

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГБОУ ВПО ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

**На правах рукописи**

**Никитин  
Юрий Евгеньевич**

**Клинико-лабораторные особенности, прогнозирование течения и исходов  
внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией**

**14.01.04 – Внутренние болезни**

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

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент А. Е. Шкляев**

**Ижевск – 2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	9
1.1 Краткие аспекты этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии.....	9
1.2 Клинические проявления и течение внебольничной пневмонии.....	13
1.3 Анемический синдром при пневмониях.....	17
1.4 Роль медиаторов воспаления в оценке течения и прогнозе внебольничных пневмоний.....	26
1.5 Биологическая роль и клиническое значение гепцидина.....	31
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	37
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	37
2.2 Методы лабораторно-инструментального исследования.....	44
2.3 Методы статистической обработки результатов исследований.....	47
Глава 3. Динамика клинических проявлений внебольничной пневмонии с анемическим синдромом в процессе лечения.....	50
Глава 4. Динамика показателей периферической крови и «острофазовых» белков у больных внебольничной пневмонией с анемическим синдромом в процессе лечения.....	60
Глава 5. Факторы риска формирования анемического синдрома у больных внебольничной пневмонией.....	70
Глава 6. Клиническое значение пептидного гормона гепцидина и анемии воспаления при внебольничной пневмонии.....	73
6.1 Роль цитокинов воспаления и их взаимодействие с гепцидином при внебольничной пневмонии в процессе лечения.....	74
6.2 Роль гепцидина и его взаимодействие с показателями обмена железа при внебольничной пневмонии в процессе лечения.....	80
6.3 Влияние анемии воспаления и гепцидина на характер течения и исходы внебольничной пневмонии.....	86
Глава 7. Прогнозирование развития анемии воспаления, клинического течения и исходов внебольничных пневмоний.....	95
7.1 Клинические примеры.....	99
Заключение.....	106
Выводы.....	124
Практические рекомендации.....	126
Список литературы.....	127

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SaO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом  
АГ – артериальная гипертензия  
АОП – антиокислительный потенциал  
АР – ауторозетки  
АХЗ – анемия хронических заболеваний  
ВП – внебольничная пневмония  
ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания  
ГР – глутатион редуктаза  
ЖБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ - интерлейкин  
ИНФ-γ – интерферон гамма  
КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом  
КТ – компьютерная томография  
ЛИИ – лейкоцитарные индекс интоксикации  
ЛПС – липополисахарид  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови  
ОР – относительный риск  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СЖ – железо в сыворотке крови  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
ССС – сердечно-сосудистая система  
СФ – ферритин в сыворотке крови  
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭПО – эритропоэтин  
ЭФ – этиологическая фракция

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее высокой распространенности, тяжести течения, возрастающей устойчивости микрофлоры к антибактериальной терапии, большого количества осложнений и высокой летальности. В последнее время выросла частота тяжелого и осложненного течения пневмоний, усилилась тенденция к распространению очага воспаления и деструкции с захватом значительных участков легочной ткани, не теряет своей актуальности и затяжная пневмония. [98, 106, 107, 201, 210].

ВП встречается у 2-15 человек на 1000 населения, госпитализации подлежат 20–50% больных, из которых около 2% требуют лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [106, 210].

Воспалительный процесс в легких чаще возникает у пациентов с наличием фоновых заболеваний или факторов риска, к которым, главным образом, относят хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, ожирение, алкоголизм, пожилой возраст [14, 27, 69, 100]. Внебольничные пневмонии характеризуются активной системной воспалительной реакцией. Изменения в крови при этом определяются как гематологический стресс-синдром, одним из основных компонентов которого является анемия воспаления [74, 138, 158, 210]. Анемия встречалась у 47,5% больных ВП, госпитализированных в лечебные учреждения г. Москвы [103]. Однако, среди множества публикаций, касающихся легочного воспаления, практически нет данных об особенностях клинической картины, о характере течения и исходах внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией.

Течение, распространение и исход легочного воспаления во многом определяются функциональным состоянием медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и др. [45, 188]. К медиаторам воспаления с прямым бактерицидным действием относится и пептидный гормон гепцидин, выделенный в 2000 году А. Krause и соавт. в плазме крови [163], а в 2001 году С. Н. Park и соавт. в моче больных [189]. Наряду с ан-

тибактериальной защитой, гепцидин выполняет также роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа. Гиперпродукция гепцидина в печени во время инфекции и воспаления, инициируемая провоспалительными цитокинами, блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию его в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем – к анемии воспаления или анемии хронических заболеваний [74, 88, 162]

В последние годы появились публикации о клинической роли медиатора воспаления и ключевого регулятора обмена железа гепцидина в развитии анемии у беременных [64], при ревматоидном артрите и ряде других воспалительных заболеваний [18, 162]. Вместе с тем, содержание гепцидина, его взаимодействие с другими медиаторами воспаления, роль в манифестации и купировании анемии у больных легочным воспалением, а также влияние развившейся анемии при внебольничной пневмонии на течение и разрешение воспалительного процесса в настоящее время остаются практически неизученными. Все сказанное диктует необходимость изучения закономерностей клинического течения и исходов внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией.

**Цель исследования** – комплексная оценка и прогнозирование клинического течения и исходов внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией, для оптимизации тактики ведения больных.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические проявления и течение внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией, в процессе лечения.
2. Дать характеристику показателей периферической крови и «острофазовых» белков при внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией, в процессе лечения.
3. Установить основные факторы риска формирования анемического синдрома у больных внебольничной пневмонией.
4. Исследовать содержание медиатора воспаления гепцидина, взаимодействие с цитокинами (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , эритропоэтин), показателями обмена железа

(СЖ, ОЖСС, КНТ, СФ) в крови у больных внебольничной пневмонией для раскрытия его роли в патогенезе и устранении анемии воспаления.

5. Оценить влияние анемии воспаления и гепцидина на характер течения и благоприятные исходы внебольничной пневмонии.
6. Определить предиктивное значение показателей периферической крови, цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , эритропоэтин), «острофазовых» белков (гепцидин, ферритин) для прогнозирования развития анемии воспаления, клинического течения и исходов внебольничной пневмонии.

**Научная новизна.** Дана комплексная оценка клинических и лабораторных особенностей внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией, характеризующейся тяжелым, затяжным течением. Впервые при внебольничной пневмонии определен характер взаимодействия гормона гепцидина с провоспалительными (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительным (ИЛ-10) цитокинами, индикатором гипоксии эритропоэтином, показателями обмена железа, параметрами периферической крови и установлена его роль в формировании и купировании анемии воспаления. Определено отрицательное влияние анемии воспаления на клиническое течение и исходы (выздоровление) внебольничной пневмонии. Впервые выявлены факторы риска возникновения анемии воспаления, предложена концепция ее развития, установлены предикторы развития анемии, затяжного течения и благоприятного исхода (выздоровление) внебольничной пневмонии. Дано научное теоретическое обоснование к целесообразности применения стимуляторов эритропоэза для обеспечения процессов восстановления гемоглобина и оптимизации исходов внебольничной пневмонии.

**Практическая значимость.** Внебольничная пневмония, ассоциированная с анемией, характеризуется тяжелым, затяжным течением легочного воспаления и меньшим количеством благоприятных исходов (выздоровлений). Клинические и лабораторные особенности внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией, установленные факторы риска и предикторы развития анемии воспаления, предикторы затяжного течения и благоприятного прогноза позволяют своевременно определить характер течения и исходы пневмонии, а также дифференциро-

ванно подходить к лечению заболевания. Исследование содержания эритропоэтина в крови, как чувствительного индикатора гипоксии и концентрации гепцидина, как медиатора воспаления, является важным дополнительным критерием эффективности лечения больных внебольничной пневмонией.

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

1. Внебольничная пневмония, ассоциированная с анемией, сопровождается более выраженным синдромом системного воспалительного ответа.
2. Пептидный гормон гепцидин, регулируя гомеостаз железа, способствует развитию анемии воспаления в периоде разгара внебольничной пневмонии и участвует в её купировании в периоде разрешения легочного воспаления.
3. Анемия воспаления оказывает отрицательное влияние на клиническое течение и исходы (случаи выздоровления) внебольничной пневмонии.
4. Наибольшей ранней прогностической ценностью в отношении развития анемии при внебольничной пневмонии обладают ИЛ-6, тромбоциты, ИЛ-10, определения затяжного течения ВП – ИЛ-6, СОЭ, гемоглобин и эритропоэтин, а в плане выздоровления – гепцидин, гемоглобин, СОЭ и тромбоциты.

