,99	< 0,001
ЧСС	85,1±9,96	95,7±6,85	< 0,001
АД систолическое	119,4±10,06	113,2±13,34	0,058
АД диастолическое	74,6±7,41	72,1±9,85	0,247
Температура тела	38,3±0,66	38,5±0,75	0,335
Количество пораженных сегментов	2,62±1,37	4,64±1,167	< 0,001

Достоверные различия между пациентами с тяжелым и нетяжелым течением заболевания заключались в увеличении частоты дыхания и сердечных сокращений, снижении сатурации кислорода, выраженности одышки, увеличении числа пораженных сегментов легких.

Из всех пациентов 28 были госпитализированы в первые 5 суток заболевания. В 55,7% случаев начало ВП было острым, у остальных заболевание имело малосимптомное течение в первые дни. Вместе с тем, зависимости выраженности клинических симптомов от сроков обращения за медицинской помощью не установлено.

Средний срок госпитализации составил  $23,9 \pm 6,25$  дня. Затяжное течение заболевания было у 12 больных, средний срок нетрудоспособности в этой подгруппе составил  $33,5 \pm 4,25$  дней. Не было установлено влияния выраженности клинических симптомов на сроки госпитализации.

Различия выраженности клинических симптомов установлены между группами больных, определенных дизайном исследования, что соответствует критериям, выбранным для оценки тяжести течения заболевания. Проведен анализ критериев тяжести течения ВП по шкале SMART-COP. В первой группе больных среднее количество баллов по шкале SMART-COP составило  $0,89 \pm 0,65$  баллов, во второй группе –  $1,87 \pm 0,83$  балла, в третьей группе –  $0,57 \pm 0,64$  баллов и в четвертой группе –  $2,55 \pm 0,72$  баллов (табл. 3.3.). Полученные данные подтверждают согласие двух выбранных шкал.

Таблица 3.3. Оценка тяжести течения ВП по шкале SMART-COP

группа	Количество баллов, ()	P
Группа 1	$0,89 \pm 0,65$	$P_{1-2} = 0,003$
Группа 2	$1,87 \pm 0,83$	
Группа 3	$0,57 \pm 0,64$	$P_{3-4} < 0,0001$
Группа 4	$2,55 \pm 0,72$	

При анализе социального положения больных ВП каких-либо закономерностей в зависимости от тяжести течения заболевания выявлено не было. В первую группу вошли 6 рабочих, 9 служащих различных

учреждений города Перми, 2 студента, а также 4 неработающих гражданина. Во вторую группу вошли 1 рабочий, четверо служащих и 3 неработающих. В третью группу больных были включены 2 рабочих, пять человек служащих, трое безработных граждан и четверо пенсионеров. В четвертой группе было 4 служащих, 3 неработающих граждан и 2 пенсионера. Подробное распределение по группам представлено в табл. 3.4.

Таблица 3.4. Распределение по социальному положению больных в группах.

Социальное положение	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
рабочий	6 (28,5%)	1 (12,5%)	2 (14,3%)	нет
служащий	9 (42,9%)	4 (50%)	5 (35,7%)	4 (44,4%)
студент	2 (9,5%)	нет	нет	нет
неработающий	4 (19,1%)	3 (37,5%)	3 (21,4%)	3 (33,3%)
пенсионер	нет	нет	4 (28,6%)	2 (22,3%)

У всех пациентов диагноз ВП был подтвержден рентгенологически. В первой группе у большинства больных объем поражения составил 2-3 сегмента – 10 человек, у троих был один сегмент, у четырех человек 3 и более сегментов, а также двухстороннее поражение было у четверых больных. Во второй группе у четырех человек объем поражения легочной ткани был более трех сегментов, а также двухсторонне поражение имели четверо больных. В третьей группе у четверых пациентов объем поражения составил 1 сегмент, еще у пятерых 2-3 сегмента, у трех пациентов объем поражения был более трех сегментов, в том числе в двух случаях процесс носил двухсторонний характер. В четвертой группе в пяти случаях объем поражения легочной ткани составил свыше трех сегментов. Еще у четырех больных была двухсторонняя пневмония. Подробное описание объема повреждения легочной ткани рентгенологически представлено в табл. 3.5.

В общей группе больных инфильтративные тени в одном сегменте легких определялись в 7 случаях (13,5%). Инфильтративные тени в двух-трех сегментах легких определялись у 15 (28,8%) больных ВП. В 16 (30,8%)



случаях было повреждено свыше трех сегментов легких и еще у 14 (26,9%) человек имело место двухстороннее поражение легочной ткани.

Таблица 3.5. Объем поражения легких в группах больных ВП

группа	Объем поражения легких рентгенологически			
	1 сегмент	2-3 сегмента	более 3 сегментов	двухстороннее поражение
группа 1	3	10	4	4
группа 2	-	-	4	4
группа 3	4	5	3	2
группа 4	-	-	5	4

Установлено, что тяжелое течение ВП, сопровождалось большим количеством пораженных сегментов легких. В первой группе среднее количество пораженных сегментов составило  $2,61 \pm 1,02$ , что достоверно меньше, количества пораженных сегментов во второй группе  $4,9 \pm 2,3$ . В третьей группе среднее количество пораженных сегментов было  $2,6 \pm 1,65$ , что было меньше, чем в четвертой группе больных, у которых среднее количество пораженных сегментов было  $4,4 \pm 0,73$  (табл. 3.4.). При выборе точки разделения 4 сегмента, чувствительность (Se) диагностики тяжелого течения ВП составила 88,2%, специфичность (Sp) – 80,0%, т.е. больные с тяжелым течением заболевания, как правило, имели 4 или больше пораженных сегментов легочной ткани, пациенты с нетяжелым течением – 2-3 сегмента.

Поражение плевры имело место у 7 (13,5%) пациентов, причем у 1 больного количество плеврального выпота на стороне поражения было значительным, что потребовало выполнения плевральной пункции.

При перкуссии у 32 пациентов определялось притупление перкуторного звука на стороне поражения. Жесткое дыхание при аускультации легких имелось у 23 (44,2%) ослабленное везикулярное – у 29 (55,8%) больных. Выслушивались сухие хрипы различной тональности у 16 (30,8%) больных. Крепитация над пораженным участком определялась у 32 (61,5) больных ВП.

Все больные при поступлении предъявляли жалобы на подъем температуры. У 21 больного был субфебрилитет (40,4%), у 21 (40,4%) зарегистрирована лихорадка от 38 до 39°C, у 10 (19,6%) больных отмечен подъем температуры тела свыше 39°C. Гипотермия не зарегистрирована ни в одном из случаев ВП. Все обследованные предъявляли жалобы на кашель, сопровождавшийся отхождением слизистой, слизисто-гнойной или гнойной мокроты. Мокрота отделялась скудными, отдельными плевками, которая имела слизисто-гнойного характер. Ряд больных имели непродуктивный кашель. У трех больных отмечалось кровохарканье. Жалобы на боли в грудной клетке предъявляли 17 (32,7%) больных, 44 (84,6%) жаловались на одышку, 43 (82,7%) человека предъявляли жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности. Еще 29 (55,8%) больных жаловались на головную боль. Более подробно частота, с которой предъявляли жалобы больные в группах, представлена в табл. 3.6.

Таблица 3.6. Распределение жалоб в группах больных внебольничной пневмонией (%)

Жалобы	1 группа (n=21)	2 группа (n=8)	3 группа (n=14)	4 группа (n=9)
Кашель	100	100	100	100
Кровохарканье	нет	38	нет	нет
Боли в грудной клетке	28,5	63	14	44
Одышка	71	100	85	100
Лихорадка	100	100	100	100
Озноб	38	50	43	56
Головная боль	48	75	50	67
Общая слабость	86	100	57	100

В связи с тем, что одной из ведущих жалоб была одышка, провели детализацию данного синдрома. Степень одышки оценивали с помощью визуальной шкалы (ВАОд – Визуальная шкала одышки, модификация Borg).

В первой группе больных с ВП 6 человек (26,6%) не имели одышки. Оценка по шкале ВАОд составила «0» баллов. Степень субъективного

восприятия одышки в 1 балл имели 7 человек из этой группы (33,3%), 2 балла – 3 (14,3%), 3 балла – 5 (23,8%) пациентов.

Во второй группе больных ВП выраженность одышки, соответствующую оценке 2 балла имели 2 человека (25%), 3 балла – 3 человека (37,5%), 4 балла – 2 человека (25%), 5 баллов – 1 человек (12,5%).

В третьей группе больных с ВП не имели одышки 2 человека (14,3%), выраженность одышки с оценкой 1 балл – 7 человек (50%), 2 балла – 5 человек (35,7%).

В четвертой группе больных ВП одышку, соответствующую оценке 2 балла имел 1 человек (11,1%), 3 балла – 3 человека (33,3%), 4 балла – 2 человека (22,2%), 5 баллов – 3 человека (33,3%).

Тяжелое течение ВП сопровождалось более выраженной одышкой. В первой группе боли в грудной клетке беспокоили в 28,5% случаев, в третьей группе – в 14% случаев, во второй – в 63% и 44% – в четвертой группе. Кровохарканье было у пациентов лишь во второй группе больных. На озноб, головную боль и общую слабость тоже чаще предъявляли жалобы больные второй и четвертой групп (табл3.6).

При осмотре больных ВП определяли частоту дыхания. В первой группе средняя ЧД в минуту была  $22,6 \pm 1,68$ , во второй группе  $27,0 \pm 3,38$ , что имело достоверную разницу ( $p=0,0005$ ). В третьей группе, где течение ВП было нетяжелым, средняя ЧД была  $23,1 \pm 1,70$  в минуту. В четвертой группе средняя частота дыханий в минуту была  $26,0 \pm 3,00$ , различия достоверны ( $p=0,0100$ ).

Для объективизации оценки дыхательной недостаточности использовали пульсоксиметрию. В первой и третьей группах больных ВП течение заболевания было нетяжелым и  $SpO_2$  в пределах нормы, ее средняя величина составила  $97,1 \pm 1,37$  в первой группе и  $97,1 \pm 1,32$  в третьей группе, соответственно. Во второй и четвертой группах были больные с тяжелым течением заболевания, у этих пациентов были выявлены признаки дыхательной недостаточности. Среднее значение  $SpO_2$  во второй группе –

85,1±2,29 и в четвертой группе – 84,3±2,00, что было достоверно ( $p<0,05$ ) меньше чем в первой и третьей группах, соответственно.

При оценке реакции сердечно-сосудистой системы отмечено более значительное увеличение ЧСС у больных с тяжелым течением ВП. Так в первой группе больных среднее значение ЧСС составило 85,6±11,51 в минуту, и было достоверно ниже ( $p<0,05$ ), чем ЧСС у больных во второй группе (94,6±7,23). У больных ВП в третьей группе среднее значение ЧСС было 84,3±7,40 и достоверно отличалось от средней величины в четвертой группе, где этот показатель был 96,7±6,78 (табл. 3.7.).

Таблица 3.7. Клинические показатели тяжести течения ВП в обследованных группах

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ЧД	22,6±1,68	27,0±3,38*	23,1±1,70	26,0±3,00**
SpO <sub>2</sub>	97,1±1,37	85,1±2,29*	97,1±1,32	84,3±2,00**
Шкала Борга	1,3±1,16	3,2±1,31*	1,2±0,69	3,7±1,09**
ЧСС	85,6±11,51	94,6±7,23*	84,3±7,40	96,7±6,78**
АД систолическое	115,9±9,03	113,1±7,99	124,6±9,50	113,3±17,32
АД диастолическое	72,6±1,20	72,5±8,86	77,5±5,46	71,7±11,18
Температура тела	38,6±0,61	38,9±0,67	37,97±0,57	38,2±0,70
Количество пораженных сегментов	2,6±1,20	4,9±2,30*	2,6±1,65	4,4±0,73**

\* $P_{1-2} \leq 0,05$  между 1 2 группами

\*\* $P_{3-4} \leq 0,05$  между 3 и 4 группами

Тяжелое течение, не зависимо от возраста, клинически проявлялось выраженной одышкой, увеличением ЧД, ЧСС, а также увеличением числа пораженных сегментов, снижением сатурации кислорода в тканях.

У всех без исключения больных ВП было повышение температуры тела выше нормы. При анализе данного параметра достоверных различий между больными с тяжелым и нетяжелым течением ВП в одной возрастной категории не выявлено (табл. 3.7.).

Таким образом, анализ клинической картины в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии позволил установить прогрессирующее увеличение интенсивности одышки, ЧД, ЧСС, увеличение количества

пораженных сегментов и снижение сатурации кислорода параллельно с нарастанием тяжести болезни.

### **3.2. Результаты анкетирования для выявления клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией**

По результатам анкетирования количество больных, у которых выявлено свыше 5 клинических признаков НПЗ составило 48% от общего числа больных ВП. Среднее количество баллов среди всех больных ВП составило  $4,4 \pm 1,50$ . Среди пациентов с тяжелым течением ВП признаки НПЗ были выявлены у 11 (65%) человек. Среди пациентов с нетяжелым течением заболевания признаки НПЗ выявлены у 16 (46%) больных ВП.

Признаки ИН у больных, в возрасте 20-40 лет, выявлены у 12 (41,3%) пациентов. В первой группе больных ВП признаки НПЗ определялись у 8 человек (38%), а среднее количество баллов составило  $3,42 \pm 1,43$  баллов. Во второй группе пациентов (тяжелое течение ВП) признаки НПЗ определялись у 4 человек, т.е. в 50% случаев. Среднее количество баллов во второй группе было  $4,62 \pm 1,50$ . Доверительная вероятность (p) различий количества признаков ИН в 1-й и 2-й группах составила 0,06.

У больных ВП в возрасте 41-60 лет признаки НПЗ выявлены у 14 (60,8%) пациентов, т.е. больше, чем в половине случаев. У пациентов в третьей группе признаки НПЗ выявлены в половине случаев и среднее количество баллов составило  $3,64 \pm 1,49$ , а в четвертой группе признаки НПЗ выявлены в 78% случаев и среднее количество баллов было  $5,44 \pm 1,51$  с достоверной разницей между 3 и 4 группами ( $p=0,04$ ). Результаты представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8. Результаты изучения клинических признаков НПЗ

	1 группа	2 группа	$p_{1-2}$	3 группа	4 группа	$p_{3-4}$
Количество баллов	$3,42 \pm 1,43$	$4,62 \pm 1,50$	0,06	$3,64 \pm 1,49$	$4,62 \pm 1,50$	0,04

В первой группе чаще других выявлялись следующие клинические признаки НПЗ: повторные герпетические высыпания у 9, многочисленный кариес у 6, стоматит у 5, повторные ОРИ у 16, быстрая утомляемость у 7 больных ВП. Другие клинические признаки НПЗ в этой группе встречались менее, чем у 5 человек.

Во второй группе одинаково часто (в 37%) встречались следующие клинические признаки НПЗ: гнойничковые высыпания на коже, повторные герпетические высыпания, стоматит, множественный кариес, хронический тонзиллит, хронический бронхит с обострениями, гнойные выделения из носа. В 50% случаев выявлены следующие клинические признаки НПЗ: частые ОРИ и утомляемость. Другие клинические признаки НПЗ в этой группе встречались еще реже.

В третьей группе наиболее часто выявлялись следующие клинические признаки НПЗ: частые ОРИ, множественный кариес и хронический бронхит с обострениями в 6 (43%) случаях, утомляемость у 7 больных (50%), повторные боли в правом подреберье у 5(36%) больных ВП. Остальные признаки ИН встречались реже, чем у 3 больных этой группы.

В четвертой группе чаще других среди признаков НПЗ были выявлены: частые ОРИ у 8 больных, множественный кариес и утомляемость у 7, грибковое поражение стоп у 5 больных. Остальные клинические признаки НПЗ в данной группе встречались еще реже.

Качественный анализ клинических проявлений НПЗ показал, что тяжелое течение ВП сопровождалось увеличением частоты таких симптомов и синдромов, как хронический тонзиллит, хронический бронхит с обострениями, гнойничковые высыпания на коже, грибковое поражение кожи стоп.

Среди всех курящих пациентов клинические признаки ИН были выявлены в 64% случаев (среднее количество баллов  $4,5 \pm 1,63$ ). В группе некурящих больных ВП – 37%, среднее количество баллов, согласно

результатам анкетирования составило  $3,55 \pm 1,50$ . Различия между подгруппами курящих и некурящих достоверны ( $p=0,02$ ).

Среди всех больных ВП признаки НПЗ встречались со следующей частотой: гнойничковые высыпания на коже в 12 (23%), рецидивирующий герпес в 19 (36,5%), стоматит в 14 (27%), множественный кариес в 23 (44%), хронический тонзиллит в 8 (15%), хронический бронхит в 17 (33%), пневмония в анамнезе в 3 (6%), утомляемость в 25 (48%), повторное увеличение лимфатических узлов в 5 (9%), повторные боли в правом подреберье и отрыжка в 14 (27%), признаки желудочно-кишечной диспепсии в 6 (11,5%) случаях в данной группе больных.

Среди всех больных ВП выявление признаков НПЗ отмечено среди курящих пациентов. Из 20 признаков НПЗ у курящих пациентов выявлены: гнойничковые высыпания и дерматиты в 11,5%, грибковые поражения у 8 (32%) больных, повторные герпетические высыпания 8 (32%), стоматит у 8 (32%), множественный кариес у 16 (64%), частые ОРИ у 20 (80%), бронхит 17 (68%), повторные пневмонии у 2 (8%), гнойное отделяемое из носа у 2 (8%), быстрая утомляемость у 14 (54%), увеличение лимфатических узлов у 3 (12%), повторные боли в правом подреберье 6 (24%), признаки дисбактериоза кишечника у 4 (16%) (рис. 3.2) Другие признаки выявлялись реже, чем в 2% случаев.