**Внедрение.** Рекомендации из диссертации внедрены в программу обучения студентов, а также курсантов-терапевтов, проходящих циклы усовершенствования на кафедре врача общей практики и внутренних болезней факультета повышения квалификации и переподготовки ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России». Результаты исследования включены в информационное письмо «Клинические особенности внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией» (Минздрав Удмуртской Республики, 2015), внедрены в работу пульмонологических отделений БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» и БУЗ УР «Городская клиническая больница №9».

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Личный вклад соискателя.** Личное участие автора выразилось в определении цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, организации и про-

ведении клинического обследования пациентов, анализе данных лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработке и оценке полученных материалов, обобщении результатов, подготовке публикаций и оформлении диссертации.

**Апробация работы.** Материалы диссертации были доложены и обсуждены на республиканских научно-практических конференциях врачей (Ижевск, 2012, 2013, 2014); на научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов» (Казань, 2014); на объединенном заседании кафедр факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП, госпитальной терапии, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ» (Ижевск, 2014).



## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Краткие аспекты этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней [106], что определяет ее, как актуальную проблему современной терапии.

Под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях – то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/ отделениях длительного медицинского наблюдения  $\geq 14$  суток, – сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [106].

ВП – одно из самых распространенных заболеваний инфекционного генеза [83]. Заболеваемость ВП в Европейских странах составляет 2-15 случаев на 1000 населения в год, а у детей до 5 лет и лиц пожилого возраста – более 30 на 1000 человек в год. Среди людей трудоспособного возраста ВП встречается у 1,1 до 11,7 человек на 1000 населения, а у лиц старше 65 лет и пожилых пациентов, находящихся в домах престарелых – в 26-45 и 69-113 случаях на 1000 населения, соответственно [33, 106, 201].

По данным ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава Российской Федерации в 2009 в РФ зарегистрировано 666668 больных пневмонией, а заболеваемость составила 4,70‰. Такие же показатели в Северо-Кавказском федеральном округе (4,73‰). Самая низкая заболеваемость зарегистрирована в Южном федеральном округе (3,61‰), а самая высокая – в Дальневосточном федеральном округе (6,01‰). В Приволжском федеральном округе заболеваемость составила немного больше, чем по России в целом и составила 4,95‰, в частности, в Удмуртии в

2009 году зарегистрировано 7932 случая заболевания пневмонией (заболеваемость 5,19‰) [56].

Смертность от пневмонии остается на примерно одинаковом уровне уже несколько последних десятилетий и составляет около 0,3‰, а смертность в стационарах сохраняется на уровне 3-13% [201, 210]. В России смертность при ВП в 2007 году составила 0,26 на 1000 населения. Самый высокий уровень смертности наблюдался у лиц старше 65 лет (до 30%), так как данный контингент больных чаще имеет тяжелые сопутствующие заболевания. Напротив, летальность среди лиц молодого трудоспособного возраста, не имеющих сопутствующих заболеваний была значительно ниже (до 3%) [106, 210].

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей [106, 116]. Ведущим патогенетическим механизмом, обуславливающим развитие пневмонии, является микроаспирация бактерий, составляющих нормальную микрофлору секрета верхних дыхательных путей (ВДП). При этом имеет значение массивность инфицирующей дозы микроорганизмов или их повышенная вирулентность на фоне снижения противоинфекционной защиты нижних дыхательных путей (НДП), которую обеспечивают механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения мерцательного эпителия слизистой бронхов), а также механизмы неспецифического и специфического клеточного и гуморального иммунитета. При нарушении механизмов защиты легких создаются благоприятные условия для развития пневмонии [82, 94, 109].

Менее часто наблюдающийся путь возникновения пневмонии – вдыхание аэрозоля, содержащего возбудитель, что обычно отмечается при инфицировании «атипичными» микроорганизмами.

Еще меньшее значение по частоте встречаемости имеют гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трехстворчатого клапана, септический тромбофлебит вен таза) и непосредствен-

ное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (абсцесс печени, проникающие ранения грудной полости и др.) [36, 68, 82, 109].

Согласно различным исследованиям, этиология ВП остается неизвестной в 50-70% случаев, вследствие недостаточной информативности, сложности, ограниченности применения и значительной продолжительности микробиологических исследований [83, 106, 116].

Как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных, включая ОРИТ, этиология ВП представлена достаточно широким и практически одинаковым перечнем возбудителей, однако многие из них отличаются по частоте у разных категорий больных. *S. pneumoniae* (30-60% случаев заболевания) – ведущий возбудитель при внебольничной пневмонии, не требующей госпитализации и требующей госпитализации в пульмонологическое отделение или ОРИТ. [5, 176, 201].

Большую роль в этиологии ВП играют так называемые «атипичные» микроорганизмы (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), на долю которых суммарно приходится от 8 до 30% случаев заболевания, причем распространенность данных возбудителей зависит от сезона, возраста пациентов, географии региона [89, 157, 210].

К редким (3-5%) возбудителям ВП относятся *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, ещё реже – другие энтеробактерии [36, 106].

В очень редких случаях ВП вызывает *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов) и *Pneumocystis jiroveci* – у ВИЧ-инфицированных и при других формах иммунодефицита [116, 210].

Удельный вес смешанных инфекций при ВП обычно не превышает 10%, однако в отдельных исследованиях этот показатель достигает 27%, а у лиц старше 60 лет – 54% [36, 82, 109].

Структура возбудителей ВП зависит от тяжести заболевания, возраста больных, наличия сопутствующей патологии [83, 201, 216]. Нетяжелую ВП вызывают *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и их сочетания [3, 85, 89]. В

этиологии ВП у больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение, преобладают пневмококки, на долю микоплазм и хламидий приходится в сумме 25% [83, 106]. Инфекции, обусловленные *S. aureus*, *Legionella* spp. и представителями *Enterobacteriaceae*, значительно чаще выявляются у больных, находящихся в ОРИТ, что подразумевает более тяжелое течение ВП [36, 55, 82, 109].

Заболееваемость и летальность при пневмониях весьма существенно зависят от имеющихся у пациента факторов риска. Интенсивное табакокурение достоверно способствует более стертому началу болезни, меньшей частоте жалоб на слабость, большей тяжести и обширности процесса, замедленной обратной динамике с выраженными остаточными изменениями, учащению в 1,5-2 раза плевритов и деструктивных изменений [72, 105, 113]. Принятый внутрь алкоголь выделяется дыхательной системой, оказывает повреждающее влияние на слизистую оболочку бронхов и угнетает защитную функцию бронхопульмональной системы, что, естественно, способствует развитию пневмоний [12, 72]. Более высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями, в том числе пневмониями, отмечается в северных регионах, где преобладают клинически неблагоприятные типы погоды (низкая температура воздуха, высокая влажность, большое количество атмосферных осадков и пасмурных дней, низкая солнечная активность и проч.) [31, 55, 72, 109]. Вдыхая загрязненный воздух, человек вдыхает различные поллютанты – агрессивные вещества различной природы и химического строения, вызывающие раздражение и повреждение бронхопульмональной системы, которые поступают в атмосферу в виде отходов современного промышленного производства, продуктов сгорания различных видов топлива, «выхлопных» газов. На органы дыхания, также пагубно воздействуют профессиональные вредности: различные виды пыли, токсические пары и газы, низкая температура воздуха, сквозняки и другие факторы в производственных помещениях и цехах [9, 31, 55, 72]. Неблагоприятные метеорологические воздействия снижают вируснейтрализующую активность носового секрета, что создает предпосылки для активации эндогенной флоры носоглотки [31, 72]. Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) считают фактором риска для развития ВП. Это объясняется закупоркой бронхов

при этом заболевании вязкой мокротой, нарушением их дренажной функции и резким снижением функции системы местной бронхопульмональной защиты. В свою очередь ВП, которая может протекать тяжело, усугубляет нарушения бронхиальной проходимости [72]. Сердечная недостаточность, застой крови в малом круге кровообращения, врожденные дефекты бронхопульмональной системы, иммунодефицитные состояния и лечение иммунодепрессантами, тяжелые истощающие заболевания, оперативные вмешательства, постельный режим, особенно длительный, пожилой и старческий возраст также являются факторами риска заболеваемости и летальности при пневмониях [72].