Среди некурящих больных ВП из 20 признаков НПЗ чаще других выявлены: гнойничковые высыпания на коже в 15%, грибковые поражения у 4 (15%) больных, повторные герпетические высыпания 11 (42%), стоматит у 5 (19%), многочисленный кариес у 10 (38,5%), частые ОРИ у 18 (69%), хронический тонзилит у 5 (19%), бронхит 2(8%), гнойное отделяемое из носа у 6 (23%), быстрая утомляемость у 11 (42%), увеличение лимфатических узлов у 2 (8%), повторные боли в правом подреберье 8 (31%) (рис. 3.1.) Другие признаки выявлялись реже, чем в 2% случаев.

Методом корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между количеством клинических признаков НПЗ и величиной баллов по шкале SMART-COP с коэффициентом корреляции  $r=0,34$   $p=0,02$ .

Таким образом, около половины больных ВП имели различные полисистемные клинические проявления НПЗ, чаще выявляемые у больных пожилого возраста и тяжелого течения, а также среди курящих пациентов. Среди всех пациентов до развития ВП чаще всего выявлялись такие клинические признаки НПЗ как: утомляемость (48%), хронический бронхит (33%), повторные ОРИ (80%), множественный кариес (4%), стоматит и герпес. Преобладающими симптомами НПЗ у курящих больных ВП были множественный кариес (64%), частые ОРИ (69%), рецидивирующий бронхит (80%), быстрая утомляемость (52%).



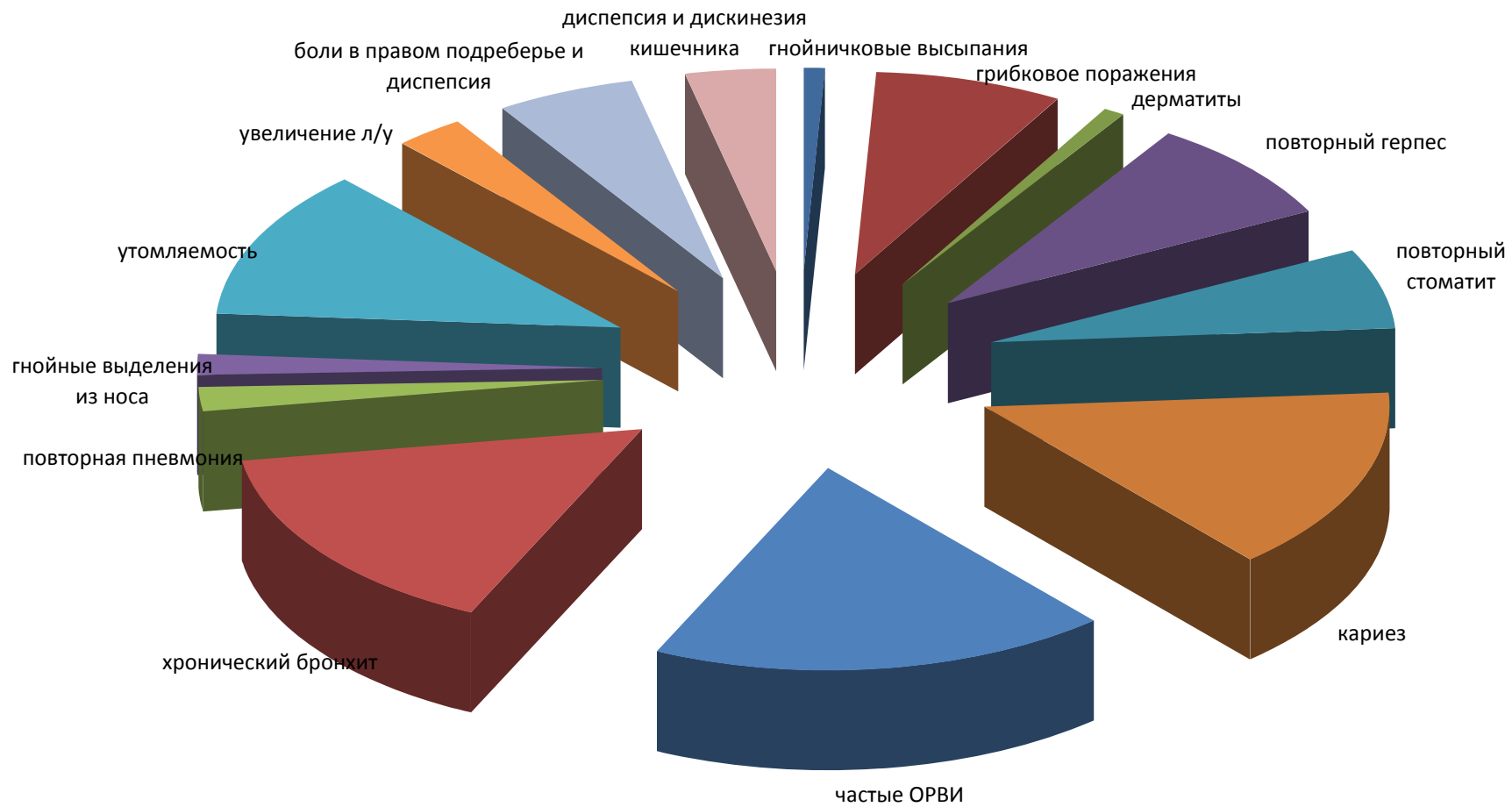


Рис. 3.1. Частота выявления признаков НПЗ у курящих пациентов

### **3.3. Результаты анализа лабораторных показателей и сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП у больных ВП в зависимости от тяжести течения заболевания**

При изучении результатов общего анализа крови установлено, что тяжелое течение пневмонии сопровождалось лейкоцитозом и увеличением индекса сдвига ядра (ИСЯ). Достоверные различия выявлены между группами больных с тяжелым и нетяжелым течением заболевания. В первой группе среднее количество лейкоцитов в ОАК было меньше  $7,4 \pm 4,23 \cdot 10^9/\text{л}$  в сравнении со второй группой, в которой среднее количество лейкоцитов было  $12,43 \pm 9,66 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p=0,02$ ). При этом достоверной разницы между абсолютным количеством нейтрофилов между первой и второй группами найдено не было (табл. 3.9, 3.10). Однако ИСЯ во второй группе был достоверно больше, чем в первой группе больных ВП ( $p=0,005$ ).

На 14 сутки от момента госпитализации в ОАК у больных в первой группе отмечена нормализация общего количества лейкоцитов до среднего значения  $6,4 \pm 6,16 \cdot 10^9/\text{л}$  (табл. 3.9.), доверительная вероятность ( $p$ ) составила 0,06 (Т, Wilcoxon). При более углубленном анализе было выявлено достоверное уменьшение количества нейтрофилов с  $5334,9 \pm 3694,69$  до  $2733,4 \pm 1384,9$  в 1 мкл ( $p=0,02$ ), уменьшился ИСЯ с  $0,09 \pm 0,105$  до  $0,02 \pm 0,021$  ( $p=0,005$ ), снизилось количество лимфоцитов. Абсолютное количество моноцитов снижалось в период разрешения ВП и к моменту выписки из стационара. Их количество оказалось менее 400 в 1 мкл у 67,3% больных, что чаще имело место во 1-й, 3-й и 4-й группах больных. Средняя величина СОЭ уменьшилась с  $34,2 \pm 15,25$  до  $19,6 \pm 14,21$  мм/час ( $p=0,002$ ).

Во второй группе на фоне лечения произошло снижение общего количества лейкоцитов практически в два раза с  $12,7 \pm 9,66 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $6,4 \pm 2,44 \cdot 10^9/\text{л}$  (табл. 3.10.). При анализе лейкоцитарной формулы отмечено уменьшение количества нейтрофилов с  $8900,4 \pm 7242,68$  до  $4222,9 \pm 1401,71$  в 1 мкл ( $p=0,1$ ), уменьшение ИСЯ с  $0,31 \pm 0,352$  до  $0,03 \pm 0,032$ , а также отмечено снижение абсолютного числа моноцитов и лимфоцитов.

Таблица 3.9. Показатели общего анализа крови у больных ВП в 1 группе до и после лечения

Показатель	До лечения	р	После лечения
Л (*10 <sup>9</sup> /л)	7,4±4,23	0,69	6,4±6,16
Н (в 1 мкл)	5334,9±3694,69	0,02	2733,4±1384,9
ИСЯ	0,09±0,105	0,005	0,02±0,021
Лф (в 1 мкл)	582,1±657,32	0,03	1127,3±653,12
Мн (в 1 мкл)	356,4±262,66	0,03	189,5±150,36
СОЭ (мм/час)	34,2±15,25	0,002	19,6±14,21

Показатели красной крови между первой и второй группами не отличались. Среднее количество гемоглобина у больных в первой группе было 134,1±21,06 г/л, среднее количество эритроцитов 4,6±0,59\*10<sup>12</sup>/л. Во второй группе среднее количество гемоглобина в ОАК было 129,8±16,29 г/л, среднее количество эритроцитов 4,3\*10<sup>12</sup>/л. Среди больных первой группы у двоих выявлена анемия легкой степени тяжести. Во второй группе у одного пациента была выявлена анемия легкой степени тяжести и еще у одного – средней степени тяжести.

Таблица 3.10. Показатели общего анализа крови во 2 группе больных ВП до и после лечения

показатель	До лечения	р	После лечения
Л (*10 <sup>9</sup> /л)	12,4±9,66	0,15	6,4±2,44
Н (в 1 мкл)	8900,4±7242,68	0,10	4222,9±1401,71
ИСЯ	0,31±0,352	0,08	0,03±0,032
Лф (в 1 мкл)	2940,6±2999,86	0,46	1833,6±741,24
Мн (в 1 мкл)	571,8±542,23	0,94	397,0±403,12
СОЭ (мм/час)	45,25±18,29	0,4	33,0±16,43

В третьей группе количество лейкоцитов в ОАК было меньше (6,3±2,11\*10<sup>9</sup>/л) в сравнении с четвертой группой, в которой среднее количество лейкоцитов было 10,4±2,47\*10<sup>9</sup>/л (р=0,002). В третьей группе среднее количество сегментоядерных нейтрофилов было также достоверно меньше чем в четвертой группе. Кроме этого, был достоверно увеличен ИСЯ в четвертой группе в сравнении с третьей группой больных ВП, 0,13±0,15 и

0,04±0,032, соответственно (p=0,03). В то же время количество лимфоцитов и моноцитов значимых различий не имели.

Показатели красной крови не имели достоверных различий между больными третьей и четвертой групп. В третьей группе больных ВП, на момент поступления в стационар, концентрация гемоглобина была 141,7±11,47 г/л, среднее количество эритроцитов –  $4,7±0,38*10^{12}/л$ . В четвертой группе больных ВП среднее количество гемоглобина на момент поступления в стационар было 137,7±7,32 г/л, а среднее количество эритроцитов  $4,5±0,35*10^{12}/л$ . Признаков анемии среди пациентов 3 и 4 групп выявлено не было.

На 14 сутки от момента поступления в стационар у пациентов 3 группы выявлено снижение среднего количества моноцитов в периферической крови и умеренное увеличение СОЭ. При сравнительном анализе динамики показателей общего анализа крови в течение 2-х недельного периода достоверно уменьшились ИСЯ с 0,04±0,032 до 0,02±0,019 (p=0,02) и СОЭ с 32,1±12,37 до 22,7±9,5 мм/час (табл. 3.11.).

Таблица 3.11. Показатели общего анализа крови у больных ВП в 3 группе до и после лечения

показатель	До лечения	p	После лечения
Л (*10 <sup>9</sup> /л)	6,3±2,11	0,11	5,5±1,66
Н (в 1 мкл)	4190,1±1773,8	0,4	3579,1±1392,28
ИСЯ	0,04±0,032	0,02	0,02±0,019
Лф (в 1 мкл)	1851,9±640,98	0,48	1661,6±648,18
Мн (в 1 мкл)	353,8±263,04	0,3	229,4±153,27
СОЭ (мм/час)	32,1±12,37	0,0008	22,7±9,5

У пациентов четвертой группы через 14 дней от момента госпитализации выявлено достоверное снижение общего количества лейкоцитов с  $10,4±2,47*10^9/л$  до  $6,2±2,07*10^9/л$  (p=0,001), уменьшение среднего количества нейтрофилов с 6781,3±1485,73 до 3917,6±1736,03 (p=0,0005) (табл. 3.12.). Достоверной разницы между средними величинами других показателей ОАК, исследованных с интервалом в 2 недели в четвертой группе больных, не найдено.

Следует также отметить, что среди пациентов 3 и 4 групп на фоне проведенного лечения отмечалась моноцитопения, вероятно обусловленная миграцией клеток в очаг воспаления.

Таблица 3.12. Показатели общего анализа крови у больных ВП 4 группе до и после лечения

показатель	До лечения	p	После лечения
Л (*10 <sup>9</sup> /л)	10,4±2,47	0,001	6,2±2,07
Н (в 1 мкл)	6781,3±1485,73	0,0005	3917,6±1736,03
ИСЯ	0,13±0,15	0,25	0,06±0,012
Лф (в 1 мкл)	2259,7±1410,36	0,65	1973,8±651,73
Мн (в 1 мкл)	332,0±199,11	0,56	270,6±170,39
СОЭ (мм/час)	47,8±13,72	0,07	36,2±11,62

Концентрации СРП в сыворотке крови превышали норму во всех случаях заболевания ВП. В первой группе больных ВП медиана концентраций в сыворотке крови была 28,0 [1,4; 192] мкг/мл, во второй группе 96,0 [9,5; 384,0] мкг/мл, но достоверной разницы между 1-й и 2-й группами получено не было (p=0,1). В третьей группе медиана значений СРП была 15,2 [1,7; 117,0] мкг/мл, а в четвертой – 93,2 [9,0; 192]. Разница между данными группами достоверная (p=0,02, табл. 3.13.).

Однако, объединив пациентов из первой и третьей групп, с нетяжелым течением ВП, и пациентов из второй и четвертой групп, с тяжелым течением ВП, мы увидели, что у пациентов с тяжелым течением ВП, концентрация СРП в сыворотке крови оказалась практически в несколько раз выше, чем в группе с нетяжелым течением 115,4 [9,5;384] мкг/мл и 20,5 [1,7;192] мкг/мл соответственно; p=0,01 (табл. 3.13., рис. 3.2.).

Таблица 3.13. Концентрация СРП в различных группах.

Группа	N	Mediana	Percentile 10	Percentile 90	Std. Dev.	p
1 группа	21	28,0	1,4	192,0	61,67	P <sub>1-2</sub> =0,1
2 группа	8	96,0	9,5	384,0	164,19	
3 группа	14	15,2	1,7	117,0	51,65	P <sub>2-4</sub> =0,02
4 группа	9	93,2	9,0	192,0	55,78	
1+3 группа	35	20,5	1,7	192,0	60,31	P <sub>(1+3)-(2+4)</sub> =0,01
2+4 группа	17	115,4	9,5	384,0	118,92	

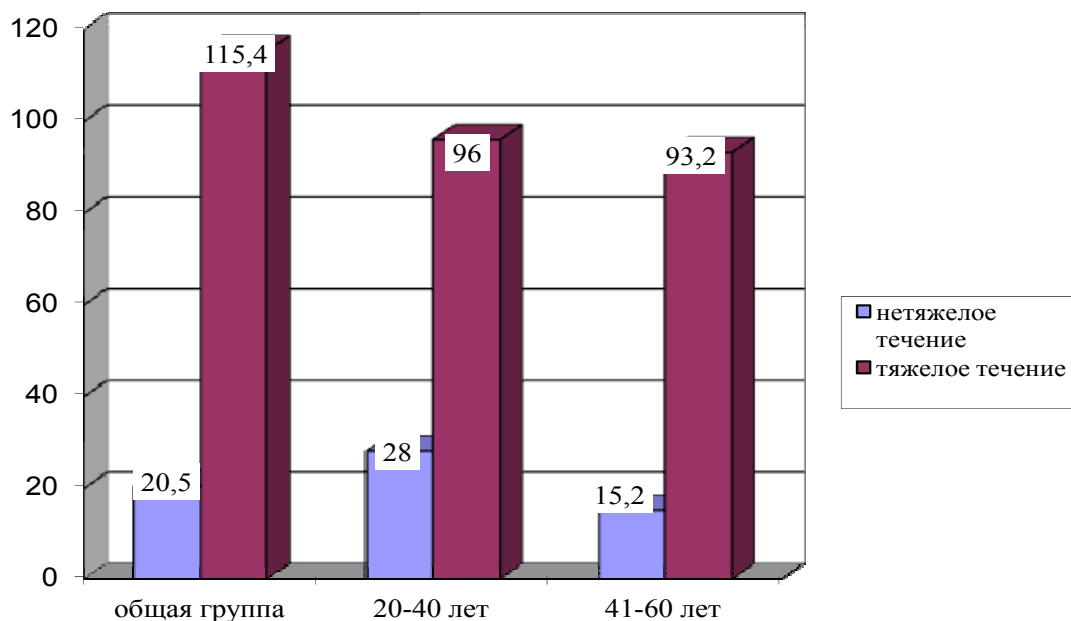


Рис. 3.2. Величина сывороточной концентрации СРП в группах в зависимости от тяжести течения ВП

Методом корреляционного анализа установлена взаимосвязь средней силы между сывороточной концентрацией СРП и показателями общего анализа крови. Выявлена взаимосвязь между сывороточной концентрацией СРП и количеством лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, индексом сдвига ядра и лимфоцитами (табл. 3.14.).

Таблица 3.14. Корреляционный анализ сывороточной концентрацией СРП и показателями общего анализа крови

Показатели	Spearman, R	p-level
СРП & лейкоцитоз	0,50	< 0,001
СРП & нейтрофилы	0,49	< 0,001
СРП & лимфоциты	0,34	0,020
СРП & моноциты	0,27	0,070
СРП & ИСЯ	0,69	< 0,001

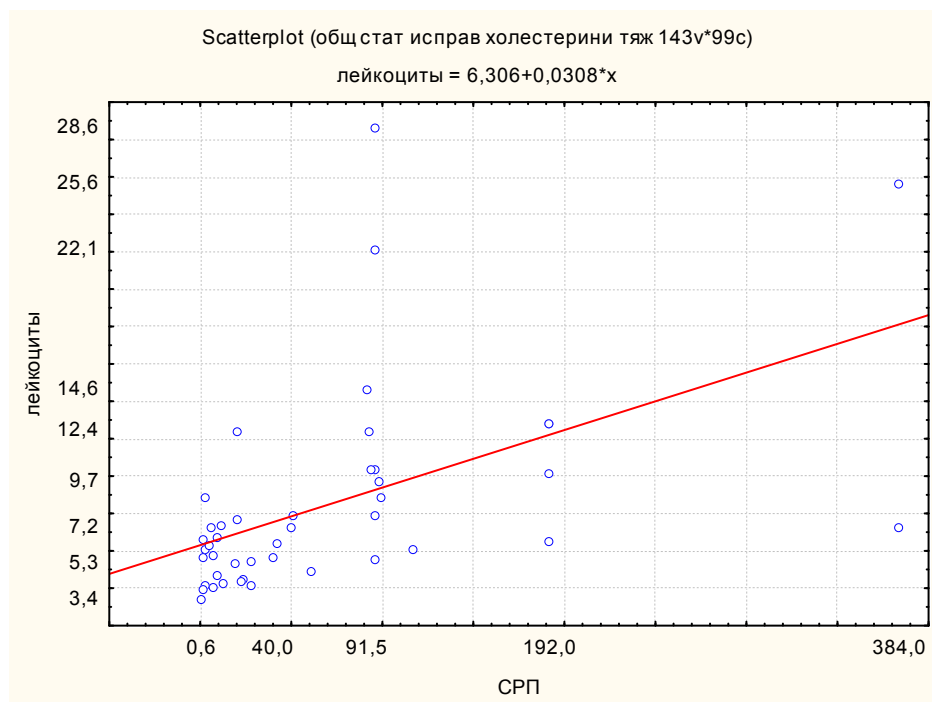


Рис. 3.3. Взаимосвязь сывороточной концентрации СРП и количества лейкоцитов в крови

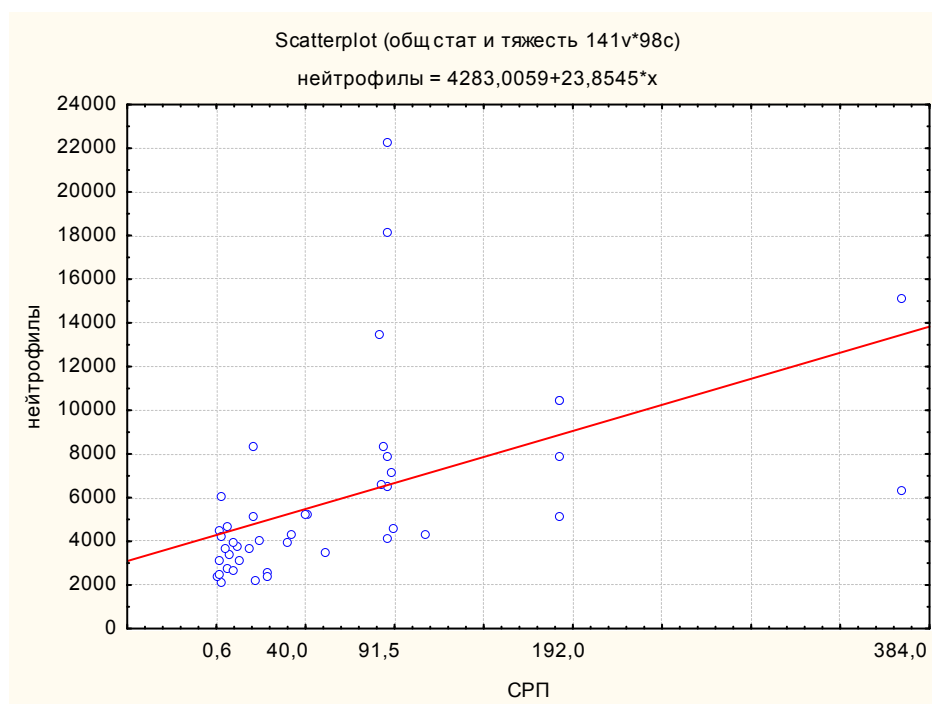


Рис. 3.4. График взаимосвязи сывороточной концентрации СРП и количества нейтрофилов в крови

Определена прямая взаимосвязь средней силы между сывороточной концентрацией СРП и ЧД ( $r=0,42$ ;  $p=0,004$ ), между степенью выраженности одышки по шкале Borg и сывороточной концентрацией СРП ( $r=0,37$ ;  $p=0,01$ ).

Получена прямая обратная взаимосвязь между сывороточной концентрацией СРП и SpO<sub>2</sub> (r=-0,38; p=0,01). Результаты, представленные в таблице 3.15. демонстрируют, что увеличение концентрации СРП в сыворотке крови ассоциируется с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, а именно: увеличивается ЧД, тяжесть одышки (оценка с помощью шкалы Borg), а также происходит снижение насыщения тканей кислородом (табл. 3.15.).

Таблица 3.15. Корреляционная связь между клиническими проявлениями и сывороточной концентрацией СРП у больных ВП

Показатели	Spearman R	p-level
СРП & температура тела	0,108	0,48
СРП & САД	-0,2	0,17
СРП & ДАД	-0,06	0,09
СРП & Пульс	0,35	0,02
СРП & ЧД	0,42	0,004
СРП & SpO <sub>2</sub>	-0,38	0,01
СРП & Шкала Борга	0,37	0,01

Среди пациентов с ВП выявлено повышение уровня ИЛ-6 выше нормальных показателей во всех группах больных ВП. Однако его значения превышали норму в значительно большей степени у пациентов с тяжелым течением пневмонии.

В первой группе медиана сывороточной концентрации ИЛ-6 была 48,9 [0,0; 104,5] пг/мл, что меньше концентрации ИЛ-6 в сыворотке больных второй группы, где среднее медиана была 95,2 [16,4; 204,0]4 пг/мл. Аналогичная картина наблюдалась между третьей и четвертой группами, где медианы сывороточных концентраций были 5,84 [0,0; 109,4] и 113,5 [5,2; 244,2] пг/мл, соответственно. Достоверной разницы между группами получено не было.

Однако при объединении 1 и 3 групп в одну общую группу, где все пациенты были с нетяжелым течением, а также 2 и 4 групп, где все пациенты были с тяжелым течением ВП было обнаружено, что медиана концентрации ИЛ-6 у больных с тяжелым течением ВП составила 104,2 [5,2; 244,2] пг/мл в



то время, как у пациентов с нетяжелым течением – 20,3 [0,0; 109,4] пг/мл с достоверной разницей ( $p=0,01$ ) (табл. 3.16., рис. 3.5.)

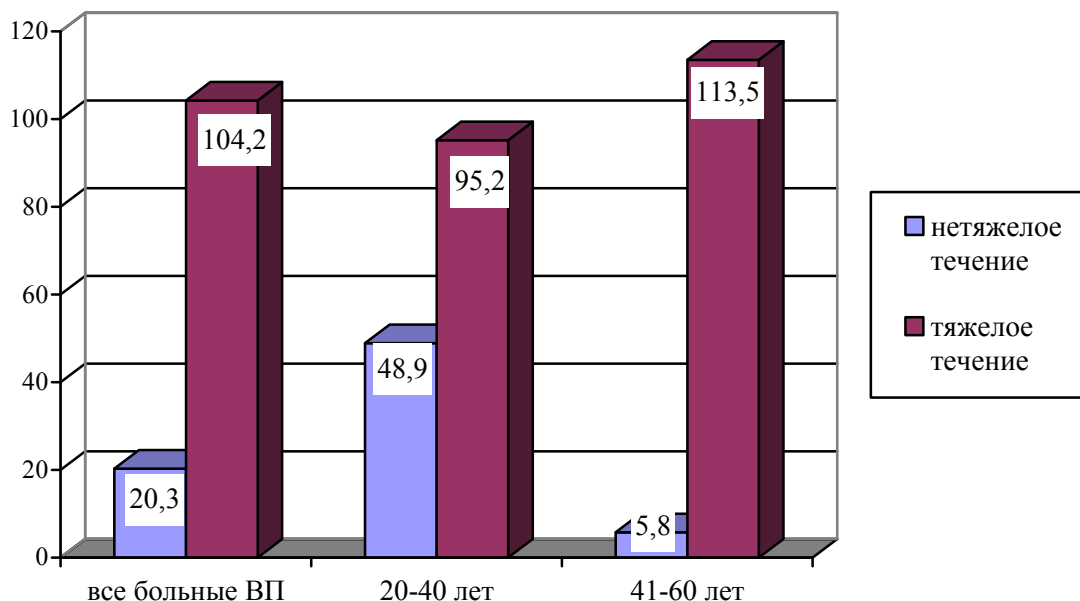


Рис. 3.5. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения ВП

Таблица 3.16 Сывороточная концентрация ИЛ-6 в группах больных ВП

группа	N	Mediana	Percentile 10	Percentile 90	Std. Dev.	p
1 группа	21	48,9	0,0	104,5	60,33	$P_{1-2}=0,14$
2 группа	8	95,2	16,4	204,0	77,24	
3 группа	14	5,9	0,0	109,4	,85	$P_{2-4}=0,9$
4 группа	9	113,5	5,2	244,2	84,93	
1+3 группа	35	20,3	0,0	109,4	50,03	$P_{(1+3)-(2+4)}=0,01$
2+4 группа	17	104,2	5,2	244,2	76,82	

Концентрация ИЛ-8 в случаях тяжелого течения ВП оказалась ниже, чем у пациентов с нетяжелым течением заболевания. В общей группе пациентов с тяжелым течением ВП медиана сывороточной концентрации была 3,6 [0,0; 92,6] пг/мл. В группе больных с нетяжелым течением ВП она составила 73,7 [0,0; 253,1] пг/мл. Выявленная достоверная разница между больными с тяжелым и нетяжелым течением ВП ( $p=0,04$ ). Во второй группе, в которую включены пациенты с тяжелым течением заболевания в возрасте от 20 до 40 лет медиана сывороточной концентрация ИЛ-8 была 3,1 [0,0;

92,6] пг/мл. У больных в первой группе, в которую включены пациенты с нетяжелым течением ВП, медиана сывороточной концентрации составила 85,3 [0,0; 253,1] пг/мл. Достоверных различий между этими группами не получено ( $p=0,16$ ). Результаты в табл. 3.17.

Таблица 3.17. Сывороточная концентрация ИЛ-8 в группах больных ВП

группа	N	Mediana	Percentile 10	Percentile 90	Std. Dev.	p
1 группа	21	85,3	0,0	253,1	118,08	$P_{1-2}=0,16$
2 группа	8	3,1	0,0	92,6	45,37	
3 группа	14	4,8	0,0	102,8	51,57	$P_{2-4}=0,14$
4 группа	9	3,6	0,0	4,8	2,28	
1+3 группа	35	73,7	0,0	253,1	107,39	$P_{(1+3)-(2+4)}=0,04$
2+4 группа	17	3,6	0,0	92,6	30,19	

В четвертой группе, в которую включены пациенты в возрасте 41-60 лет с тяжелым течением ВП, медиана сывороточной концентрация ИЛ-8 в крови составила 3,6 [0,0; 4,8] пг/мл. У больных в третьей группе в возрасте 41-60 лет с нетяжелым течением ВП медиана сывороточной концентрации ИЛ-8 была 4,8 [0,0; 102,8] пг/мл, т.е. значительно ниже, однако разница между этими группами оказалась недостоверной. Результаты представлены в табл. 3.15., рис. 3.6.

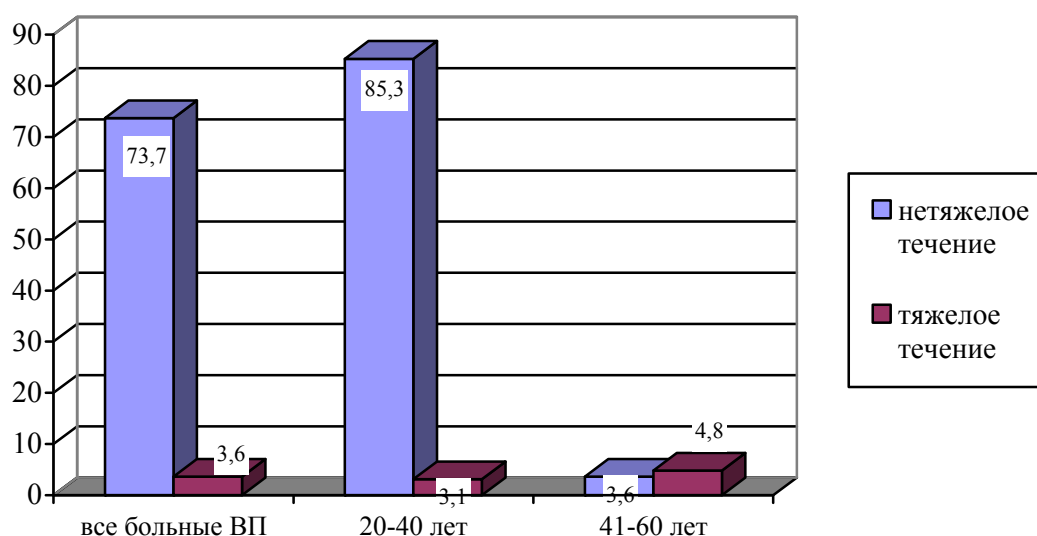


Рис. 3.6. Концентрация ИЛ-8 в зависимости от тяжести течения ВП

При анализе концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови установлено, что у пациентов с тяжелым течением ВП ее среднее значение было ниже, чем у пациентов с нетяжелым течением ВП. Так, в общей группе пациентов с тяжелым течением пневмонии концентрация ФНО- $\alpha$  в плазме крови составила 9,9 [4,0; 22,0] пг/мл, в то время, как в группе с нетяжелым течением она была уже 18,0 [10,4; 30,9] пг/мл ( $p=0,002$ ) (табл. 3.11.). Аналогичные данные были получены в группе больных ВП в возрасте от 20 до 40 лет с тяжелым течением. У больных этой группы медиана показателя составила 8,4 [4,0; 23,5] пг/мл, а у пациентов с нетяжелым течением уже 20,7 [9,4; 30,9] пг/мл ( $p=0,04$ ). В группе больных ВП тяжелого течения в возрасте от 41 до 60 лет средняя концентрация ФНО- $\alpha$  составила 10,9 [7,9; 13,4] пг/мл, тогда как у больных этого возраста с нетяжелым течением заболевания – 16,5 [14,1; 32,1] пг/мл ( $p=0,03$ ). Все результаты представлены в табл. 3.18. и на рис. 3.7.

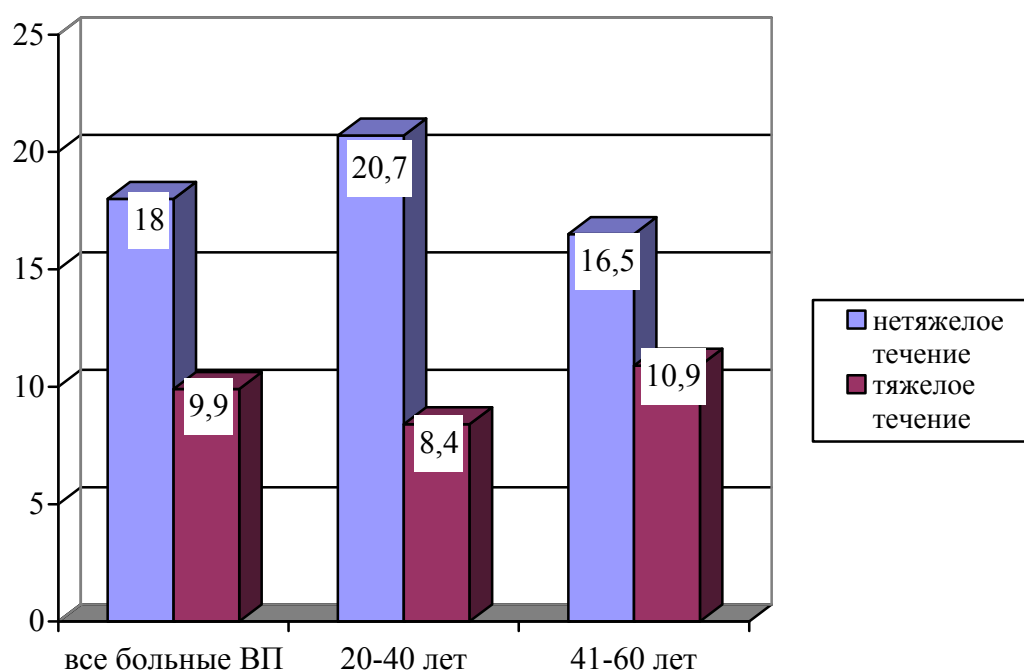


Рис. 3.7. Значение концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения ВП

Таблица 3.18 Сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  пг/мл в группах больных ВП.