## **1.2 Клинические проявления и течение внебольничной пневмонии**

Диагноз пневмонии является определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков: острой лихорадки в начале заболевания, кашля с мокротой, физических признаков (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука), лейкоцитоза  $>10 \cdot 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерного сдвига ( $>10\%$ ). При отсутствии или недоступности рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких диагноз пневмонии является неточным/неопределенным [103, 106, 210], так как клинические признаки непатогномоничны для ВП и на них нельзя надежно полагаться при диагностике этого заболевания [51, 202]. Кроме этого, такие признаки ВП, как острая лихорадка, боль в грудной клетке, кашель могут отсутствовать у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, в 40% случаев отсутствует кашель, а лейкоцитоз отмечается лишь у 50-70% больных [29, 143, 202]. Клиническая симптоматика пневмонии может быть представлена утомляемостью, слабостью, потливостью, тошнотой, анорексией, рвотой, спутанностью сознания, беспокойством, болями в животе, тахикардией, тахипноэ [109, 202]. Нередко ВП “дебютирует” симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний [29, 87]. Поэтому только у одной

трети пациентов с ВП правильный диагноз устанавливается амбулаторно участковым терапевтом, из них в первые три дня болезни – лишь у 35%, в целом диагностические ошибки составляют 20-60% [24, 33, 52, 69].

Острое начало, высокая лихорадка, боли в грудной клетке плеврального характера, потрясающий озноб, отделение «ржавой» мокроты, herpes labialis (30%), долевая пневмоническая инфильтрация характерны для пневмококковой ВП; для легионеллезной ВП – диарея, неврологическая симптоматика, тяжелое течение, нарушение функций печени. [28, 40, 51, 106]. Для ВП, вызванной «атипичными» микроорганизмами (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) характерно постепенное начало с наличием симптомов инфекции верхних дыхательных путей и признаков внелегочных поражений (анорексия, миалгии, артралгии, головная боль, конъюнктивиты, поражение миокарда, гемолитические анемии) [5, 68, 106, 143]. При стафилококковой ВП обычно наблюдаются острое начало, выраженная интоксикация. Возможно развитие сепсиса с очагами септикопиемии (кожа, суставы, головной мозг) [28, 106, 143, 150].

Классическими объективными признаками внебольничной пневмонии являются учащение дыхания, тахикардия, при выраженной гипоксии больные могут выглядеть цианотичными, отставание при дыхании одной из сторон грудной клетки, вынужденное положение больного на больном боку, укорочение (тупость) перкуторного тона над поражённым участком лёгкого, локально выслушанное бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания [106, 143, 210]. Впрочем, у части больных объективные признаки внебольничной пневмонии могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных) [84, 106, 202, 210].

Осложнения ВП делятся на легочные и внелегочные. Легочные осложнения: плевральный выпот (неосложненный и осложненный), эмпиема плевры, абсцесс и гангрена легкого, множественная деструкция легких, бронхообструктивный синдром, острая дыхательная недостаточность. Внелегочные осложнения: острое легочное сердце, инфекционно-токсический шок, неспецифический мио-

кардит, эндокардит, перикардит, сепсис (часто при пневмококковых пневмониях); менингит, менингоэнцефалит, ДВС-синдром, психозы (при тяжелом течении, особенно у пожилых), анемии (гемолитические анемии при микоплазменных и вирусных пневмониях, железоперераспределительные анемии нормохромно нормоцитарного типа), острый респираторный дистресс-синдром, нефрит, гепатит [4, 109, 158].

Поражение печени при лobarной пневмонии может проявиться желтухой, которая может быть и следствием гемолитической иммунной анемии, в частности при микоплазменной пневмонии [68, 158].

Особое значение имеют гнойно-деструктивные осложнения пневмонии. Абсцесс легкого и деструктивная пневмония входят в группу некротизирующих инфекций легких [83, 135]. Абсцесс легкого – ограниченная полость в легком диаметром 2 см и более с уровнем жидкости вследствие некроза легочной ткани и ее гнойного расплавления [58, 118, 135]. При деструктивной пневмонии образуется небольшое число или множество полостей, нечетко отграниченных от воспаленной или малоизмененной легочной ткани, или одна солитарная полость менее 2 см в диаметре [115, 135].

Деструкция легких, в большинстве случаев, – осложнение аспирационной ВП. Клинические особенности аспирационной пневмонии: постепенное начало (слабость, субфебрильная лихорадка, кашель, у ряда больных – снижение веса и анемия); документированная аспирация или факторы, предрасполагающие к развитию аспирации; отсутствие ознобов; зловонный запах мокроты, плевральной жидкости; локализация пневмонии в зависимых сегментах (задние сегменты верхних долей и в нижних долях (больше справа); некротизирующая пневмония, абсцесс, эмпиема; наличие газа над экссудатом в плевральной полости; отсутствие роста микроорганизмов в аэробных условиях [1, 133, 194].

На рентгенограмме органов грудной клетки деструкция легочной ткани определяется как очаг(и) уплотнения легочной ткани с участками просветления. Полости деструкции образуются при пневмониях, вызванных *K.pneumoniae*, *K.oxytosa*, анаэробами (*Bacteroides spp.*, *F.nucleatum*, *Peptostreptococcus spp.*, мик-

роаэрофильные стрептококки и др.), грибами, микобактериями [58, 71, 90, 91]. При стафилококковой деструкции легких образуются нескольких небольших полостей, что рентгенологически определяется как неоднородная инфильтрация в легких с участками просветления [91, 115].

Около 90% деструкций легких вызывают анаэробы как единственные патогены, либо аэробно-анаэробные микробные ассоциации и 10% – аэробные бактерии и кокки [47]. В последние годы выявлена роль стрептококков группы А (*Streptococcus pyogenes*) в развитии некроза легочной ткани [47, 129].

Для пневмонии характерно острое и даже внезапное начало заболевания с озноба и «заложенности» в грудной клетке, высокая температура тела с одышкой и иногда с болью в грудной клетке при дыхании. Чаше с конца первых суток появляется кашель с мокротой, которая может быть слизистой, гнойной или даже кровянистой. В некоторых случаях возможен продромальный период в течение нескольких дней. Заболевание может возникать после контактов с животными, недавних путешествий [106, 201, 210].

В большинстве случаев больные с ВП удовлетворительно «отвечают» на проводимую антибактериальную терапию. Однако в 10-25% случаев пневмоническая инфильтрация не разрешается в ожидаемые сроки, а в 10% ВП может приобрести жизнеугрожающее течение [98]. Сроки рентгенологического разрешения внебольничной пневмонии у пациентов моложе 50 лет с пневмококковой пневмонией и бактериемией составляли 4 недели, у пациентов старше 50 лет с сопутствующими заболеваниями и тяжелой пневмонией – лишь у 20-30% к 4 неделе, разрешение легионеллезной пневмонии происходило только у 55% больных к 12 неделе [210].

При благоприятном течении внебольничной пневмонии ткань легкого восстанавливает полностью свою структуру и функцию. Длительность обратного развития пневмонии обычно составляет 4 недели [106]. В этот срок контрольные рентгенологическое и КТ-исследование выявляют остаточные интерстициальные изменения в легких (локальные участки деформации легочного рисунка) при отсутствии клинических проявлений заболевания [91, 108].



Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография не является критерием отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению антибиотикотерапии [106, 210]. Даже у пациентов моложе 50 лет без сопутствующих заболеваний с пневмококковой пневмонией инфильтрация легочной ткани разрешается полностью в первые 4 недели только в 60% случаев [86].

В случаях, когда к исходу 4-ой недели от начала заболевания на фоне улучшения клинической картины не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП [86, 107].

В подобных случаях необходимо установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания: а) возраст старше 55 лет; б) алкоголизм; в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.); г) тяжелое течение ВП; д) мультилобарная инфильтрация; е) высоковирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии); ж) курение; з) клиническая неэффективность стартовой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); и) вторичная бактериемия [86, 161, 210]. Одной из возможных причин медленного разрешения ВП является вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам [84].