группа	N	Mediana	Percentile 10	Percentile 90	Std. Dev.	p
1 группа	21	20,7	9,4	30,9	8,27	P <sub>1-2</sub> =0,04
2 группа	8	8,4	4,0	23,5	7,81	
3 группа	14	16,5	14,1	32,1	8,29	P <sub>2-4</sub> =0,03
4 группа	9	10,9	7,9	13,4	2,1	
1+3 группа	35	18,0	10,4	30,9	7,82	P <sub>(1+3)- (2+4)}</sub> =0,002
2+4 группа	17	9,9	4,0	22,0	7,82	

Таким образом, оценка цитокинового спектра сыворотки крови больных ВП позволяет констатировать состояние гиперцитокинемии с увеличением провоспалительных цитокинов. При этом степень их повышения отличалась в зависимости от тяжести течения ВП. Изучение структуры цитокинового статуса позволило обнаружить, что у пациентов с тяжелым течением пневмонии имелось достоверное увеличение концентраций ИЛ-6 и СРП. Тем не менее, тяжелое течение заболевания ассоциировано с недостаточным увеличением ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Дефицит ИЛ-8 и, в меньшей степени, ИЛ-6 проявляется у больных более старшей возрастной группы. В ОАК выявлены более высокие показатели общего числа лейкоцитов, нейтрофилов, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ у больных с тяжелым течением заболевания.

#### 3.4. Состояние ЛВСЛ у больных с внебольничной пневмонией

Для решения поставленной задачи мы изучали величину ЛВСЛ в различных возрастных группах и в разные периоды течения ВП. А также сравнили полученные данные с показателями у здоровых людей.

У больных с ВП выявлено достоверное снижение ЛВСЛ в молодом возрасте (20-40 лет) до  $0,16 \pm 0,07$  ммоль/л в сравнении со здоровыми ( $0,28 \pm 0,128$  ммоль/л,  $p=0,02$ ). В возрастной группе от 41 до 60 лет, наоборот, выявлено увеличение ЛВСЛ в сравнение со здоровыми соответствующего возраста, средняя величина в группе больных ВП составила  $0,15 \pm 0,05$

ммоль/л, в группе здоровых –  $0,12 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p=0,03$ ) (табл. 3.19., рис. 3.8.).

Таблица 3.19. Состояние ЛВСЛ в группах здоровых и больных ВП

Возраст	здоровые	Больные ВП	p
20-40 лет	$0,28 \pm 0,128^*$	$0,16 \pm 0,07$	0,02
41-60 лет	$0,12 \pm 0,050^{**}$	$0,15 \pm 0,05$	0,03

\* $p < 0,5$  между здоровыми и больными ВП в возрасте 20-40 лет

\*\* $p < 0,05$  между здоровыми и больными ВП в возрасте 41-60 лет

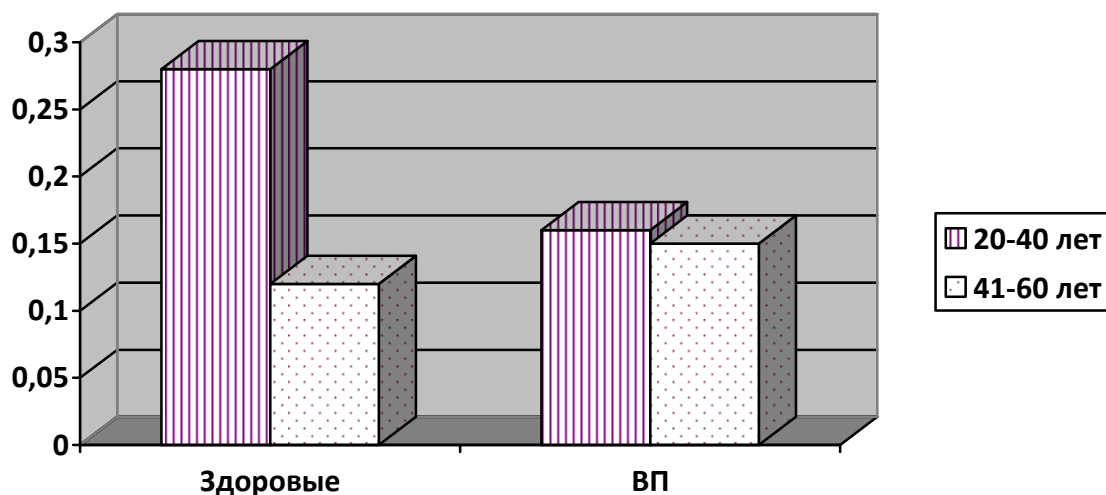


Рис. 3.8. Величина ЛВСЛ у здоровых и больных

Проанализировав величину ЛВСЛ у больных на момент госпитализации, мы получили следующие результаты. В первой группе величина ЛВСЛ составила  $0,17 \pm 0,070$  ммоль/л. Во второй группе величина ЛВСЛ составила  $0,13 \pm 0,060$  ммоль/л. В третьей группе величина ЛВСЛ составила  $0,16 \pm 0,060$  ммоль/л. В четвертой группе величина ЛВСЛ составила  $0,15 \pm 0,050$  ммоль/л. Наименьшее значение ЛВСЛ выявлена у пациентов с тяжелым течением ВП в возрасте 20-40 лет (табл. 3.20.).

Таблица 3.20. Величина ЛВСЛ в зависимости от тяжести заболевания.

Группа	ЛВСЛ на момент поступления	ЛВСЛ в динамике, через 14 суток	p
1 группа	$0,17 \pm 0,070$	$0,17 \pm 0,040$	0,69
2 группа	<b><math>0,13 \pm 0,060</math></b>	$0,17 \pm 0,036$	0,05
3 группа	$0,16 \pm 0,050$	$0,16 \pm 0,060$	0,51
4 группа	$0,15 \pm 0,050$	$0,17 \pm 0,060$	0,17

После проведенного лечения выполнена повторная оценка ЛВСЛ. Прирост величины ЛВСЛ к моменту выздоровления в первой группе выявлен у 12 (57,1%) больных ВП, во второй группе у 7 (87,5%) пациентов, в третьей группе у 8 (57,1%) человек, в четвертой группе у 6 (66,6%) больных (рис. 3.9.). В общей группе больных ВП увеличение ЛВСЛ к моменту выздоровления выявлено у 33 больных ВП, что соответствует 63,5% случаев. У больных с тяжелым течением ВП увеличение ЛВСЛ было достоверным ( $p=0.03$ , Wilcoxon).

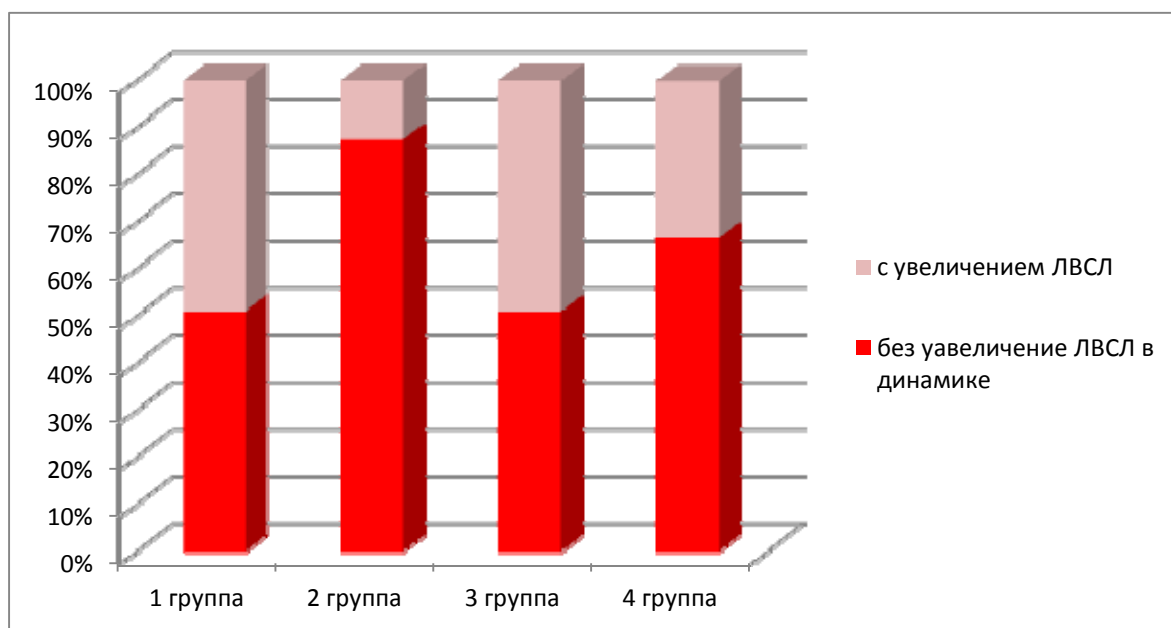


Рис. 3.9. Изменение ЛВСЛ в динамике ВП

Для оценки влияния периода течения ВП на величину ЛВСЛ мы объединили первую и вторую, а также третью и четвертую группы, а также выделили пациентов, обследованных в течение первых 6 суток от начала заболевания, и обследованных позднее 6 суток. Больных с ВП в возрасте 20-40 лет, которые поступили в течение первых 6 суток, было 12 человек. Величина ЛВСЛ у этих больных была  $0,15 \pm 0,070$  ммоль/л. Больных в возрасте 20-40 лет, которые поступили на лечение в сроки свыше 5 суток от начала заболевания, было 11. Среднее значение ЛВСЛ в этой группе составило  $0,16 \pm 0,072$  ммоль/л. Больных с ВП в возрасте 41-60 лет, поступивших в течение первых 5 суток от начала заболевания, оказалось 17

человек. Средняя величина ЛВСЛ в этой группе составила  $0,13 \pm 0,061$  ммоль/л. Поступивших в сроки позднее пяти суток от начала заболевания в возрасте 41-60 лет оказалось 12. Среднее значение ЛВСЛ у этих пациентов было  $0,18 \pm 0,041$  ммоль/л (табл. 3.21.). Полученные результаты указывают на возможность влияния фазы течения заболевания на результаты определения ЛВСЛ. Различия у больных в возрасте 41-60 лет были близки к достоверным.

Таблица 3.21. ЛВСЛ в группах больных ВП в зависимости от сроков госпитализации

Возраст	1-6 дней от начала заболевания	7 дней и более от начала заболевания	p
20-40 лет	$0,15 \pm 0,070 (n=12)^*$	$0,163 \pm 0,072 (n=11)^*$	0,64
41-60 лет	$0,13 \pm 0,061 (n=17)$	$0,18 \pm 0,041 (n=12)^{**}$	0,06

\* разница между здоровыми группы 20-40 лет и больными ВП

\*\*разница между здоровыми 41-60 лет и больными ВП

Проведен анализ изменения величины ЛВСЛ в зависимости от фазы течения заболевания в общей группе больных. Так, в фазу разгара ВП величина ЛВСЛ была  $0,14 \pm 0,072$  ммоль/л. В фазу разрешения средняя величина ЛВСЛ увеличивалась до  $0,16 \pm 0,05$  ммоль/л. И, наконец, у реконвалесцентов она составляла  $0,17 \pm 0,041$  ммоль/л. Различия между больными, обследованными в фазу разгара заболевания и фазу реконвалесценции были достоверными ( $p=0,004$ , табл.3.22., рис. 3.10.).

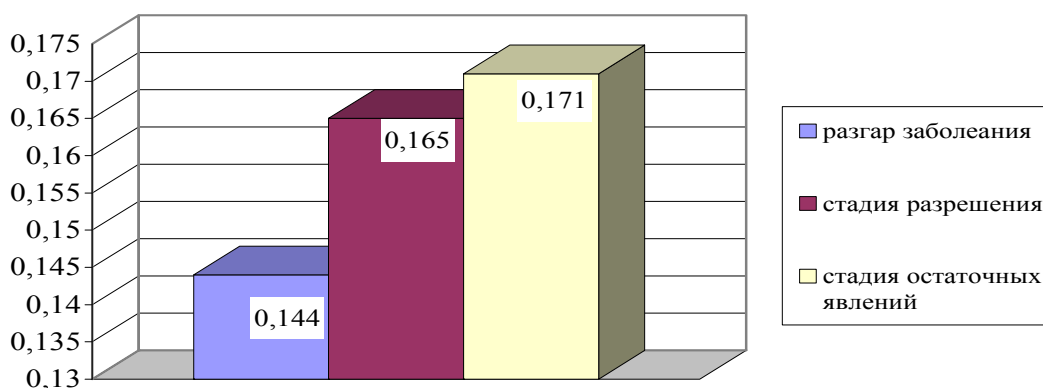


Рис. 3.10 Значение ЛВСЛ в зависимости от фазы заболевания

Таблица 3.22. ЛВСЛ в зависимости от фазы заболевания

Показатель	Разгар заболевания	Разрешение	Реконвалесценция
ЛВСЛ	0,14±0,072*(n=29)	0,16±0,05(n=52)	0,17±0,041*(n=23)

\*различия между фазой разгара заболевания и фазой реконвалесценции (p=0,004).

При проведении корреляционного анализа ЛВСЛ и показателей общего анализа крови на момент госпитализации взаимосвязи не выявлены (табл. 3.23.).

Таблица 3.23 Корреляционный анализ ЛВСЛ с лабораторными показателями

Показатели	Spearman R	p-level
ЛВСЛ & лейкоцитоз	0,13	0,38
ЛВСЛ & нейтрофилы	0,09	0,48
ЛВСЛ & ИСЯ	0,17	0,23
ЛВСЛ & лимфоциты	0,10	0,47
ЛВСЛ & моноциты	0,31	0,13

В результате проведения корреляционного анализа взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α и величиной ЛВСЛ выявлено не было. Установлена слабая взаимосвязь между величиной ЛВСЛ и СРП в общей группе больных ВП  $r=0,32$ ;  $p=0,02$  (табл. 3.24., рис.3.11.)

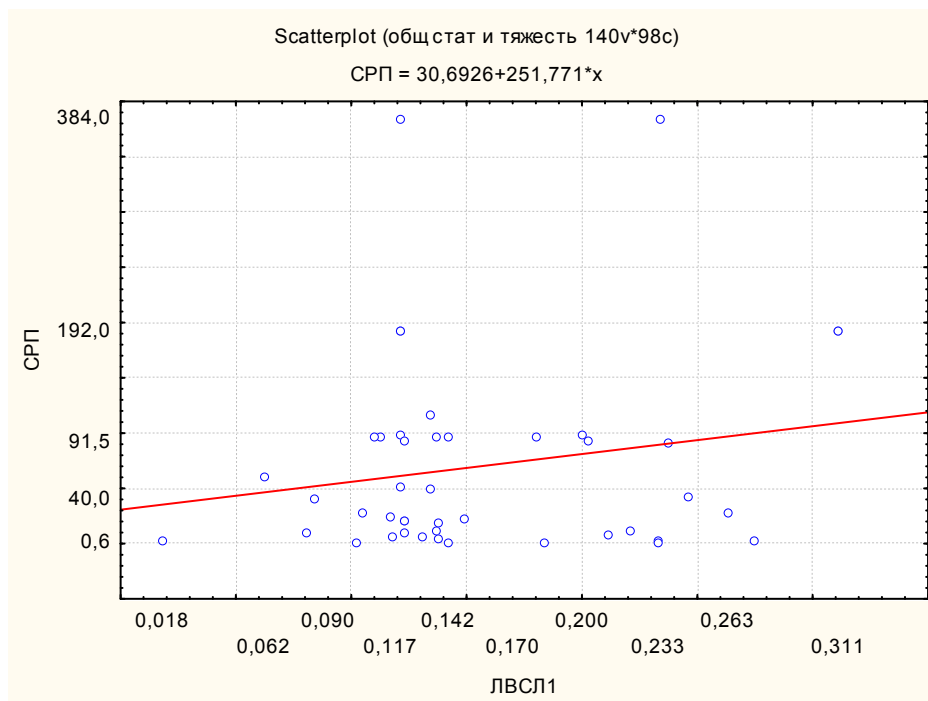


Рис. 3.11. Взаимосвязь между величиной ЛВСЛ и сывороточной концентрацией СРП у больных ВП



Таблица. 3.24. Корреляционный анализ ЛВСЛ и сывороточными концентрациями сывороточных биомаркеров.

Показатели	Spearman R	p-level
ЛВСЛ & ИЛ-6	0,11	0,71
ЛВСЛ & ИЛ-8	0,103	0,73
ЛВСЛ & ФНО- $\alpha$	0,195	0,52
ЛВСЛ & СРП	<b>0,32</b>	<b>0,02</b>

Таким образом, выявлено нарушение ЛВСЛ нейтрофилов у больных ВП, наиболее значительное при тяжелом течении заболевания у больных в возрасте 20-40 лет. В процессе выздоровления происходит постепенное увеличение величины ЛВСЛ, более значительное у больных с тяжелым течением заболевания. Отсутствие снижения ЛВСЛ у больных ВП в старшей возрастной группе, возможно, связано с увеличением числа пациентов, имеющих исходное изменение белоксинтезирующей функции нейтрофилов, сопровождающееся увеличением синтеза проатерогенных белков.

### 3.5. Состояние ЛВСЛ у курящих пациентов с внебольничной пневмонией

Курящие пациенты составили 46% среди всех обследованных больных ВП (24 пациента). Из них было 18 мужчин (72% от числа обследованных мужчин) и 6 женщин (22,2% от числа обследованных женщин).

В первой группе ИКЧ составил  $12,6 \pm 6,92$ , во второй группе  $15,0 \pm 3,74$ , в третьей группе  $19,4 \pm 4,67$ , в четвертой группе  $22,6 \pm 0,3$ . Среди всех курящих пациентов в возрастной группе 20-40 лет ИКЧ составил  $13,3 \pm 6,13$ , среди пациентов в возрасте 41-60 лет  $20,58 \pm 7,7$  с достоверной разницей ( $p=0,01$ ). Анализ стажа табакокурения представлен в табл. 3.25.

Таблица 3.25. Анализ стажа курения среди пациентов с ВП.

Группа	Mediana $\pm$ Std.Dev	p
1 группа	$12,6 \pm 6,92$	$P_{1-3}=0,04,$ $P_{2-4}=0,2$
2 группа	$15,0 \pm 3,74$	
3 группа	$19,4 \pm 4,67$	
4 группа	$22,6 \pm 0,3$	
1+2 группа	$13,3 \pm 6,13$	$P_{(1+2)-(2+4)}=0,01$
3+4 группа	$20,58 \pm 7,7$	

Таким образом, выявлено, что ИКЧ среди лиц старше 41 года значительно выше, чем в группе молодых пациентов. Поэтому можно предположить, что курение может оказать влияние на течение заболевания, особенно среди пациентов старше 41 лет.

Тяжесть течения заболевания в группе курящих пациентов достоверно не отличалась от группы некурящих по сумме баллов, но доля больных с тяжелым течением ВП оказалась выше в подгруппе курящих пациентов. Тяжелое течение заболевания было у 9 (37,5%) и нетяжелое течение у 15 пациентов этой группы. Количество некурящих пациентов среди всех больных ВП было 28 человек (56%), из них 21 – женщин и 7 мужчин, среди которых 8 человек имели тяжелое течение заболевания (28,6%), остальные – нетяжелое. Длительность течения заболевания существенно не различалась в группах курящих и некурящих больных.

Среднее количество пораженных сегментов легочной ткани в группе курящих пациентов составило  $3,9 \pm 1,91$ , а в группе некурящих –  $2,8 \pm 1,37$  ( $p=0,01$ ). Остальные критерии тяжести течения заболевания не имели достоверных различий между группами курящих и некурящих пациентов.

Достоверных различий результатов исследования общего анализа крови и изученных цитокинов сыворотки крови между группами курящих и некурящих больных не установлено (табл. 3.26).

Таблица 3.26. Показатели общего анализа крови в группах курящих и некурящих больных ВП

Показатель	Курящие	Не курящие	p
Л ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	$9,1 \pm 5,3$	$7,81 \pm 4,96$	0,18
Н (в 1 мкл)	$6709,0 \pm 4260,43$	$5496,5 \pm 4035,4$	0,20
ИСЯ	$0,17 \pm 0,24$	$0,07 \pm 0,08$	0,06
Лф (в 1 мкл)	$2119,1 \pm 1703,57$	$1853,22 \pm 1142,90$	0,37
Мн (в 1 мкл)	$433,6 \pm 297,73$	$339,22 \pm 325,005$	0,21
СОЭ (мм/час)	$37,5 \pm 14,80$	$37,8 \pm 16,7$	0,88

ЛВСЛ у курящих пациентов была достоверно выше, чем у некурящих больных. Так, средняя величина ЛВСЛ у курящих больных ВП составила

0,18±0,071 ммоль/л, что оказалось достоверно выше, чем у некурящих – 0,14±0,050 ммоль/л (p=0,03). В подгруппе пациентов в возрасте от 20 до 40 лет уровень ЛВСЛ у курящих больных составил 0,18±0,080 ммоль/л, что также достоверно выше средней величины ЛВСЛ в подгруппе некурящих того же возраста, где средняя величина составляла 0,14±0,050 ммоль/л, (p=0,01). Различий между средними величинами ЛВСЛ у курящих и некурящих пациентов в подгруппе больных в возрасте 41-60 лет не выявлено (табл. 3.27., рис. 3.12.).

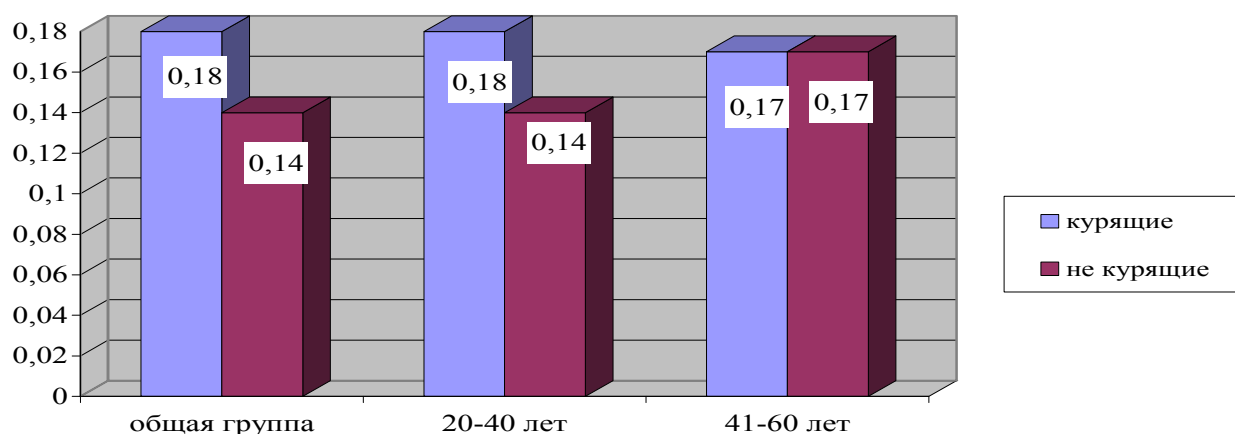


Рис. 3.12. Влияние курения на величину ЛВСЛ

Таблица 3.27. Различия ЛВСЛ у больных на момент госпитализации не зависимо от сроков поступления

Возраст	Курящие	Некурящие	p
20-40 лет	0,18±0,080 (n=14)	0,14±0,050 (n=15)	<b>0,01</b>
41-60 лет	0,17±0,071(n=11)	0,17±0,040(n=12)	0,07
Общая группа	0,18±0,070(n=25)	0,14±0,050 (n=27)	<b>0,03</b>

Среди курящих пациентов в общей группе наблюдения не отмечено изменений ЛВСЛ за период двухнедельного лечения в условиях стационара. Средние величины показателя составили в первые дни заболевания 0,17±0,07

ммоль/л и через 2 недели –  $0,17 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p=0,90$ ). Для сравнения среди некурящих пациентов в общей группе наблюдения выявлено увеличение ЛВСЛ с  $0,14 \pm 0,04$  до  $0,17 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p=0,04$ ).

Среди курящих пациентов в возрасте 20-40 лет так же, как и в общей группе больных, динамики ЛВСЛ не отмечено. Величина ЛВСЛ при поступлении  $0,17 \pm 0,08$  ммоль/л и в динамике  $0,18 \pm 0,81$  ммоль/л. В группе курящих пациентов в возрасте 41-60 лет, при поступлении в стационар величина ЛВСЛ составила  $0,17 \pm 0,071$ , в динамике  $0,15 \pm 0,080$  ммоль/л ( $p=0,90$ ).

Таким образом, установлено увеличение количества пораженных сегментов легочной ткани в группе курящих больных и выраженное увеличение ЛВСЛ по отношению к некурящим пациентам, обследованным в тот же период течения заболевания. Это можно объяснить длительным течением воспалительного поражения слизистой оболочки дыхательных путей, вызванного патогенными частицами сигаретного дыма, сопровождающееся повышением функциональной активности нейтрофилов и их миграцией в стенку бронха.

### **3.6. Особенности клинической картины, признаков нарушения противоинфекционной защиты и липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных с затяжным течением ВП**

Среди обследованных больных с ВП пневмонией было 12 пациентов с затяжным течением заболевания. Среднее количество койко-дней в данной группе составило  $29,5 \pm 3,12$  дней. Средний возраст больных в группе с затяжным течением заболевания составил  $34,2 \pm 0,03$  лет. Среди пациентов данной группы было 6 мужчин и 4 женщины. Начало заболевания в данной группе пациентов было острым, за медицинской помощью они обратились в первые 1-5 суток от начала заболевания. Среди 10 человек трое имели тяжелое течение заболевания. Признаки нарушения противоинфекционной защиты имели 6 человек, среднее количество клинических нарушений

противоинфекционной защиты в этой группе пациентов было  $4,8 \pm 1,03$ . Все имели длительную лихорадку от  $37,5$  до  $39,8^\circ \text{C}$ . Беспокоил длительный кашель со скудным отделением мокроты. У всех больных данной группы объем пораженной легочной ткани составил 1-2 сегмента. При этом инфильтративные тени располагались у троих в верхней доле справа, у одного - в средней доле, еще у двоих - в нижней доле справа, у троих - в верхней доле справа, и у одного пациента в нижней доле слева. Также было отмечено, что, несмотря на небольшой объем поражения легочной ткани, рентгенологическая динамика отсутствовала.

У больных данной группы в ОАК среднее содержание лейкоцитов составило  $6,2 \pm 1,86 \cdot 10^9/\text{л}$ , среднее количество нейтрофилов  $4083,1 \pm 1721,61$  в 1 мкл, лимфоцитов  $1661,1 \pm 702,94$  в 1 мкл, моноцитов  $322,9 \pm 82,5$  в 1 мкл, ИСЯ  $0,09 \pm 0,106$ , СОЭ  $27,9 \pm 16,8$  мм/час.

В группе больных с затяжным течением заболевания величина ЛВСЛ оказалась наиболее низкой ( $0,11 \pm 0,016$  ммоль/л), и значимо ( $p < 0,05$ ) отличалась как от группы здоровых, так и от группы больных ВП в возрасте 20-40 лет ( $p = 0,02$ ). В динамике к 28 дню величина ЛВСЛ увеличилась до  $0,14 \pm 0,017$  ммоль/л ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, для затяжного течения ВП характерно более медленное восстановление ЛВСЛ.

## ГЛАВА IV

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Актуальность проведенной работы обусловлена широкой распространенностью внебольничной пневмонии, медико-социальной значимостью проблемы инфекции нижних дыхательных путей для здравоохранения России. ВП является распространенной патологией, поражающей различные возрастные группы населения, с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости (3,9%). Длительная временная нетрудоспособность, большая стоимость лечения и высокая смертность от ВП (1-3% в молодом возрасте и 15-30% у лиц старше 60 лет с сопутствующей патологией) определяют постоянный интерес врачей и ученых, стимулируют выполнение научных исследований в данной области [22].

Современная стратегия лечения больного пневмонией опирается на активную антибактериальную терапию. Несмотря на применение большого арсенала антибиотиков, смертность от пневмонии остается достаточно высокой. Нельзя недооценивать нарушение механизмов противомикробной защиты. В том числе недостаточно изученными остаются вопросы состояния факторов врожденного иммунитета и их роль в развитии заболевания.

Впервые в 1985 г появились сообщения об открытии новых классов противомикробных пептидов, синтезируемых нейтрофилами человека – дефензинов. Ранее, в 1956 г., были опубликованы результаты исследования дефензинов у шелкопряда [217]. Механизм антимикробного действия противомикробных пептидов заключается в лизисе мембран микробных клеток [15, 16].

С 2001 года публикуются сообщения о способности некоторых белков и пептидов, синтезируемых нейтрофилами, формировать белково-липидные комплексы путем взаимодействия с молекулой холестерина. К таким пептидам относятся и дефензины. Кроме этого, роль белково-липидных

комплексов изучается также в патогенезе многих других заболеваний внутренних органов: ишемической болезни сердца, церебро-васкулярной болезни, болезни Альцгеймера, хронической обструктивной болезни легких и др. [10, 18, 67, 68, 79, 132]. Механизм антимикробного действия белково-липидных комплексов, помимо прямого бактерицидного действия дефензинов, может заключаться в создании муфты вокруг микробных клеток, обеспечивающей изоляцию микроорганизмов от тканей внутренней среды организма.

Процессы синтеза белков и пептидов лейкоцитами человека контролируются и регулируются рядом биологически активных веществ, включая провоспалительные цитокины. Стимулирующим действием на образование белково-липидных комплексов обладают ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, опосредованное действие установлено для ИЛ-2, предполагается роль других провоспалительных цитокинов [17, 170].

Приведенные факты указывают на актуальность изучения нарушений белоксинтезирующей функции и липидвысвобождающей способности нейтрофилов при заболеваниях респираторной системы и позволяют сформулировать цель исследования: изучить состояние ЛВСЛ у больных ВП и ее взаимосвязь с клиническими критериями оценки тяжести течения, нарушения противоинфекционной защиты и показателями системной воспалительной реакции.

В исследование включено 87 человек в возрасте от 20 до 60 лет. Из них: 52 – больных ВП, включая 29 в возрасте от 20 до 40 лет и 23 в возрасте от 41 до 60 лет, а также 25 практически здоровых лиц: 13 в возрасте 21-40 лет и 13 – 41-62 лет. В отдельную группу также были включены 12 человек с затяжным течением ВП. Среди обследованных больных ВП 17 имели тяжелое течение и 35 – нетяжелое течение заболевания (67,3%).

Для достижения поставленной цели были применены следующие методы. Тяжесть течения ВП оценивалась в баллах на основании критериев, рекомендованных Российским респираторным обществом. Тяжелое течение

ВП определялось при наличии, по крайней мере, одного из предложенных критериев: снижение SpO<sub>2</sub> менее 90%, увеличение частоты дыхания более 30 в минуту, снижение АД менее 90/60 мм рт.ст., наличие двух- или многодолевого поражения легких, нарушение сознания, внелегочные очаги инфекции, анурия, а также лейкопения менее 4000 в 1 мкл, гипоксемия менее 60 мм рт.ст., снижение концентрации гемоглобина менее 100 г/л, снижение гематокрита менее 30%, увеличение концентрации креатинина в крови более 176,7 мкмоль/л, мочевины более 7 ммоль/л [22].

Нарушение противомикробной защиты диагностировали на основании анкеты, разработанной и внедренной В.Ю. Мишлановым и соавт в 2002 г. [70]. Принцип, использованный при составлении анкеты, заключался в выявлении системных проявлений НПЗ, что позволило исключить влияние нарушений местных факторов противомикробной защиты.

Нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов оценивали по величине ЛВСЛ, т.е. определению суммарного количества синтезируемых белков и пептидов, связывающих холестерин по методу А.В. Туева и В.Ю. Мишланова (2000 г.). Дополнительно в сыворотке крови определяли концентрации СРП, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 иммуноферментным анализом с использованием тест-наборов фирмы Вектор-Бест (г. Новосибирск). Диапазоны нормальных значений изучаемых параметров сыворотки крови оценивались в соответствии с инструкциями к тест-наборам и опубликованными ранее данными фирмы-производителя: СРП – менее 5 мкг/мл, ИЛ-6 менее 2 пг/мл, ИЛ-8 менее 2 пг/мл, ФНО- $\alpha$  в норме не определяется.

Учитывая известные данные о различиях некоторых лабораторных параметров иммунной системы от возраста и тяжести течения ВП, использован следующий дизайн исследования.

В исследование были включены 52 пациента с ВП, которые были поделены на 4 основные группы в зависимости от тяжести течения заболевания и возраста. Также в исследование вошла отдельная группа 10



пациентов с затяжным течением ВП, у которых не исключался ИТЛ. Таким образом, в исследование были включены 62 больных с ВП. В группу сравнения вошли 25 человек, среди которых 14 были в возрасте от 20 до 40 лет и 11 человек от 41 до 60 лет. Все больные ВП в первые сутки от начала госпитализации были обследованы согласно МЭС, а также в рамках нашего исследования у них определялась величина ЛВСЛ и сывороточные концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП.

В ходе выполнения научного исследования были получены следующие важнейшие результаты. Среди критериев, указывающих на тяжелое течение заболевания, чаще других выявлялись: снижение SpO<sub>2</sub> менее 90% – 17 (32,7%), двухсторонний характер поражения – 30,8% случаев, повышение температуры тела более 39°C – 14 (27%), увеличение частоты дыхания более 30 в минуту – 5,8%, а также ряд лабораторных признаков: увеличение количества лейкоцитов в крови более 10000 в 1 мкл, увеличение ИСЯ более 0,1. Необходимо отметить, что между шкалами оценки тяжести течения ВП, рекомендованными в последние годы, наблюдается небольшое различие в необходимости учета тех или иных клинических симптомов. Например, в шкале CURB-65 учитывается уровень сознания, азот мочевины, частота дыхания, артериальное давление и возраст старше 65 лет. По шкале SMART-COP во внимание не берется возраст пациентов, и концентрация мочевины в сыворотке крови, но при этом расширяется количество признаков, указывающих на тяжелое течение ВП. Включены такие признаки как содержание альбумина в плазме, частота сердечных сокращений, pH крови и оксигенация [22].

Методом анкетирования признаки НПЗ были выявлены в 48% случаев заболевания ВП. Среднее количество баллов (из 20 возможных) среди всех больных ВП составило 4,4 $\pm$ 1,5. При этом критерием НПЗ считали наличие 5 признаков. При анализе научной литературы публикаций с результатами применения указанной нами анкеты с целью диагностики НПЗ у больных внебольничной пневмонией не найдено. Увеличение частоты выявления

признаков НПЗ отмечено среди больных, имеющих тяжелое течение заболевания, больных в возрасте 41-60 лет (по сравнению с группой больных 20-40 лет) и среди курильщиков. Полученные данные не являются неожиданными, поскольку развитие пневмонии само по себе указывает на проникновение микробного возбудителя в органы дыхания. К сожалению, в доступной научной литературе аналогичных исследований не найдено.

Установлена зависимость между наличием клинических признаков НПЗ и распространенностью поражения легких. В группе больных с НПЗ преобладали случаи полисегментарного и двухстороннего поражения легких. Оценка рентгенологической картины в баллах позволила установить корреляционную взаимосвязь между клиническими признаками НПЗ и распространенностью инфильтративного и/или деструктивного поражения легких. Коэффициент корреляции  $r$  составил 0,50 ( $p=0,0003$ ).

Вместе с тем, обращает внимание, что полисистемное проявление НПЗ, выявляемое методом анкетирования, не распространяется на все случаи заболевания ВП. Полученные результаты указывают на значение нарушений местных факторов противоинфекционной защиты у больных пневмонией, предположительно обусловленные нарушением синтеза дефензинов и других антимикробных пептидов эпителиальными клетками дыхательных путей, возможно, альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и другими клетками [152, 156, 186, 193].