В исходе ВП наблюдается полное разрешение инфильтративных изменений в легких или формирование ограниченного пневмосклероза на их месте [91, 96].

### **1.3 Анемический синдром при пневмониях**

Анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов (гематокрита), что приводит к развитию кислородного голодания тканей. Принято считать анемией снижение уровня ге-

моглобина ниже 130 г/л и количества эритроцитов ниже  $4,0 \times 10^{12}/л$  у мужчин и, соответственно, ниже 120 г/л и  $3,7 \times 10^{12}/л$  - у женщин [26, 60, 111, 211].

Анемия относится к одному из самых широко распространенных видов патологий человека и встречается при многих острых и хронических заболеваниях: острых гнойно-воспалительных (фурункулы, абсцессы, флегмоны) [13], ревматоидном артрите [18, 162], сердечной недостаточности [23, 76] и при ряде других воспалительных заболеваний [30]. Такая анемия называется вторичной, симптоматической, подчеркивая роль основного заболевания в её патогенезе [8, 18, 37, 41, 209].

По данным ряда авторов, [17, 73, 103, 108, 138] подобная (вторичная) анемия может сопровождать пневмонию и являться одним из ее осложнений.

Анемия может быть гемолитической, например, при микоплазменных и вирусных пневмониях. Активация клеток ретикулогистиоцитарной системы ведет к укорочению продолжительности жизни эритроцитов и развитию анемии гемолитического характера. Редко встречается анемия, связанная с лекарственной аллергией, приемом некоторых антибиотиков [8, 17, 68, 158].

Анемия, сопутствующая острым воспалительным и инфекционным заболеваниям – это результат действия провоспалительных цитокинов. Она подобна по механизму развития анемии хронических заболеваний (АХЗ), которая возникает у больных с длительными (более одного месяца) воспалительными заболеваниями и неоплазиями. Клинические проявления АХЗ во многом зависят от заболевания, с которым она ассоциирована. Наблюдается прямая связь между степенью АХЗ и тяжестью основного заболевания. Так, инфекции, протекающие с высокой температурой, ознобом и нагноениями, сопровождаются более выраженной анемией, чем менее тяжело протекающие инфекции. [41, 101]. По мнению Р. Хиллман, при острой бактериальной инфекции легкая анемия (концентрация гемоглобина 100-120 г/л) может развиваться уже в первые 24-48 часов. Сначала концентрация гемоглобина падает вследствие кратковременного, самостоятельно прекращающегося гемолиза, когда макрофаги быстро удаляют из крови отжившие

эритроциты. Сохранение анемии в последующие несколько дней или недель отражает угнетение эритропоэза цитокинами [101].

Малокровие, возникшее при инфекционно-воспалительных заболеваниях, некоторые авторы предлагают называть термином анемия воспаления [74, 130, 181]. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ (анемии воспаления) лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [41, 74, 217].

Интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и липополисахарид способны повышать экспрессию на макрофагах транспортера двухвалентных металлов-1 (ДМТ-1) и стимулируют захват этими клетками двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ). Они также подавляют экспрессию макрофагами транспортера железа ферропортина, таким образом ингибируя экспорт железа из макрофагов. ИЛ-10 регулирует экспрессию трансферриновых рецепторов и повышает поступление через эти рецепторы в моноциты связанного с трансферрином железа. Кроме того, захват активированными макрофагами и дегградация состарившихся эритроцитов для реутилизации железа усиливается ФНО- $\alpha$  через повреждение эритроцитарных мембран и стимуляцию фагоцитоза. В то же время ФНО- $\alpha$ , ИЛ 1, 6 индуцируют экспрессию ферритина и стимулируют хранение и ретенцию железа в макрофагах. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркуляции и таким образом лимитируют доступное для использования эритроцитарными предшественниками железо [41, 74, 130, 203, 209, 218].

В последние годы показано, что в результате действия ИЛ-6 и липополисахарида повышается продукция в печени острофазового белка гепцидина [159, 212]. Открытие гепцидина, железорегулирующего острофазового белка, позволило во многом прояснить связь между иммунным механизмом нарушения гомеостаза железа и развитием АХЗ: именно через усиление синтеза в печени гепцидина под влиянием воспалительных стимулов, главным образом ИЛ-6, происходят снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа

из макрофагов. При АХЗ характерны снижение уровня железа в сыворотке крови, насыщение железом трансферрина ниже нормы, причем степень гипоферремии зависит от тяжести основного заболевания. Сывороточный уровень ферритина у пациентов с АХЗ повышен.

Дизрегуляция гомеостаза железа ведет к нарушению биосинтеза гема в эритроидных предшественниках. [18, 30, 147, 181, 183]. Однако значение гепцидина при внебольничной пневмонии, практически не освещено в литературе.

У пациентов с АХЗ ослабление пролиферации и дифференциации эритроидных предшественников связано с ингибирующим эффектом ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 на рост бурст- и колониеформирующих единиц. Среди механизмов, лежащих в основе этих нарушений, рассматривают цитокинмедиированную индукцию апоптоза, подавление экспрессии на клетках-предшественниках рецепторов к эритропоэтину, ослабление образования и биологической активности эритропоэтина и других гемопоэтических факторов, например, стволово-клеточного. Цитокины оказывают также прямое токсическое действие на эритроидные предшественники путем продукции лабильных свободных радикалов (оксида азота или супероксид-аниона) окружающими макрофагоподобными клетками. Эритропоэтин оказывает центральное регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток. В отличие от здоровых и от больных ЖДА, у которых экспрессия эритропоэтина обратно пропорциональна степени оксигенации тканей и уровню гемоглобина, у больных АХЗ продукция эритропоэтина неадекватна степени анемии [41, 63, 74, 215].

Таким образом, механизмом развития анемий при хронических воспалительных заболеваниях считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. Поскольку истинного дефицита железа при АХЗ не наблюдается, более оправданно говорить не о железodefицитных, а о железоперераспределительных анемиях [23, 26, 41, 74, 130, 209].

При пневмонии важную роль могут иметь нарушения проходимости бронхов и развитие гипопневматозов. Нарушения проходимости бронхов, расстрой-

ства микроциркуляции, воспалительная инфильтрация, интерстициальный отёк и снижение воздушности лёгочной паренхимы приводят к нарушению диффузии газов и гипоксемии. Хотя артериальная гипоксемия у больных острой пневмонией бывает небольшой, но и она может сопровождаться угнетением многих ферментативных систем и иммунологических реакций, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 82].

В норме избыточное перекисеобразование сдерживается, в частности системой биоантиоксидантов липидной и нелипидной природы, которые придают тканям и биологическим жидкостям, в т.ч. плазме крови, определенный «антиокислительный потенциал» (АОП) [6, 66, 128].

Снижение общего АОП плазмы крови отражает уменьшение антиоксидантной обеспеченности организма. В этой ситуации особое значение приобретает функциональное состояние самих клеток. Отмечена сопряженность состояния мембран эритроцитов с дисбалансом в системе ПОЛ – антиоксиданты, а также с метаболической активностью эритроцитов, в частности системы глутатиона, к которой принадлежит глутатионредуктаза (ГР). При ее участии из окисленного глутатиона в эритроцитах образуется восстановленный, одна из функций которого состоит в утилизации липопероксидов, т.е. существует прямая связь между повышением активности ГР и активностью воспалительного процесса. В разгар заболевания выявлено повышение содержания метаболитов гликолиза (ЛДГ, ПК, 2,3-ДФГ), фермента мембранного транспорта – АТФазы, которые свидетельствуют о нарушении метаболизма, что может способствовать изменениям структуры и функции эритроцитов: возможно патологическое нарушение проницаемости мембран, которое приводит к повышенному разрушению форменных элементов [6, 66, 68, 128].

Наряду с этим в патогенезе анемии имеет значение повышение активности Г-6-ФДГ в плазме крови и снижение активности этого фермента в эритроцитах, что сопровождается гемолитической анемией с повышенным содержанием свободного билирубина и свободного гемоглобина в сыворотке крови, нарастанием количества ретикулоцитов [23, 92].