Для оценки белоксинтезирующей функции нейтрофилов нами применен метод исследования величины ЛВСЛ, в котором, определяется общая сумма белков и пептидов, связанных с холестерином. Предполагается, что у здоровых пациентов основную роль в образовании белково-липидных комплексов играют дефензины [95].

Нами установлена средняя величина ЛВСЛ в группе здоровых лиц в возрасте 20-40 лет –  $0,28 \pm 0,129$  ммоль/л. Результаты изучения новой функции нейтрофилов – ЛВСЛ, позволили установить следующие факты. В период разгара заболевания средняя величина ЛВСЛ составила  $0,14 \pm 0,070$

ммоль/л что достоверно ниже средней величины в группе здоровых лиц ( $p=0,03$ ). В период выздоровления происходит постепенное увеличение ЛВСЛ. В фазу остаточных явлений величина ЛВСЛ была  $0,17\pm 0,041$  ммоль/л, что достоверно выше, чем в период разгара заболевания ( $p=0,04$ ).

На основании полученных результатов было высказано предположение о том, что значительное снижение величины ЛВСЛ у больных ВП в возрасте 20-40 лет ассоциировано с риском развития тяжелого течения пневмонии. Это предположение основано на установленных фактах, указывающих, что больные с тяжелым течением заболевания в возрастной подгруппе 20-40 лет отличались более значительным снижением ЛВСЛ в период разгара заболевания по отношению к больным с нетяжелым течением болезни. Более выраженное снижение ЛВСЛ выявлено у пациентов, имеющих парапневмонический плеврит. В период разгара заболевания это снижение, по отношению к больным ВП, не имеющих плеврального выпота, носило достоверный характер ( $p=0,01$ ), средняя величина ЛВСЛ составляла  $0,12\pm 0,035$  ммоль/л.

Максимальное снижение ЛВСЛ имело место у больных с затяжным течением ВП. Ранее выраженное снижение ЛВСЛ установлено у больных инфильтративным туберкулезом легких. Снижение ЛВСЛ менее 0,12 ммоль/л при наличии характерных инфильтративных изменений при рентгенологическом исследовании органов дыхания рекомендовано использовать в качестве дополнительного критерия диагностики инфильтративно-очаговой формы туберкулеза легких. Предположительным механизмом участия ЛВСЛ в подавлении микобактериальной инфекции является нарушение способности белково-липидных комплексов изолировать микобактерии туберкулеза от внутренней среды организма, нарушение их питания, создание неблагоприятных метаболических условий для жизнедеятельности в тканях [Патент РФ № 2444015, 27.02.2012].

Известно, что синтез дефензинов вносит максимальный вклад в величину ЛВСЛ у здоровых лиц. У больных пожилого возраста, имеющих

стабильное течение ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни или атеросклероза сосудов нижних конечностей установлено снижение синтеза дефензинов [95]. В нашем исследовании практически здоровые пациенты в возрасте 41-60 лет имели достоверное снижение ЛВСЛ по отношению к лицам молодого возраста, что косвенно подтверждает предположение о снижении синтеза дефензинов.

Ранее было установлено, что у лиц старше 40 лет возможно патологическое увеличение ЛВСЛ. Такое нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов было продемонстрировано в группах больных ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью, атеросклерозом нижних конечностей, хронической обструктивной болезнью легких и курящих пациентов [31, 81, 10, 132,]. Патологическое увеличение ЛВСЛ было ассоциировано с увеличением синтеза СРП, липопротеида(а), мозгового натрийуретического пептида и других белков и пептидов, но не дефензинов. В нашем исследовании 46,1% больных включенных в исследование курили, причем ИКЧ в группе больных старше 40 лет составил  $20,6 \pm 7,70$ , что достоверно превышало значение показателя в группе пациентов 20-40 лет ( $p=0,01$ ). Возможно, именно поэтому у больных ВП в возрасте 41-60 лет не выявлено снижения ЛВСЛ. Аналогичное увеличение ЛВСЛ у больных ХОБЛ было выявлено в диссертационном исследовании Дубровиной В.В. [31], а также у курящих пациентов, перенесших ишемический мозговой инсульт [10].

Результаты исследования позволили подтвердить отрицательное влияние курения на состояние противомикробной защиты органов дыхания, а также определить ряд новых негативных факторов, объясняющих механизм воздействия компонентов сигаретного дыма. Установлено, что курящие больные ВП отличаются высокой частотой развития признаков НПЗ.

Результаты исследования показали, что для больных ВП характерно увеличение концентрации СРП и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Аналогичные результаты были получены в других многочисленных

исследованиях [46, 50, 51, 134]. В тоже время, сравнительный анализ больных различающихся по тяжести течения заболевания, выявил относительный дефицит сывороточных концентраций ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  при тяжелом течении заболевания. Это обстоятельство кажется правдоподобным с учетом того, что ФНО- $\alpha$  является активным стимулятором ЛВСЛ [17, 18].

В ряде научных работ подробно изучена роль ФНО- $\alpha$  при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, сепсисе. Показано стимулирующее действие ФНО- $\alpha$  на активность нейтрофилов в очаге воспаления [4, 11, 17, 18, 106].

Механизм активирующего влияния ФНО- $\alpha$  на нейтрофилы (*in vitro*) может быть связан с взаимодействием с мембранными рецепторами и внутриклеточными посредниками с участием нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B. В литературе приводятся данные о том, что действие ФНО- $\alpha$  на клетки осуществляется воздействием на специфические рецепторы. Речь идет о двух типах рецепторов к ФНО- $\alpha$ . Рецепторы I типа экспрессируются почти всеми видами клеток и реализуют преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты ФНО- $\alpha$ . Рецепторы II типа экспрессируются преимущественно клетками крови, в том числе нейтрофилами, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвуют в пролиферативных процессах. Один из механизмов синтеза ФНО- $\alpha$  связан с действием ядерного фактора NF- $\kappa$ B – белка, который находится в цитоплазме нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Под влиянием различных стимулов, в т. ч. ФНО- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B мигрирует из цитоплазмы в ядро, где связывается со специфическим участком ДНК и активирует транскрипцию «воспалительных» генов. Таким образом, NF- $\kappa$ B является фактором, стимулирующим и контролирующим синтез провоспалительных цитокинов [11].

Искусственное ингибирование ФНО- $\alpha$  повышает риск возникновения инфекционных осложнений. В работах, посвященных использованию ингибиторов ФНО- $\alpha$ , таких как ремикейд, отмечен риск возникновения инфекционных осложнений. По разным источникам они возникали от 2% до

36% случаев. В основном это острые респираторные инфекции и активация очагов туберкулеза. [39, 74,125]

В своей работе Бурцева Т.В. экспериментально показала, что ФНО- $\alpha$  у больных с ИБС стимулирует выработку белково-липидных комплексов нейтрофилами.[ 17, 18]

В ранее выполненных экспериментальных исследованиях было показано, что белково-липидные комплексы, высвобождаемые лейкоцитами больных ишемическим инсультом *in vitro*, включают такие белки, как apo(a) (выделяют его в составе ЛП (a) и СРП, которые принимают участие в атерогенезе. [10]. Таким образом, можно предположить, что в состав белково-липидных комплексов могут входить и другие протеины (в зависимости от иммунопатогенеза заболевания) и оказывать влияние на течение заболевания.

Можно предположить что относительный дефицит ФНО- $\alpha$  у больных с тяжелым течением ВП приводит к снижению белоксинтезирующей функции нейтрофилов. Результатом является недостаточное количество синтезируемых дефензинов, что было продемонстрировано в исследовании Kim Y.S. et al. [153].

В работах посвященных исследованию роли ИЛ-8 на течение ВП были получены спорные результаты. Так в работе Азнабаевой Л.Ф. снижение сывороточных концентраций ИЛ-8 были у больных с более тяжелым и затяжным течением ВП, что явилось ранним признаком неблагоприятного прогноза [2]. Другими авторами показано, что тяжелое течение ВП с вовлечением большого объема паренхимы легких сопровождается повышением сывороточной концентрации ИЛ-8 в сравнении с легким течением заболевания [77, 83]. Установленная в исследовании зависимость сывороточной концентрации ИЛ-8 от клинических признаков НПЗ заставляет предполагать, что выявленные нарушения могут способствовать развитию бактериального воспаления паренхимы легких.

Оценку концентраций СРП и ИЛ-6 в сыворотке крови предложено использовать в качестве дополнительных критериев тяжести течения ВП. Между этими растворимыми факторами существует патогенетическая взаимосвязь. ИЛ-6, действует как провоспалительный фактор и запускает синтез СРП гепатоцитами печени. Этим он усиливает воспаление. Но в тоже время ИЛ-6 способен угнетать синтез ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, тем самым уменьшать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [131]. Установленное в нашем исследовании увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, особенно выраженное у больных с тяжелым течением заболевания, может быть фактором отрицательного влияния на продукцию ФНО- $\alpha$  и ЛВСЛ. Отметим, что увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови считается маркером системной воспалительной реакции [176].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что снижение ЛВСЛ в период разгара ВП является фактором риска тяжелого течения заболевания и, вероятно, обусловлено снижением участия ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в механизмах межклеточной кооперации наряду с другими известными факторами, таким как курение, влияние микробного возбудителя, пожилой возраст и т.д. У больных ВП с частотой до 48% случаев выявляются клинические признаки снижения противоинфекционной защиты. Чаще всего эти признаки наблюдаются среди больных с тяжелым течением ВП, а также среди курящих пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. У больных внебольничной пневмонией наблюдаются клинические симптомы нарушения противоинфекционной защиты. Распространенность симптомов НПЗ у больных внебольничной пневмонией составляет 48% и чаще выявляется у курильщиков (64%) и больных с тяжелым течением заболевания (65%).
2. У больных в возрасте 20-40 лет установлено снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в период разгара заболевания с тенденцией к нормализации в фазу разрешения болезни. У больных старше 40 лет снижения ЛВСЛ не установлено.
3. Снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ВП в возрасте 20-40 лет зависит от тяжести и характера течения заболевания. Наиболее выраженное ее снижение наблюдается при тяжелом и затяжном течении болезни.
4. Течение внебольничной пневмонии сопровождается системной воспалительной реакцией с увеличением общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, СРП в период разгара, окончание которой может сопровождаться моноцитопенией. Иммунный дисбаланс при ВП проявляется увеличением СРП, провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови. Однако при тяжелом течении заболевания наблюдается менее выраженное увеличение ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , чем при нетяжелом.
5. Доля курящих пациентов среди больных внебольничной пневмонией мужского пола составляет 72%. У курящих пациентов чаще, чем в группе некурящих наблюдается увеличение количества пораженных сегментов легочной ткани, более частое выявление клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты и более высокие цифры липидвысвобождающей способности лейкоцитов, чем у некурящих.



6. У больных с затяжным течением внебольничной пневмонии установлено выраженное снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов с последующим нарушением восстановления этого показателя в динамике.
7. Установлено высокое клиническое значение таких критериев тяжелого течения внебольничной пневмонии как, снижение сатурации кислорода менее 94%, выраженность одышки превышающей 2 балла по шкале Borg, поражение 3-х и более сегментов легочной ткани, а также являются множественные клинические признаки нарушений противoinфекционной защиты, выраженное снижение липидвысвобождающей способности нейтрофилов, увеличение концентрации С-реактивного протеина и недостаточное увеличение ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

## Практические рекомендации

1. У больных внебольничной пневмонией рекомендуется определение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в начале и через 10 дней заболевания. Отсутствие увеличения признака в динамике указывает на вероятность затяжного течения. Снижение ЛВСЛ менее 0,12 ммоль/л является признаком тяжелого течения заболевания.
2. Наряду с известными лабораторными тестами, отражающими тяжесть течения внебольничной пневмонии (С-реактивный протеин более 58 мкг/мл, количество лейкоцитов более  $10 \cdot 10^9$ /л, количество лейкоцитов, индекс сдвига ядра более 0,1 и др.) рекомендуется определять концентрацию ФНО -  $\alpha$  в сыворотке крови в начале заболевания. Недостаточное увеличение ФНО -  $\alpha$  менее 10 пг/мл служит прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания (Se-76,5%, чувствительность 88,5%).
3. Рекомендуется использовать метод анкетирования для диагностики недостаточности противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией и как фактора риска поражения органов дыхания.
4. Отсутствие возвращения ЛВСЛ к нормальным цифрам свидетельствует о необходимости реконвалесценто-терапии ВП в дополнительных мероприятиях реабилитации.

## Список литературы

1. *Абатуров, А.Е.* Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс / *А.Е. Абатуров* // *Здоровье ребенка.* – 2012. – № 2.
2. *Азнабаева, Л.Ф.* Иммунологические особенности больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / *Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева, Л.С. Козырева* // *Цитокины и воспаление.* – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 52–56.
3. *Азнабаева, Л.Ф.* Иммунологические особенности у больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / *Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева, Л.С. Козырева* // *Материалы конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины».* – М., 2010. – С. 71–73.
4. *Алекперов, Э.З.* Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / *Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов* // *Кардиология.* – 2010. – № 6. – С. 88–91.
5. *Алмазова, Е.В.* Аудит ведения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в стационарах Рязани / *Е.В. Алмазова* // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2011. – № 1. – С. 68–71.
6. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / *С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль [и др.]* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 66–78.
7. Анализ противомикробных пептидов у детей с тяжело протекающими и рецидивирующими острыми паратонзиллитами / *Р.И. Ланда,*

- М.Р. Богомилский, Л.В. Ганковская, О.А. Ганковская // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 1. – С. 74–76.*
8. Антибиотикорезистентность возбудителей фатальных внебольничных пневмоний у взрослых / *Н.В. Иванчик, С.Н. Козлов, С.А. Рачина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 368–380.*
  9. Антимикробные свойства синтетических пептидов активного центра GM-CSF / *А.В. Зурочка, Ю.Г. Суковей, В.А. Зурочка [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 32–34.*
  10. *Байдина, Т.В. Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического инсульта и возможности их терапевтической коррекции статинами: дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Байдина. – Пермь, 2006. – 267 с.*
  11. *Белюсова, Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника / Е.А. Белюсова // Ревматология, иммунология, гастроэнтерология. – 2006. – № 6. – С. 10–18.*
  12. *Блюменталь, И.Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология / И.Я. Блюменталь // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, вып. 1. – С. 52–53.*
  13. *Бобылева, З.Д. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области / З.Д. Бобылева, И.В. Лещенко, А.Н. Винокурова // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 45–46.*
  14. *Богданов, М.В. Влияние «антибиотического» анамнеза на этиологию внебольничных пневмоний / М.В. Богданов, Т.В. Черненькая // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 8. – С. 20–22.*

15. Будихина, А.С. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 31–40.
16. Будихина, А.С. Кателицидины – антимикробные пептиды: свойства и функции, роль в иммунопатологии / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 5–12.
17. Бурцева, Т.В. Влияние ФНО- $\alpha$  на величину липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца / Т.В. Бурцева // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 61–65.
18. Бурцева, Т.В. Сывороточные биомаркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Бурцева. – Пермь, 2011.
19. Вахитов, Х.М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможности их коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Х.М. Вахитов. – М., 2009. – С. 10.
20. Вахрамеева, Т.Н. Дефензины как маркеры системной активации нейтрофилов при клещевых нейроинфекциях / Т.Н. Вахрамеева, Т.Ю. Бедарева // Медицина в Кузбассе. – 2008. – № 3. – С. 15–19.
21. Влияние факторов воспаления на течение внебольничной пневмонии / В.В. Агаджанян, И.М. Устьянцева, М.А. Скопинцев, О.В. Петухова // Цитокины и воспаление. – 2006. – № 3.
22. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, И.Е. Тюрин, С.А. Рачина. – М., 2010.

23. *Гариб, Ф.Ю.* Взаимодействие патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина / *Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу* // *Инфекции и иммунитет.* – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 581–596.
24. *Горбунов, А.В.* Выявление больных туберкулезом в общесоматических стационарах / *А.В. Горбунов* // *Туберкулез в России год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров.* – М., 2007. – С. 150–151.
25. *Дворецкий, Л.И.* Диагностика туберкулеза органов дыхания в многопрофильном стационаре / *Л.И. Дворецкий, А.А. Налиткина, С.Е. Борисов* // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2009. – № 3. – С. 9–15.
26. *Дворецкий, Л.И.* Пневмонии / *Л.И. Дворецкий* // *Русский медицинский журнал.* – 1996. – Т. 4, № 11. – С. 684–694.
27. *Демихова, О.В.* Повышение эффективности выявления и диагностики туберкулеза / *О.В. Демихова, М.А. Якимова, Л.П. Михеева* // *Туберкулез в России год 2007: Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров.* – М., 2007. – С. 153–154.
28. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС / *Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова [и др.]* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2010. – № 12 (4). – С. 329–341.
29. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких Диаскинтестом / *Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева [и др.]* // *Пульмонология.* – 2010. – № 3. – С. 89–90.
30. Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы / *Р.В. Петров, Р.М. Хамитов, Б.В. Пинегин, А.Д. Черноусов* // *Иммунология.* – 1995. – № 2. – С. 4–5.
31. *Дубровина, В.В.* Некоторые механизмы атерогенеза, клинико-иммунологические показатели и их динамика в процессе лечения у

- больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / *В.В. Дубровина*. – Пермь, 2006. – С. 21.
32. *Душкин, М.И.* Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / *М.И. Душкин, Е.Н. Кудинова, Я.Ш. Шварц* // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 10–25.
33. *Железнекова, Г.Ф.* Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / *Г.Ф. Железнекова* // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 14–20.
34. *Зайцев, А.А.* Повышение качества антибактериальной терапии внебольничной пневмонии: в фокусе клинических рекомендаций / *А.А. Зайцев, А.И. Синопальников* // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 1 (36). – С. 8–11.
35. *Земсков, А.М.* Клиническая иммунология / *А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 319.
36. *Иванов, Е.М.* Прогнозная оценка течения неспецифических воспалительных заболеваний легких / *Е.М. Иванов, Е.П. Калинина, Н.В. Козьявина* // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 131–139.
37. Иммунодефицитные состояния: диагностика и лечения в клинике внутренних болезней / *И.П. Корюкина, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов [и др.]*. – Пермь, 2008. – С. 46–48.
38. Инфильтративный туберкулез легких под «маской» пневмонии / *Т.Н. Соловьева, Л.Г. Соболева, В.Ю. Журавлев, А.Д. Комлев* // Пульмонология: 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. – Казань, 2007.
39. Инфликсимаб в терапии воспалительных заболеваний / *О.В. Князева, Л.Б. Лазебник, И.Н. Ручкина [и др.]* // Клиническая фармакология. – 2009. – № 5. – С. 64–68.
40. *Калинина, Е.П.* Взаимосвязь нарушений иммунного ответа и сроков разрешения внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста /

- Е.П. Калинина, Е.А. Романченко, О.А. Мисюра // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2004. – № 6–7 (19–20). – С. 10–13.*
41. *Калинина, Е.П. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е.П. Калинина, Е.Г. Исаченко, Г.И. Цыпкина // Клиническая медицина. – 2003. – № 7. – С. 25–27.*
42. *Каплин, В.Н. Нетрадиционная иммунология инфекций / В.Н. Каплин. – Пермь: Изд-во Перм. гос. мед. акад., 1996. – 163 с.*
43. *Карапетян, Т.А. Особенности бактериальной этиологии внебольничной пневмонии в Карелии / Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова // Вестник СПбГУ. – 2010. – Вып. 1. – С. 14–20.*
44. *Катанаев, В.Л. Внутриклеточная передача сигнала при хемотаксисе нейтрофилов / В.Л. Катанаев // Биохимия. – 2001. – Вып. 4. – С. 437–456.*
45. *Качество медицинской помощи при выявлении туберкулеза учреждениями общей лечебной сети / В.Ю. Мишин, П.О. Ромадоновский, М.А. Финогеева [и др.] // Туберкулез в России год 2007: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 158.*
46. *Клинические и лабораторные критерии степени тяжести внебольничной пневмонии / О.З. Кузовкина, Г.А. Мавзютова, Р.М. Фазлыева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 6. – С. 46–49.*
47. *Колосов, В.П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов) / В.П. Колосов, Е.Ю. Кочегарова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск, 2012. – С. 20–29.*
48. *Корреляционные взаимоотношения металлопротеинов и показателей иммунограммы / И.А. Кудряшова, О.С. Полунина, Х.М. Галимзянов, М.К. Яценко // Материалы Объединенного иммунологического форума – 2008. Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 178–179.*



49. *Костюшко, А.В.* Состояние локального иммунитета при внутрибольничной пневмонии / *А.В. Костюшко* // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 125–127.
50. *Кочегарова, Е.Ю.* Значение прокальцетонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии / *Е.Ю. Кочегарова, В.П. Колосов* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – Вып. 40. – С. 48–51.
51. *Кочегарова, Е.Ю.* Прогнозирование течения внебольничной пневмонии / *Е.Ю. Кочегарова, В.П. Колосов* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37. – С. 42–46.
52. *Кудряшева, И.А.* Иммунорегуляторные механизмы в патогенезе внебольничной пневмонии у пациентов старших возрастных групп / *И.А. Кудряшева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина* // Сборник трудов 18-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Уральский медицинский журнал. – 2008. – Приложение к журналу «Пульмонология». – С. 118.
53. *Кудряшева, И.А.* Клинико-диагностическое значение исследования белков острой фазы воспаления при внебольничной пневмонии у пожилых пациентов / *И.А. Кудряшева, О.С. Полунина* // Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии. – 2008. – № 3/1 (28). – С. 221–222.
54. *Кудряшева, И.А.* Концентрация трансферрина в сыворотке крови в зависимости от течения внебольничной пневмонии / *И.А. Кудряшева, Т.Н. Шелепова, О.С. Полунина* // Сборник трудов 18-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Уральский медицинский журнал. – 2008. – Приложение к журналу «Пульмонология». – С. 118.
55. *Кудряшева, И.А.* Роль сывороточного трансферрина в патогенезе пневмонии у пожилых пациентов / *И.А. Кудряшева, О.С. Полунина* // Сборник трудов 18-го Национального конгресса по болезням органов

- дыхания. Уральский медицинский журнал. – 2008. – Приложение к журналу «Пульмонология». – С. 117.
56. *Кудряшева, И.А.* Сравнительное изучение продукции провоспалительных цитокинов при внебольничной пневмонии в разные сроки заболевания в зависимости от возраста пациентов / *И.А. Кудряшева, О.С.Полунина* // *Фундаментальные исследования.* – 2007. – № 12. – С. 113.
57. *Куценко, М.А.* Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: роль и место респираторных фторхинолонов / *М.А. Куценко, А.Г. Чучалин* // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – № 5. – С. 242.
58. *Куценко, М.А.* Современная тактика диагностики и лечения внебольничной пневмонии / *М.А. Куценко, И.А. Баранова* // *Медицинский совет.* – 2009. – № 3. – С. 25–32.
59. Лактоферрин в оценке течения внебольничной пневмонии у пожилых пациентов / *И.А. Кудряшева, О.С. Полунина, Х.М. Галимзянов [и др.]* // *Материалы Объединенного иммунологического форума – 2008.* *Российский иммунологический журнал.* – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 253.
60. *Лещенко, И.В.* Внебольничная пневмония: факторы риска неблагоприятного исхода и результаты внедрения территориального стандарта в Свердловской области / *И.В. Лещенко, Н.М. Трифанова* // *Доктор.ру.* – 2010. – № 6. – С. 57–63.
61. *Лычев, В.Г.* Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи, и внебольничная пневмония: сравнительная характеристика, оптимизация лечения / *В.Г. Лычев, Е.Б. Клестер* // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 7. – С. 111–115.
62. *Мавчур, В.И.* Дефензины – пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / *В.И. Мавчур, А.Э. Левых* // *Болезни и антибиотики.* – 2012. – № 2(7). – С. 27–39.

63. *Маркелова, Е.В.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / *Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников* // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–27.
64. *Маянский, А.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге / *А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский.* – Изд-е 2-е, перераб. и доп. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1989. – 344 с.
65. Место эндогенных антимикробных пептидов в воспалительном процессе у детей / *Ю.Н. Болотов, С.В. Минаев, А.Н. Обедин [и др.]* // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 3. – С. 81–82.
66. Методические и практические аспекты оценки прямых медицинских затрат на больных пневмонией в отдельно взятом регионе / *Е.А. Оськина, А.В. Жестков, И.И. Сиротко, О.В. Сивакова* // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – № 3. – С. 16–24.
67. Методы выявления и распространенность процесса у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких в первичном звене здравоохранения / *Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова [и др.]* // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 93–95.
68. *Мишланов, В.Ю.* Инфекция и иммунитет в развитии атеросклероза / *В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.Г. Желобов* // Вестник Уральской академической науки. – 2004. – С. 55–56.
69. *Мишланов, В.Ю.* Метод липидвысвобождающей способности лейкоцитов в диагностике механизмов атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца и атеротромботическим вариантом мозгового инсульта / *В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, А.А. Шутов* // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 9–12.
70. *Молчанова, О.В.* Внебольничная пневмония в Хабаровском крае. Эпидемиологические аспекты / *О.В. Молчанова* // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16. – С. 77–81.

71. *Мухина, М.А* Вильпрофен Солютаб: современный подход к лечению внебольничной пневмонии / *М.А. Мухина, Ю.Б. Белоусов* // Трудный пациент. – 2010. – № 9.
72. *Мякишева, Т.В.* Особенности клинической картины туберкулеза легких у молодых мужчин и женщин / *Т.В. Мякишева, В.Ю. Мишин* // Сборник трудов XIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2009. – С. 278.
73. *Нагоев, Б.С.* Функционально-метаболическая активность лейкоцитов при острых пневмониях бактериальной и вирусной этиологии / *Б.С. Нагоев* // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – С. 32–35.
74. *Насонов, Е.Л.* Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен / *Е.Л. Насонов, Р.С. Козлов, С.Б. Якушин* // Клиническая микробиология. Антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 314–324.
75. *Новиков, Ю.К.* Значимость антибактериальной терапии в общем аспекте лечения внебольничных пневмоний / *Ю.К. Новиков* // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 2. – С. 65–67.
76. *Новиков, Ю.К.* Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии / *Ю.К. Новиков* // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 13, № 7. – С. 537.
77. *Ноников, В.Е.* Азитромицин при лечении внебольничной пневмонии / *В.Е. Ноников, Е.В. Пономарев* // Consilium medicum. – 2011. – Приложение: Болезни органов дыхания. – С. 31–33.
78. *Ноников, В.Е.* Ошибки диагностики и антибактериальной терапии внебольничных пневмоний / *В.Е. Ноников* // Consilium Medicum. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
79. *Ноников, В.Е.* Пневмонии: выбор антибактериальной терапии / *В.Е. Ноников* // Consilium medicum. – 2010. – Приложение: Болезни органов дыхания. – С. 7–11.

80. *Ноников, В.Е.* Эмпирическая химеотерапия пневмоний / *В.Е. Ноников* // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2001. – № 1. – С. 8–12.
81. *Обухова, О.В.* Клинико-патогенетическая значимость липидвысвобождающей способности лейкоцитов в комплексной оценке течения атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / *О.В. Обухова*. – Пермь, 2008. – 20 с.
82. *Осипов, Ю.А.* Уровень провоспалительных цитокинов крови при внебольничной пневмонии / *Ю.А. Осипов, А.В. Жестков, М.Ю. Осипов* // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 30–33.
83. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях / *Г.А. Мавзютова, Р.М. Фазлыева, Е.Б. Тюрина [и др.]* // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 605–612.
84. Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом / *В.А. Валеева, А.В. Ефремов, И.В. Бераксова, Е.И. Стрельцова* // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 55–59.
85. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / *Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин* // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 33–41.
86. *Оськина, Е.А.* Особенности клинического течения внебольничной и нозокомиальной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / *Е.А. Оськина, А.В. Жестков* // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 8.
87. Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения / *П. Тоннесен, Л. Каррози, К.О. Фагерстрем [и др.]* // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 9–36.
88. Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества / *С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль [и др.]* // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 5–11.

89. Оценка противoinфекционной защиты у больных хроническими заболеваниями легких и реабилитация на курорте «Усть-Качка» / *В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, И.П. Корюкина [и др.]*. – Пермь, 2002. – 20 с.
90. Оценка факторов воспаления у больных с внебольничной пневмонией / *О.В. Петухова, М.А. Скопинцев, И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 19.
91. *Панева, М.А.* Клинико-иммунологическая характеристика внебольничной пневмонии у больных пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / *М.А. Панева*. – Омск, 2009. – С. 24.
92. *Панева, М.А.* Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии у больных пожилого возраста / *М.А. Панева, В.И. Совалкин, Т.Ф. Соколова* // Омский научный вестник. – 2006. – № 3 (37). – С. 82–84.
93. *Панева, М.А.* Содержание IL-8 в крови и лаважной жидкости у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией / *М.А. Панева, Т.Ф. Соколова* // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23, № 3, вып. 1. – С. 105–106.
94. Прогностические факторы летальности и повторных госпитализаций у больных хронической обструктивной болезнью легких / *Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин* // Материалы конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины». – М., 2010. – С. 17.
95. Протеинсинтезирующая функция нейтрофилов и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных атеросклерозом / *В.Ю. Мишланов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин [и др.]* // Клиническая медицина. – 2013. – № 12. – С. 17–20.
96. *Рачина, С.А.* Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии / *С.А. Рачина, Р.С. Козлов* // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 5–14.

97. *Ржаникова, Н.И.* Внебольничная пневмония у пожилых: диагностика на амбулаторном этапе / *Н.И. Ржаникова, А.Н. Ржаникова* // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 3. – С. 25–27.
98. Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких / *С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, А.Г. Чучалин* // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 49–55.
99. Роль цитотоксических веществ нейтрофилов и белка Клара в развитии респираторного дистресс-синдрома при вирусной пневмонии / *Е.В. Пруткина, Н. Цыбиков, Н.В. Нисакова [и др.]* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 56–60.
100. *Руднов, В.А.* Сравнительный анализ информативной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ / *В.А. Руднов, А.А. Фесенко, А.В. Дрозд* // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2007. – № 9. – С. 330–336.
101. *Сабитова, О.Н.* Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии / *О.Н. Сабитова, В.И. Совалкин* // Омский научный вестник. – 2009. – № 1(84). – С. 42–45.
102. *Сивакова, О.Д.* Расчет не прямых медицинских затрат на пневмонию в Самарской области / *О.Д. Сивакова* // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 4. – С. 38–40.
103. *Синопальников, А.И.* Внебольничная пневмония у пожилых / *А.И. Синопальников* // Пульмонология и иммунология. – 2011. – № 1. – С. 14–20.
104. *Синопальников, А.И.* Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония / *А.И. Синопальников, А.А. Зайцев* // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 5. – С. 361–367.

105. Скопинцев, М.А. Влияние факторов воспаления на течение внебольничной пневмонии / М.А. Скопинцев, О.В. Петухова // Медицина в Кузбассе. – 2004. – № 5. – С. 95–96.
106. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / А.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.
107. Состояние иммунной системы отдельных категорий населения / И.В. Петрова, Г.М. Лещенко, О.В. Полосана [и др.] // Гигиена и санитария. – 1998. – № 4. – С. 66–67.
108. Сравнительная клиническая эффективность различных вариантов антибиотикотерапии внебольничной пневмонии / О.В. Молчанова, А.Б. Островский, Н.В. Сухотина [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2009. – № 15. – С. 29–33.
109. Степанян, И.Э. Диагностика туберкулеза органов дыхания в клинике внутренних болезней / И.Э. Степанян // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – № 1. – С. 2–5.
110. Стецюк, О.У. О селекции устойчивости к макролидам / О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 255–260.
111. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – 2002. – С. 336–337.
112. Туев А.В., Мишланов В.Ю. // Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского федеральных округов Российской Федерации. – Пермь, 2003. – С. 258–265.
113. Туев, А.В. Способ диагностики прогрессирующей стенокардии у больных ишемической болезнью сердца: Патент РФ № 2194995 от



20.12.2002 / *А.В. Туев, В.Ю. Мишланов*. Приоритет установлен 23.04.2000.

114. *Туев, А.В.* Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / *А.В. Туев, В.Ю. Мишланов*. – Пермь, 2008. – С. 227.
115. Уровень интерлейкина 1 и фактора некроза опухолей при различных вариантах бронхита у детей / *Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза, Е.А. Самороднова, З.Я. Сулейманова* // Материалы V Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». – Казань, 2008. – С. 29.
116. Фармакоэкономический анализ режимов антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в стационаре / *А.А. Зайцев [и др.]* // Практическая фармакоэкономика. Бронхопульмонология: научный сборник. – М.: Фарм Медиа, 2012. – С. 49–58.
117. *Хамитов, Р.Ф.* Ведение пациента с внебольничной пневмонией в амбулаторно-поликлинической практике и стационаре: мнения практикующих врачей / *Р.И. Хамитов* // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, вып. 4. – С. 55–59.
118. *Хамитов, Р.Ф.* Антимикробная химиотерапия пневмонии в амбулаторных условиях: медицинские и социально-экономические аспекты / *Р.М. Хамитов, З.Н. Якупова* // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 38–40.
119. *Ходош, Э.М.* Внебольничная пневмония: возможности и проблемы этиологической диагностики / *Э.М. Ходош, П.И. Потейко, О.А. Ефремова* // Научные ведомости. – 2012. – № 22 (141), вып. 20. – С. 5–11.
120. *Цивкина, Е.А.* Антимикробные пептиды – факторы противоинфекционной защиты при атопическом дерматите и пиодермии / *Е.А. Цивкина, Е.С. Феденко, Б.В. Пенегин* // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 3–8.

121. Цитокиновый профиль и липидный обмен при бронхолегочных заболеваниях у детей / *Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза, Л.Ф. Вахитова, Е.В. Агафонова* // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 30–32.
122. *Чабанов, О.Н.* Клинические особенности инфильтративного туберкулеза легких у подростков / *О.Н. Чабанов* // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. – М., 2009. – С. 274.
123. *Черняев, А.Л.* Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных в стационаре (по данным историй болезни) / *А.Л. Черняев, Е.П. Лукашенко, С.Ю. Чикина* // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 44–50.
124. *Чикина, С.Ю.* Принципы оценки одышки в практической пульмонологии / *С.Ю. Чикина* // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 2. – С. 25–30.
125. *Чичасова, Н.В.* Инфликсимаб (Ремикейд): возможности в лечении ревматоидного артрита / *Н.В. Чичасова* // Современная ревматология. – 2011. – № 1. – С. 87–75.
126. *Чучалин, А.Г.* Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии / *А.Г. Чучалин* // Терапевтический архив. – 2001. – № 8. – С. 28–33.
127. *Шилова, М.В.* Туберкулез в России в 2005 г. / *М.В. Шилова*. – Воронеж, 2006. – С. 134.
128. *Шутко, И.С.* Проявление цитокинового дисбаланса при внебольничных пневмониях / *И.С. Шутко, Ф.Т. Малыхин, В.Н. Остролуцкая* // Вестник молодого ученого. – 2012. – № 2. – С. 28–31.
129. Этиологическая структура внебольничной пневмонии / *Н.Ф. Бруснигина, В.Н. Мазена, Л.П. Самохина [и др.]* // Медицинский альманах. – 2009. – № 2(7). – С. 118–120.
130. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых / *Н.В. Иванчи, С.Н. Козлов, С.А. Рачина [и др.]* // Пульмонология. –

2008. – № 6. – С. 53–58.