Помимо ПОЛ на стабильность мембран эритроцитов влияет электрический заряд клеток. При пневмонии происходят сдвиги электрических параметров крови, которые связаны с характерной для данного заболевания диспротеинемией. В острый период воспаления легких увеличивается количество грубодисперсных положительно заряженных белков (СРБ, фибрина, токсинов и т.д.). Снижается количество альбуминов, увеличивается содержание глобулинов. При воспалении отрицательный заряд глобулинов может уменьшаться и, переходя через 0, становится положительным. Адсорбируясь на мембранах эритроцитов, положительно заряженные частицы приводят к снижению отрицательного заряда эритроцитов, что вызывает изменение их электросопротивления и электроемкости. Изменение электрического потенциала мембран может сопровождаться нарушением их транспортной функции, вязкоэластических свойств. «Жесткие» эритроциты хуже выполняют физиологические функции, задерживаются в микрососудах, затрудняют микроциркуляторный кровоток, быстрее разрушаются в макрофагах, способствуя развитию анемии [13, 109].

При острых инфекциях токсины и другие бактериальные продукты могут вызывать прямое поражение мембраны эритроцитов и их гемолиз, кроме того эритроциты разрушаются при повышении температуры тела, вызванной бактериальными пирогенами [13, 111].

Известна антимикробная активность эритроцитов (против антигенов микроорганизмов), усиливаемая при воздействии на эритроциты лекарственных средств (АТФ, аскорбиновой кислоты и глюкозы). При этом антигенсвязывающая активность эритроцитов реализуется через рецепторный аппарат, воздействуя на метаболические процессы этих клеток. Косвенным доказательством этого является термозависимость реакции [78]. Возможно, такая специфическая антимикробная реакция эритроцитов с фиксацией на их мембране антигенов микроорганизмов приводит к преждевременной деструкции эритроцитов макрофагами.

Гипохромная анемия оказалась характерной особенностью стафилококковой пневмонии, в отличие от пневмококковой. Эти изменения отражают как сокращение средней продолжительности жизни эритроцита в результате повышения

гемолиза, так и повышение связывания железа в организме (с трансферрином, в купферовских клетках) [25].

Эндогенное ауторозеткообразование (АРО) – процесс образования в периферической крови клеточных ассоциаций, имеющих вид розеток, которые состоят из гранулоцитов и моноцитов с плотно прикрепленными к их поверхности аутологичными эритроцитами. У здоровых людей в капиллярной крови регистрируются единичные ауторозетки (АР). С нарастанием тяжести пневмонии увеличивается количество АР. После окончания лекарственного лечения у больных пневмонией количество АР значительно уменьшается, но остается достаточно высоким, что может как отражать процесс медленного стихания воспаления, так и являться следствием постепенного уменьшения влияния лекарственной терапии. При увеличении числа АР с лизисом наблюдается уменьшение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови [43].

Анемия при тяжелой пневмонии может развиваться в результате гипоксемии, которая сопровождается респираторным ацидозом, гиперкапнией, компенсаторной одышкой и появлением клинических признаков дыхательной недостаточности и гипоксии тканей. Гипоксия тканей приводит к смене дыхательного ацидоза на преимущественно метаболический. В то же время у части больных развивается алкалоз вследствие гипервентиляции (связанной с одышкой), широкого применения ощелачивающих средств (например, натрия бикарбоната, гемодеза). Алкалоз сопровождается ещё более значительными расстройствами микроциркуляции, сосудистыми стазами. При алкалозе уменьшается концентрация  $\text{CO}_2$  крови, увеличивается сродство гемоглобина к  $\text{O}_2$ . Следовательно процесс снабжения тканей  $\text{O}_2$  затрудняется, в т.ч. и достаточная оксигенация костного мозга: снижается процентное содержание эритробластов с торможением их созревания, что и приводит к анемизации больных [92].

В начальный период заболеваний в крови содержится нормальное количество эритроцитов и гемоглобина. По мере усиления изменений в легочной ткани нарушается газообмен, в результате чего может развиваться гиперхромная анемия (увеличение количества гемоглобина при снижении количества эритроцитов).

При резком исхудании больного может наблюдаться явления гипохромной анемии, которая характеризуется снижением количества эритроцитов и гемоглобина [25, 138].

В настоящее время большое внимание уделяют проблеме развития анемии при гнойно-воспалительных заболеваниях (ГВЗ), патогенез которой недостаточно выяснен. Взаимодействие возбудителя с эритроцитами осуществляется посредством факторов патогенности, главными из которых являются «гемолизины», повреждающие стенку эритроцитов и вызывающие их гемолиз и освобождение железа. Железо необходимо микроорганизмам для собственного метаболизма и развития инфекционного процесса. Установлена зависимость концентрации гемоглобина в крови у людей с ГВЗ от уровня выраженности гемолитической (ГА) и антигемоглобиновой (АнтиНвА) активности микроорганизмов. По результатам исследований было сделано заключение о том, что если микроорганизмы, выделенные из очагов ГВЗ, обладали ГА больше или равной 70 % гемолиза и АнтиНвА более 3 г/л, то можно прогнозировать развитие анемии у больных. При исследовании взаимодействий бактерий с эритроцитами впервые установили феномен внутриэритроцитарного расположения кокков. Оказалось, что штамм стафилококков с высоким уровнем гемолитической и антигемоглобиновой активности способен переживать внутри эритроцитов, размножаться, разрушая гемоглобин, что сопровождается падением уровня общего гемоглобина крови и развитием анемии. Тогда как штаммы с низким уровнем гемолитической и антигемоглобиновой активности подвергались деструктивным изменениям внутри эритроцитов [13].

При анемии больные жалуются на общую слабость, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, одышку, сердцебиение, головокружение, шум в ушах. При объективном исследовании обнаруживается бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек [8, 37, 48, 92].

Однако клиническая картина анемии при пневмонии всегда сочетается с более выраженной клинической картиной пневмонии и отступает на задний план, клинические проявления малокровия маскируются признаками основного заболе-



вания. Умеренная анемия может привести к сердечно-сосудистым нарушениям, особенно у пожилых пациентов [16, 22, 54, 73, 138].

Анемический синдром при пневмонии носит нормохромный или умеренный гипохромный характер; падение гемоглобина обычно умеренное (редко ниже 80 г/л); имеет нормальный или незначительно сниженный уровень сывороточного железа, нормальную или сниженную общую железосвязывающую способность сыворотки крови, повышенное содержание ферритина в сыворотке крови, наличие клинико-лабораторных признаков активного воспалительного процесса [11, 23, 101]. Вместе с тем, имеются и противоречивые данные: у маленьких детей с тяжелой пневмонией анемия средней степени тяжести (гемоглобин в среднем 86 г/л) наблюдалась в 50% случаев, а тяжелая анемия со средней концентрацией гемоглобина 67 г/л – у 35%. Содержание железа в сыворотке крови в динамике заболевания было нормальным или даже патологически высоким, выявлялась стойкая гипотрансферринемия, высокий коэффициент насыщения трансферрина железом и повышение уровня ферритина, что создавало потенциальный риск развития гемохроматоза в случае применения препаратов железа для купирования анемии [17].

Анемии, сопровождающие острые пневмонии, требуют в первую очередь активной антибактериальной терапии. Антианемические препараты назначать не следует. При успешном антибактериальном лечении пневмонии по окончании острого периода (3-4-я неделя болезни) у большинства больных содержание гемоглобина повышается до исходного уровня без какой-либо терапии [11, 17, 101].

Однако, другие авторы считают, что анемия сама по себе приводит к гипоксии тканей, формированию анемического сердца; ее развитие при различных заболеваниях связано с ухудшением прогноза. Выраженная АХЗ (анемия воспаления) требует коррекции, особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов риска (ИБС, заболевания легких, хронические заболевания почек). Больным с сердечно-сосудистыми осложнениями для поддержания хорошего самочувствия и физической активности может потребоваться трансфузионная терапия [41, 74, 101, 130, 217]. Также, при деструктивных пневмониях, длительных

нагноительных процессах возможна стойкая анемия и больные нуждаются в её коррекции [108,109].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о широкой распространенности анемий при острых и хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при пневмониях. Между тем, научные сведения, касающиеся механизмов возникновения анемии воспаления, характера влияния малокровия на течение основного заболевания, вопросов коррекции анемии воспаления весьма противоречивы. В этой связи изучение патогенеза, клинических особенностей анемии воспаления при внебольничной пневмонии становится актуальной задачей.