131. Ярилин, А.А. Иммунология: учеб. для вузов / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 190–206.
132. Ярославцева, Н.Б. Артериальная гипертензия, структурно-функциональное ремоделирование сердца, липидвысвобождающая способность лейкоцитов и оценка эффективности гипотензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Б. Ярославцева. – Пермь, 2009.
133. Accumulation of triglyceride-rich lipoprotein in subjects with abdominal obesity / J.M. Bard, M.A. Charles, I. Juhan-Vague [et al.] // *Atheroscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 407–414.
134. Almirall, J. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia / J. Almirall, I. Bolibar // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 1335–1342.
135. Altered serum levels of human neutrophil peptides (HNP) and human beta-defensin 2 (hBD2) in Wegener's granulomatosis / S. Vordenbäumen, D. Timm, E. Bleck [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2011. – Vol. 31(9). – P. 1251–1254.
136. Andrographolide exerted its antimicrobial effects by upregulation of human  $\beta$ -defensin-2 induced through p38 MAPK and NF- $\kappa$ B pathway in human lung epithelial cells / Z.J. Shao, X.W. Zheng, T. Feng [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90 (5). – P. 647–653.
137. Bacteroides fragilis enterotoxin induces human beta-defensin-2 expression in intestinal epithelial cells via a mitogen-activated protein kinase/I kappaB kinase/NF-kappaB-dependent pathway / Y.M. Yoon, J.Y. Lee, D. Yoo [et al.] // *Infect. Immun.* – 2010. – Vol. 78(5). – P. 2024–2033.
138. Ballou S.P., Kushner I. // *Adv. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 37. – P. 313.

139. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia / *R. Mene'ndez, R. Marti'nez, S. Reyes [et al.]* // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 587–591.
140. *Brown, J.S.* Biomarkers and community-acquired pneumonia / *J.S. Brown* // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, № 7. – P. 556–558.
141. *Brown, J.S.* Community-acquired pneumonia / *S.J. Brown* // *Clin. Med.* – 2012. – Vol. 12(6). – P. 538–543.
142. *Chalmers, J.D.* C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia / *J.D. Chalmers, A. Singanayagam, A.T. Hill* // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121. – C. 219–225.
143. Changes in salivary antimicrobial peptides, immunoglobulin A and cortisol after prolonged strenuous exercise / *T. Usui, T. Yoshikawa, K. Orita [et al.]* // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2011. – Vol. 111(9). – P. 2005–2014.
144. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells / *R. Mahanonda, N. Sa-Ard-Iam, M. Eksomtramate [et al.]* // *J. Periodontal. Res.* – 2009. – Vol. 44(4). – P. 557–564.
145. Cigarette smoke modulates PGE(2) and host defense against *Moraxella catarrhalis* infection in human airway epithelial cells / *W. Zhang, S. Case, R.P. Bowler [et al.]* // *Respirology*. – 2011. – Vol. 16 (3). – P. 508–516.
146. *Costello M.J. [et al.]* // *Clin. Exp. Immunol.* – 1984. – Vol. 55. – P. 465.
147. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection / *A. Bircan, M. Gokirmak, O. Kilic, O. Ozturk [et al.]* // *Med. Princ. Pract.* – 2008. – Vol. 17. – P. 202–208.
148. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia / *D. Justo, S. Lachmi, N. Saar N [et al.]* // *Eur. Infect. Med.* – 2009. – Vol. 20. – P. 518–552.

149. CRP gene variation and risk community-acquired pneumonia / *R.J. Mukamal, J.K. Pai, E.S. O'Meara [et al.]* // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 160–164.
150. Decreased activity of lipoprotein lipase (LPL) secreted by human monocyte/macrophage isolated from diabetic patients with cardiovascular complications / *A. Dobrian, C. Sinescu, V. Lazar [et al.]* // *Europ. Heart J. Abstract Supplement xix the Congress of European Society of Cardiology, Annual General Meeting of the Association of European Pediatric Cardiologist 24–28 August 1997*. – Stockholm, 1997. – Vol. 18. – P. 487.
151. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils / *T. Ganz, M.E. Selsted, D. Szklarek [et al.]* // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol. 76. – P. 1427–1435.
152. Dendritic cells in viral bronchiolitis / *P. Maggina, I. Christodoulou, V. Papaevangelou [et al.]* // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 5(3). – P. 271–282.
153. Effect of proinflammatory cytokines on the expression and regulation of human beta-defensin 2 in human dental pulp cells / *Y.S. Kim, K.S. Min, S.I. Lee [et al.]* // *J. Endod.* – 2010. – Vol. 36(1). – P. 64–69.
154. Enhanced expression of human  $\beta$ -defensin 2 in peripheral lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease / *Z. Liao, J. Dong, X. Hu [et al.]* // *Peptides*. – 2012. – Vol. 38(2). – P. 350–356.
155. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health reassociated pneumonia: a UK cohort study / *J.D. Chalmers, J.K. Taylor, A. Singanayagam [et al.]* // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 107–113.
156. Expression of human alpha-defensin 5 (HD5) mRNA in nasal and bronchial epithelial cells / *M. Frye, J. Bargon, N. Dauletbaev [et al.]* // *J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 53 (10). – P. 770–773.

157. *File, T.M. Jr.* Burden of community-acquired pneumonia in North American adults / *T.M.Jr. File, T.J. Marrie* // *Postgrad. Med.* – 2010. – Vol. 122. – P. 130–141.
158. *Fung H.B., Monteagudo Chu M.O.* // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 8. – P. 47.
159. *Fusobacterium nucleatum*-associated beta-defensin inducer (FAD-I): identification, isolation, and functional evaluation / *S. Gupta, S.K. Ghosh, M.E. Scott [et al.]* // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285(47). – P. 36523–36531.
160. *Gewurz, H. [et al.]* // *Curr. Opin. Immunol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 54.
161. *Gregory, S.M.* Implications of the innate immune response to adenovirus and adenoviral vectors / *S.M. Gregory, Sh.N. Nazir, J.P. Metcalf* // *Future Virol.* – 2011. – Vol. 6(3). – P. 357–374.
162. Guidelines for management of adult with community-acquired pneumonia. Official statement of ATS // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1730–1754.
163. HBD-2 gene expression in nasal mucosa / *J.E. Meyer, J. Harder, T. Görögh [et al.]* // *Laryngorhinootologie.* – 2000. – № 79(7). – P. 400–403.
164. High-glucose environment reduces human  $\beta$ -defensin-2 expression in human keratinocytes: implications for poor diabetic wound healing / *C.C. Lan, C.S. Wu, S.M. Huang [et al.]* // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – 166(6). – P. 1221–1229.
165. Human beta-defensin-2 controls cell cycle in malignant epithelial cells: in vitro study / *E. Zhuravel, T. Shestakova, O. Efanova [et al.]* // *Exp. Oncol.* – 2011. – Vol. 33(3). – P. 114–120.
166. Human defensins / *J.J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller [et al.]* // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2005. – Vol. 83(8). – P. 587–595.
167. Human neutrophil defensins and their effect on epithelial cells / *U.K. Gursoy, E. Kononen, N. Luukkonen, V.–J.Uitto* // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84(1). – P. 126–133.

168. Human  $\beta$ -defensin 2 and protease activated receptor-2 expression in patients with chronic periodontitis / *A.L. Pereira, M. Holzhausen, G.C. Franco [et al.]* // *Arch. Oral. Biol.* – 2012. – Vol. 57 (12). – P. 1609–1614.
169. Human  $\beta$ -defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates / *E. Guaní-Guerra, M.C. Negrete-García, R. Montes-Vizuet [et al.]* // *Arch. Med. Res.* – 2011. – Vol. 42(3). – P. 189–194.
170. IL-22 and TNF- $\alpha$  represent a key cytokine combination for epidermal integrity during infection with *Candida albicans* / *S. Eyerich, J. Wagener, V. Wenzel [et al.]* // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41(7). – P. 1894–1901.
171. *In vitro* bactericidal activity of human beta-defensin 2 against nosocomial strains / *J.G. Routsias, P. Karagounis, G. Parvulesku [et al.]* // *Peptides.* – 2010. – Vol. 31 (9). – P. 1654–1660.
172. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumonia infection: a prospective multicentre study / *J. Almirall, I. Morato, F. Riera [et al.]* // *European respiratory journal.* – 1993. – Vol. 6. – P. 14–18.
173. Inducible expression of human  $\beta$ -defensin 2 by *Chlamydia pneumoniae* in brain capillary endothelial cells / *Z. Tiszlavicz, V. Endrész, B. Németh [et al.]* // *Innate Immun.* – 2011. – Vol. 17(5). – P. 463–469.
174. Induction of human  $\beta$ -defensin-2 in pulmonary epithelial cells by *Legionella pneumophila*: involvement of TLR2 and TLR5, p38 MAPK, JNK, NF- $\kappa$ B, and AP-1 / *S. Scharf, S. Hippenstiel, A. Flieger A. [et al.]* // *J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 298 (5). – P. 687–695.
175. Insect immunity. Purification and properties of three inducible bactericidal proteins from hemolymph of immunized pupae of *Hyalophora cecropia* / *D. Hultmark, H. Steiner, T. Rasmuson, H.G. Boman* // *Eur. J. Biochem.* – 1980. – Vol. 106. – P. 7–16.
176. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ.

- BMC / *K. Zobel, P. Martus, M.W. Pletz [et al.] // Pulm. Med. – 2012. – Vol. 12. – P. 6.*
177. *Kalita, A.* Role of human neutrophil peptide.1 as a possible adjunct to antituberculosis. / *A. Kalita, I. Verma, G.K. Khuller // J. Infect Dis. – 2004. – Vol. 190. – P. 1476–1480.*
178. *Kim, S.K.* Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level / *S.K. Kim, S. Park, E.S. Lee // J. Korean. Med. Sci. – 2010. – Vol. 25(10). – P. 1506–1512.*
179. *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide impedes the expression of  $\beta$ -defensins by airway epithelial cells / *D. Moranta, V. Regueiro, C. March [et al.] // Infect. Immun. – 2010. – Vol. 78 (3). – P. 1135–1146.*
180. *Kolb Bachofen V. // Immunobiology. – 1991. – Vol. 183. – P. 133.*
181. *Macfarlane, J. [et al.] // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 109.*
182. *Mandell, L.A. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, suppl. 2. – P. 27.*
183. *Mandell, L.A.* Severe community-acquired pneumonia (CAP) and the infectious diseases society of America/American thoracic society CAP guidelines prediction rule: validated or not / *L.A. Mandell // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 386–388.*
184. *McDermott, A.M.* Defensins and other antimicrobial peptides at the ocular surface / *A.M. McDermott // Ocul. Surf. – 2004. – Vol. 2(4). – P. 229–247.*
185. *Monso, E.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush / *E. Monso, J. Ruiz, A. Rosell // J. Respir. Crit. Care. Med. – 1995. – № 152 (part 1). – P. 1316–1320.*
186. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation / *H.N. Qiu, C.K. Wong, I.M.T. Chu [et al.] // Clinical & Experim Immunol. – 2013. – Vol. 172, is. 1. – P. 81–94.*
187. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic



- dermatitis / *K. Vähävihi, M. Ala-Houhala, M. Peric [et al.]* // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163 (2). – P. 321–328.
188. National vital statistics report. – 2009. – Vol. 57, № 14 [Электронный ресурс]. – URL: [www.cdc.gov/nchs/data/nvcr/nvcr57/nvcr57\\_14pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvcr/nvcr57/nvcr57_14pdf) (дата обращения: 15.10.2014).
189. NP-1, a rabbit  $\alpha$ -Defensin, prevents the entry and intercellular spread of herpes simplex virus type 2 / *S. Sinha, N. Cheshenko, R.I. Lehrer [et al.]* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2003. – Vol. 47 (2). – P. 494–500.
190. *Pepys M.B., Hirschfield G.M.* // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1805.
191. Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2 / *M. Tohidnezhad, D. Varoga, C.J. Wruck [et al.]* // *Platelets.* – 2012. – Vol. 23(3). – P. 217–223.
192. Pro-atrialnatriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ / *S. Kruger, S. Ewig, J. Kunde [et al.]* // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 208–214.
193. Production of  $\beta$ -defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands / *M. Mathews, H.P. Jia, J.M. Guthmiller [et al.]* // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67(6). – P. 2740–2745.
194. *Pseudomonas aeruginosa* induces interleukin-8 (IL-8) gene expression in human conjunctiva through the recruitment of both RelA and CCAAT/Enhancer-binding Protein  $\beta$  to the IL-8 promoter / *I. Venza [et al.]* // *Journal Biology Chemistry.* – 2009. – Vol. 284, № 7. – P. 4191–4199.
195. Pulmonary innate immunity in children with protracted bacterial bronchitis / *A.B. Chang, S.T. Yerkovich, P.G. Gibson [et al.]* // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161 (4). – P. 621–625.
196. *Resp. Med. ERS: Handbook* / ed. P. Palange, A. Simonds; Eur. Res. Scoc. – Hermes, 2010. – P. 26–30.

197. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia / *V. Kojicic, G. Li, A.C. Hanson [et al.]* // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 46.
198. Role of defensins in corneal epithelial barrier function against *Pseudomonas aeruginosa* traversal / *D.K. Augustin, S.R. Heimer, C. Tam [et al.]* // *Infect Immun.* – 2011. – Vol. 79(2). – P. 595–605.
199. Role of SIRT1 in heat stress- and lipopolysaccharide-induced immune and defense gene expression in human dental pulp cells / *S.I. Lee, K.S. Min, W.J. Bae [et al.]* // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37(11). – P. 1525–1530.
200. *Schroeder J.-M.* Human beta-defensing-2 / *J.-M. Schroeder, J. Harder* // *J. of Biochem. & Cell Biol.* – 1999. – Vol. 31, is. 6. – P. 645–651.
201. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide / *P.J. Pussinen, T. Vilkuna, G. Alfthan [et al.]* // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2174–2182.
202. Severity of *Staphylococcus aureus* infection of the skin is associated with inducibility of human beta-defensin 3 but not human beta-defensin 2 / *P. Zanger, J. Holzer, R. Schleucher [et al.]* // *Infect Immun.* – 2010. – Vol. 78 (7). – P. 3112–3117.
203. *Shen, Z.* Expression of hBD-2 induced by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, *Haemophilus influenzae* type b vaccine and split influenza virus vaccine / *Z. Shen, H. Lei* // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 6(4). – P. 733–738.
204. SMART-COP: tool for predicting the need for intensive respiratory or vasespressa support in community-acquired pneumonia / *P.G.P. Charles, R. Wolfe, V. Whitley [et al.]* // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – № 47. – P. 375–384.
205. *Streptococcus pneumoniae* induces human  $\beta$ -defensin-2 and -3 in human lung epithelium / *S. Scharf, J. Zahlten, K. Szymanski [et al.]* // *Exp. Lung. Res.* – 2012. – Vol. 38 (2). – P. 100–110.
206. Structure determination of human and murine  $\beta$ -defensins reveals structural conservation in the absence of significant sequence similarity / *F. Bauer,*

- K. Schweimer, E. Klüver [et al.] // Protein Sci. – 2001. – Vol. 10 (12). – P. 2470–2479.*
207. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-1 $\beta$ -stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030) / *K. Hostanska, J. Melzer, A. Amon, R. Saller // J. Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 134(2). – P. 228–33.*
208. The antimicrobial peptide pheromone Plantaricin A increases antioxidant defenses of human keratinocytes and modulates the expression of filaggrin, involucrin,  $\beta$ -defensin 2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes / *B. Marzani, D. Pinto, F. Minervini [et al.] // Exp. Dermatol. – 2012. – Vol. 21(9). – P. 665–671.*
209. The chromosomal protein HMG2 mediates the LPS-induced expression of  $\beta$ -defensins in mice / *L.X. Deng, G.X. Wu, Y. Cao [et al.] // Inflammation. – 2012. – Vol. 35(2). – P. 456–473.*
210. The HCAP gap: differences between self-reported practice patterns and published guidelines for health care-associated pneumonia / *G.B. Seymann, L. Di Francesco, B. Sharpe [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49, № 12. – P. 1868–1874*
211. The structure of human beta-defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization / *D.M. Hoover, K.R. Rajashankar, R. Blumenthal [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275(42). – P. 32911–32918.*
212. *Tillett W.S., Francis T. // J. Exp. Med. – 1930. – Vol. 52. – P. 561.*
213. Time to first antibiotic dose for patients hospitalised with community-acquired pneumonia / *D. Yahav, L. Leibovici, E. Goldberg [et al.] // J. Antimicrob. Agents. – 2013. – Vol. 41(5). – P. 410–413.*
214. TLR4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure / *E. Pace, A. Giarratano, M. Ferraro [et al.] // Hum. Immunol. – 2011. – Vol. 72 (1). – P. 54–62.*

215. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia / *J. Phua, K.S. See, Y.H. Chan [et al.]* // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, № 7. – P. 598–603.
216. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population / *M. Capuzzo, V. Valpondi, A. Sgarbi [et al.]* // *Intensive Care Med*. – 2000 . – Vol. 26 (12). – P. 1779–1785.
217. *Zeya, H.I.* Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: separation and identification / *H.I. Zeya, J.K. Spitznagel* // *Science*. – 1963. – 142. – P. 1085–1087.