#### **1.4 Роль медиаторов воспаления в оценке течения и прогнозе внебольничных пневмоний**

Некоторые авторы считают, что тяжесть и форма пневмонии зависят от иммунной системы человека, а именно от состояния неспецифического и специфического иммунитета [109, 136].

Пневмония протекает с определенными изменениями цитокинового статуса, которые и определяют её направление, тяжесть и исход [20, 188].

Для нормального и адекватного ответа иммунной системы необходимо определенное количество цитокинов при остром воспалении лёгких. Нарушение выработки, секреции и рецепции противовоспалительных цитокинов приводит к серьезным проблемам в противоинфекционной защите организма, вплоть до «иммунологического паралича», который усиливает прямое разрушающее действие микроорганизмов и вырабатываемых ими токсинов на лёгочную ткань. Помимо этого, увеличение выработки провоспалительных цитокинов или дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов приводят к цитокин-опосредованному повреждению лёгких за счет усиления агрегации лейкоцитов к эндотелию сосудов, стимуляции его коагулянтной активности, привлечения в очаг воспаления избытка эффекторных клеток [20, 173, 188, 197].

Цитокины – это регуляторные пептиды, продуцируемые практически всеми ядродержащими клетками организма человека, и бывают как провоспали-

тельные, так и противовоспалительные. Высокие уровни провоспалительных цитокинов вызывают развитие системной воспалительной реакции. Цитокины регулируют развитие местных защитных реакций в тканях, которые развиваются путем формирования типичной воспалительной реакции. [39, 142]. Развивающаяся воспалительная реакция контролируется провоспалительными цитокинами: интерлейкинами ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и их антагонистами (противовоспалительными цитокинами): ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимыми рецепторами к ФНО-альфа и др. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами создает условия для элиминации патогенных микроорганизмов, заживления патологических очагов и поддержания гомеостаза организма [39, 81, 93, 142].

Провоспалительные цитокины синтезируются в очаге воспаления макрофагами, активированными компонентами клеточной стенки микроорганизмов, в ответ на повреждение тканей. Повышение уровня цитокинов в крови наблюдается до клинических проявлений заболевания и повышения уровня других маркеров воспаления. Высокий уровень цитокинов, прежде всего провоспалительных, отражает активность и тяжесть патологического процесса. Цитокины регулируют продолжительность и выраженность воспалительного и иммунного ответов [39, 45, 57, 95, 142]. Содержание провоспалительных цитокинов в крови коррелирует с возникновением поражений органов, их тяжестью и прогнозом [123, 155, 173].

Острая воспалительная реакция развивается вследствие активации макрофагов и выработки ими провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, ФНО-альфа и ИЛ-1. Эти медиаторы воспаления действуют непосредственно на гипоталамус, вызывая лихорадочную реакцию [35, 93, 149]. В дальнейшем, в течение 12-24 часов острофазного воспалительного ответа отмечают увеличение провоспалительных медиаторов, которые вызывают выработку гепатоцитами острофазовых белков, таких, как например, фибриноген, СРБ, альфа-2-макроглобулин [35, 46, 145]. От уровня СРБ и ИЛ-6 зависит показатель СОЭ (скорости оседания эритроцитов) [20, 149]. Фибриноген препятствует гематогенной диссеминации возбудителя, а СРБ выступает в роли опсонина, способствующего элиминации микроорганизмов [35, 179].

ФНО-альфа является «цитокином ранней реакции», так как он запускает и формирует воспалительный процесс путем инициации выработки ИЛ-6 и ИЛ-1, является хемоаттрактантом для нейтрофилов и стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. ФНО-альфа действует на эндотелий сосудов и макрофаги, индуцируя выработку ими колониестимулирующих факторов, которые стимулируют гемопоэз, приводящий к увеличению количества лейкоцитов крови, мобилизуемых на борьбу с инфекцией. [39, 59, 75, 77, 142]. Повышенные уровни ФНО-альфа могут быть причиной развития осложненного течения воспалительных процессов и септического шока [59].

Воспалительная реакция при пневмонии в начале процесса ограничивается областью лёгких, о чем говорят повышенные уровни ФНО-альфа, ИЛ-8 и ИЛ-6 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а медиаторы воспаления в системной циркуляции отсутствуют.[126, 139, 141, 178].

Если иммунная система не смогла локализовать воспаление в лёгочной ткани, провоспалительные цитокины начинают определяться и в периферической крови. При генерализации процесса увеличивается концентрация цитокинов в системном кровотоке, приводящая к развитию полиорганной недостаточности [139, 141, 144].

При воспалении активно секретруется еще и ИЛ-6. Он начинает ингибировать выработку ФНО-альфа и ИЛ-1, активировать синтез печени острофазовых белков воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса. Поэтому ИЛ-6 можно считать и как противовоспалительный, и как провоспалительный цитокин [20, 95, 125, 199]. ИЛ-6 – один из главных цитокинов клинических и лабораторных признаков повреждения тканей, таких как кахексия, лихорадка, тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение в крови уровня острофазовых белков и снижение уровня альбуминов. [39, 81, 142].

Концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  коррелируют с выраженностью системного воспаления и они имеют прогностическое значение в плане определения тяжести, выявления осложнений и исходов ВП. [19, 131, 170, 188].

На осложненное течение пневмонии указывают признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [117], который является результатом различных причин, в том числе и инфекционных, и характеризуется наличием двух или более клинических признаков: температура  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ , ЧСС  $>90$  в минуту, частотой дыхания  $>20$  в минуту или  $\text{PaCO}_2 <32$  мм. рт. ст., лейкоциты  $>12 \cdot 10^9/\text{л}$  или  $<4 \cdot 10^9/\text{л}$  или незрелые формы  $>10\%$ . А сепсис – это системный воспалительный ответ организма на инфекцию [134, 213]. Пациенты с пневмонией, имеющие критерии ССВО, рассматриваются как больные сепсисом. А стадии сепсиса: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность могут быть рассмотрены, как «внелёгочные осложнения» тяжелой пневмонии [132, 166, 210].

В различных работах показано что, уровень ФНО-альфа в крови у пациентов с нетяжелой ВП ( $9,5 \pm 1,5$  пг/мл) был достоверно ниже, чем у больных тяжелой ВП ( $61 \pm 17,5$  пг/мл), что свидетельствует о роли повышенной концентрации медиаторов воспаления в крови больных ВП [195]. Аналогично ФНО-альфа, уровень ИЛ-6 (медиана 477 пг/мл) был достоверно выше у пациентов с тяжелой ВП по сравнению с больными нетяжелой ВП (медиана 81,6 пг/мл) [120].

В других работах, была выявлена положительная средней силы корреляция ( $r=0,55$ ) между уровнем ИЛ-6 в крови пациентов и тяжестью состояния больных по шкале АРАСНЕ II [195].

Согласно Raats et al., системные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 были достоверно выше у больных тяжелой ВП в отличие от пациентов с нетяжелой ВП и имели достоверную корреляцию с индексом тяжести пневмонии. Таким образом, тяжесть ВП определялась системными уровнями этих цитокинов [188].

Повышение уровня ИЛ-6 в крови у больных ВП является диагностическим маркером развития инфекционных осложнений, чувствительность составляет около 87-100% [172]. Однако остается неизученным при каком уровне ИЛ-6 развивается анемия.

Повышение уровня ИЛ-6  $>1000$  пг/мл было связано с неблагоприятным прогнозом при ВП, особенно у больных с пневмококковой бактериемией [187].

Уровень ИЛ-6 20,2 пг/мл с чувствительностью 84% и специфичностью 87% ассоциировался с прогностически неблагоприятным исходом у пациентов внебольничной пневмонией [119].

При ВП, кроме провоспалительных, синтезируются и противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-10, также играющие роль в регуляции воспалительного процесса [173]. ИЛ-10 продуцируется моноцитами, Т-хелперами 2 типа и эпителиальными клетками [173, 177] под действием ФНО-альфа, липополисахарида клеточной стенки бактерий, ИЛ-1 и других индукторов воспаления. ИЛ-10 – ключевой медиатор «противовоспалительной реакции», которая характеризуется подавлением активности иммунного ответа. [164]. У пациентов с внебольничной пневмонией было зафиксировано увеличение уровня ИЛ-10 в крови (медиана 15,5 пг/мл; квартили 2,5-765 пг/мл) в ответ на воспаление в лёгочной ткани в одной из первых работ по данной теме [151].

В раннюю фазу ОРДС у взрослых недостаточный уровень ИЛ-10 в лёгочной ткани связан с неблагоприятным прогнозом, что показывает важную роль этого цитокина в развитии воспалительного процесса [137].

Так же, как и для ИЛ-6, для ИЛ-10 определялась положительная средней силы корреляция ( $r=0,61$ ) между его уровнем в крови и тяжестью состояния пациентов, определяемой по шкале APACHE II [151].

Таким образом, уровни медиаторов воспаления коррелируют с тяжестью ВП [120], однако, нет данных об уровне цитокинов при затяжном течении ВП.

Таким образом, при ВП воспаление в лёгочной ткани сопровождается ССВО, медиаторы воспаления играют в нем ключевую роль. Определение их уровня для оценки тяжести, течения и исходов ВП с использованием статистических методов является относительно мало изученным и очень перспективным направлением научных исследований [46, 120, 196, 206].

Вместе с тем, практически отсутствует информация об уровнях медиаторов воспаления, при которых возникает анемия, а также об использовании их для прогнозирования затяжного течения и благоприятного исхода (выздоровления) ВП, ассоциированной с анемией.

## 1.5 Биологическая роль и клиническое значение гепцидина

Пептид с антимикробными свойствами, первоначально обозначенный как LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptide), был выделен в 2000 г. А. Krause и соавт. [163] в ходе изучения бактерицидности плазмы крови. Позднее его обнаружили в моче больных С. Н. Park и соавт. [189], которые и предложили общепринятое теперь название пептида гепцидин (hepcidin), указывающее на место синтеза в печени (hep-) и антибактериальные свойства (-cidin). Он относится к белкам острой фазы, участвующим в инфекционных и воспалительных процессах. Ген пептидного гормона гепцидина НАМР (Hepcidin Antimicrobial Peptide) располагается в хромосоме 19 и состоит из 3 экзонов, в последнем из которых кодируется мРНК пропептида, состоящего из 84 аминокислотных остатков [163, 189]. Молекула гепцидина отщепляется от карбоксильного конца пропептида и построена из 25, реже 20 или 22 аминокислотных остатков, богатых цистеином. Ее пространственная конфигурация напоминает шпильку для волос, 2 ветви которой прочно зафиксированы 4 поперечными дисульфидными мостиками в лестницепоподобной конфигурации [163, 189].

Наряду с основным местом продукции в печени, гепцидин, возможно, синтезируется в моноцитах и нейтрофилах, а также в альвеолярных макрофагах [184].

Гепцидин обладает, прежде всего, ярко выраженными антибактериальными (бактерицидными) свойствами и, подобно другим антибактериальным пептидам, способен разрывать бактериальную мембрану, создавая неблагоприятное микроокружение для микробов, попавших в кровоток.

Он проявляет наибольшую активность против грамположительных микроорганизмов, меньшую – в отношении грамотрицательных микробов и грибов. Гепцидин является медиатором врожденного иммунитета и его уровень в крови и моче повышается при развитии любой инфекции и воспалительного заболевания [156, 189].

Известны два пути регуляции экспрессии мРНК гепцидина при воспалительных заболеваниях. В первом случае цитокины активируют STAT-3 (Signal

transducer and Activator of Transcription), который связывается с регуляторным элементом промотора гена HAMP [212]. В основе второго пути лежит образование комплекса BMP/SMAD [121]. BMP (Bone Morphogenetic Protein) – это группа цитокинов семейства TGF- $\beta$ , играющих ключевую роль в клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе и миграции. Все они образуют комплексы с клеточными рецепторами I или II типа, являющимися серин-треонинкиназой, которая путем фосфорилирования активирует внутриклеточные медиаторы – белки SMAD 1, 2, 3 и 5-го типов [171]. После активации разные SMAD образуют комплексы с одной медиаторной молекулой SMAD-4 (Co-SMAD). Комплексы транслоцируются в ядро клетки, где прямо или вместе с другими представителями аппарата транскрипции активируют или подавляют экспрессию определенных генов. В эксперименте на мышах инъекции BMP сопровождались повышением экспрессии гепцидина и снижением концентрации плазменного железа [121]. Кроме того, выявлено, что корецептором BMP является гемоювелин (hemojuvelin), который экспрессируется на поверхности клеток, главным образом печени и скелетных мышц [121]. Белок относится к небольшому семейству молекул RGM (Repulsive Guidance Molecule) и имеет второе обозначение как RGMc. Это семейство включает также RGMa и RGMb (DRAGON). Гемоювелин, как и другие молекулы семейства, прямо связывается с BMP-2 и BMP-4, усиливая клеточный ответ на лиганды BMP и способствуя повышению экспрессии гепцидина [121].

Наряду с антибактериальной защитой, гепцидин выполняет также роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа. Связь между гепцидином и метаболизмом железа была впервые показана Pigeon и соавт. [192], которые доказали, что избыток железа у мышей индуцирует синтез гепцидина гепатоцитами, причем было показано, что мРНК экспрессируется не только под воздействием богатой железом диеты, но также и под влиянием липополисахаридов (ЛПС). В экспериментах на трансгенных мышах с гиперэкспрессией гепцидина в печени было показано, что они погибают вскоре после рождения от тяжелого дефицита железа [185].



Е. Nemeth, Е. Kemna и соавт. [159, 183] исследовали уровни гепцидина и ряда цитокинов у добровольцев при воспалении, вызванном введением липополисахарида (ЛПС). Выяснилось, что через 3 ч после введения агента воспаления происходит увеличение значений провоспалительного цитокина – интерлейкина-6, а уже через 6 ч определяется пик экспрессии гепцидина и снижение уровня железа в сыворотке. Изменение концентрации других цитокинов было непродолжительным и быстро возвращалось к норме, хотя одномоментно резко повышались уровни интерферона (ИФН), фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-1. Было показано, что экспрессия мРНК гепцидина при бактериальной инфекции может повышаться в несколько тысяч раз, а уровень гепцидина в моче – в сотни раз. В этих экспериментах с введением ЛПС, как индуктора воспаления, одновременно с повышенной экспрессией гепцидина увеличивался уровень сывороточного ферритина и ИЛ-6. Вероятно, бактерии и патогенспецифичные макромолекулы, такие как ЛПС, действуют на макрофаги, включая печеночные купферовские клетки, и вызывают увеличенную продукцию ИЛ-6. Этот цитокин, в свою очередь, инициирует синтез гепцидина гепатоцитами посредством индукции его мРНК. Та же ситуация наблюдается при опухолях: развивается анемия, повышаются уровни гепцидина, ферритина и ИЛ-6 [159, 183]. Это еще раз подтверждает положение о том, что увеличение продукции гепцидина при воспалении и способность трансгенного или опухолю-модифицированного гепцидина подавлять эритропоэз путем истощения запасов железа связаны с ключевой ролью гепцидина в метаболизме железа [159, 183].

На примере рефрактерной анемии у больных аденомой печени показано, что после удаления опухоли наступает быстрая нормализация картины периферической крови, а в самой ткани резецированной опухоли выявлена повышенная экспрессия матричной РНК гепцидина при снижении его уровня в интактных участках печени. Параллельные исследования уровня цитокинов интактной ткани печени и в ткани аденомы проведены с целью уточнения их роли в патогенезе рефрактерной анемии. При этом не установлено каких-либо изменений уровней ИЛ-1, ИЛ-6,  $\gamma$ -интерферона и фактора некроза опухоли,  $\beta$ -актина, а лишь умеренное

повышение уровней ИЛ-13 и ИЛ-16. Такие же результаты получены в опытах на трансгенных мышах: при дефиците гепцидина наблюдалась перегрузка печени и других органов железом, а при его избытке у мышей развивалась тяжелая железодефицитная анемия. У мышей, синтезирующих повышенное количество гепцидина, развивается тяжелая железодефицитная анемия. На основании этого сделано предположение, что тяжелая рефрактерная анемия при аденоме печени обусловлена тем, что гепцидин подавляет рециркуляцию макрофагального железа и снижает его абсорбцию в тонком кишечнике. Вполне логично считать, что такой же механизм лежит в основе анемии хронических заболеваний и что гепцидин при такой анемии играет роль негативного медиатора в рециркуляции железа и инкорпорации его в эритробласты [181, 182, 208].

Гепцидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонком кишечнике и выхода его в плазму из абсорбирующих энтероцитов, из макрофагов, реутилизирующих железо и из депо в печени. Гепцидин, индуцируя накопление железа макрофагами, лишает микроорганизмы необходимого компонента для продукции супероксиддисмутазы, которая, в свою очередь, защищает их от кислородных радикалов хозяина [124, 146, 147]. Чтобы ограничить выход железа из клеток, гепцидин связывает белок ферропортин – основной переносчик железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток в плазму крови. При этом этот белок служит своего рода рецептором для гепцидина. Ферропортин экспрессируется на поверхности клеток, но под действием гепцидина подвергается интернализации (перемещению внутрь клетки) и деградации. [124, 180]. Гиперпродукция гепцидина в печени во время инфекции и воспаления, инициируемая провоспалительными цитокинами, блокирует выход железа из макрофагов и его абсорбцию в кишечнике, что приводит к гипoferремии и в дальнейшем – к анемии воспаления или анемии хронических заболеваний (АХЗ). [74, 146, 147, 148, 183, 209, 212].

Считается, что блокирование железа при инфекции и воспалении в макрофагах и вызванное этим состояние гипoferремии и функционального дефицита железа является защитным процессом и приводит к уменьшению пролиферации

микроорганизмов. Но, с другой стороны, дефицит железа в крови приводит, кроме формирования анемии, и к повреждению системы иммунной защиты, изменяя и повреждая функциональную активность лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. Однако избыток железа также отрицательно воздействует на эти клетки [183].

Избыточное поступление алиментарного или парентерального железа индуцирует синтез гепцидина гепатоцитами, что направлено на предупреждение перегрузки организма железом. При дефиците железа, анемиях и гипоксии, напротив, наблюдается уменьшение экспрессии гена гепцидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника [186, 191, 215].

Таким образом, гепцидин может считаться принципиальным железорегуляторным гормоном, ключевым медиатором АХЗ и связующим звеном между естественным иммунитетом и метаболизмом железа [147, 182, 186]. Продукция его контролируется инфекцией (воспалением), количеством запасов железа в организме, анемией и гипоксией [186, 215].

Интерес исследователей последнее десятилетие направлен на изучение активности гепцидина у лабораторных животных, добровольцев и пациентов с анемией на фоне различной патологии. В последние годы появились публикации о клинической роли медиатора воспаления и ключевого регулятора обмена железа гепцидина в развитии анемии у беременных [64], при ревматоидном артрите [18, 162], сердечной недостаточности и при ряде других хронических воспалительных заболеваний [30, 50].

Внебольничные пневмонии характеризуются активной воспалительной реакцией в легочной паренхиме, представляющей собой сложный процесс взаимодействия между микробными клетками и организмом больного человека. Течение и распространение легочного воспаления во многом определяется функциональным состоянием компонентов бактериальной защиты, в частности, медиаторов воспаления, к которым относится и гепцидин [69, 106, 112].

Вместе с тем, клиническое значение и роль белка гепцидина при ВП в настоящее время остаются практически неизученными. Еще не известны все механизмы влияния гепцидина на обмен железа, не уточнена его взаимосвязь с цито-

кинами и, в частности, вопрос о том, является ли экспрессия мРНК гепцидина первичной по отношению к продукции цитокинов или наоборот [181].

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Общая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных в работе цели и задач было обследовано 180 больных (112 мужчин и 68 женщин) внебольничной пневмонией в возрасте от 18 до 63 (в среднем  $40,17 \pm 0,97$ ) лет, пролеченных в условиях пульмонологического отделения БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики» в 2010-2013 годах.

Больные были разделены на 2 группы. Первую группу (наблюдения) составили 120 пациентов с ВП и анемией. Возраст больных колебался от 18 до 63 (в среднем  $42,12 \pm 1,19$ ) лет. Мужчин было 70 (58,33%), женщин – 50 (41,67%), средний возраст которых составил, соответственно,  $45,63 \pm 1,34$  и  $37,14 \pm 1,97$  лет.

Ко второй группе (сравнения) отнесены 60 больных ВП без анемии в возрасте от 18 до 62 (в среднем  $36,22 \pm 1,59$ ) лет. Средний возраст 42 (70%) мужчин и 18 (30%) женщин в этой группе составил, соответственно,  $35,52 \pm 1,91$  и  $37,83 \pm 2,95$  лет. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, но отличались достоверно ( $p < 0,05$ ) по возрасту.

Группу контроля с нормальными показателями периферической крови сформировали 95 (мужчин – 53, женщин – 42) практически здоровых людей (доноры крови) в возрасте от 19 до 60 (в среднем  $38,25 \pm 1,6$ ) лет, статистически ( $p > 0,05$ ) не отличающихся по поло-возрастному составу от больных групп наблюдения и сравнения.

Среди всех 180 обследованных число больных тяжелой пневмонией было 82 (45,56%, мужчин – 57, женщин – 25), а нетяжелой ВП – 98 (54,44%), среди них мужчин – 55, женщин – 43. Распределение больных по степеням тяжести в сравниваемых группах представлено в таблице 2.1, из которой видно, что анемия достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще встречалась у больных тяжелой пневмонией, среди которых преобладали мужчины. Среди пациентов с нетяжелой пневмонией анемия наблюдалась одинаково часто как у мужчин, так и женщин ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2.1. Распределение больных внебольничной пневмонией по степеням тяжести в сравниваемых группах

Степени тяжести ВП	ВП и анемия (n=120)		ВП без анемии (n=60)		Разница между группами				
	n	P±m%	n	P±m%	P1	P2	P3	P4	P5
Нетяжелая ВП (n=98)	54	55,1±5,02	44	44,9±5,02	>0,05	<0,001	<0,001		
Мужчины	24	44,44±6,76	31	70,45±6,88	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,001
Женщины	30	55,56±6,76	13	29,55±6,88	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,001
Тяжелая ВП (n=82)	66	80,49±4,38	16	19,51±4,38	<0,001	<0,001	<0,001		
Мужчины	46	69,7±5,66	11	68,75±11,97	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001	<0,05
Женщины	20	30,3±5,66	5	31,25±11,97	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001	<0,05

Примечание: P1-достоверность различий показателей в группах больных ВП с анемией и без анемии; P2-достоверность различий показателей в группах больных с тяжелой и нетяжелой ВП и анемией; P3-достоверность различий показателей в группах больных с тяжелой и нетяжелой ВП без анемии; P4- достоверность различий показателей между мужчинами и женщинами в группе ВП с анемией; P5- достоверность различий показателей между мужчинами и женщинами в группе ВП без анемии.

Городские и сельские жители практически поровну были представлены среди пациентов обеих групп, соответственно, 49,17±4,56% и 50,83±4,56% в группе больных ВП и анемией, 45,0±6,42% и 55,0±6,42% в группе без анемии (p>0,05).

Обследованные лица в подавляющем большинстве были трудоспособного возраста, имели среднее образование (68,80±4,23% – в группе наблюдения и 74,55±5,62% – в группе сравнения, p>0,05) и работали на различных предприятиях и учреждениях (в группе наблюдения – 59,48±4,48% и в группе сравнения – 71,67±5,82%, p>0,05). Количество больных ВП и анемией, занятых до болезни физическим трудом (60,76±5,49%), преобладало над пациентами, занимавшимися умственным трудом (39,24±5,49%, p<0,05), но различия между характером профессионального труда пациентов в группах наблюдения и сравнения не выявлено.

По данным анамнеза, в группе наблюдения количество пациентов, злоупотребляющих алкоголем, было 49,28±6,01%, а в группе сравнения – 25,0±7,65% (p<0,05), причем подавляющее большинство среди них составили лица мужского

пола. Женщин, злоупотребляющих алкоголем было 3 человека (все в группе наблюдения). Количество курящих пациентов, преимущественно мужчин, в обеих группах было одинаково ( $68,33 \pm 4,25\%$  – в группе с анемией и  $61,67 \pm 6,28\%$  – в группе без анемии,  $p > 0,05$ ). Пневмония у больных обеих групп одинаково часто развивалась впервые ( $80,0 \pm 3,65\%$  случаев в группе наблюдения и  $73,33 \pm 5,71\%$  – сравнения,  $p > 0,05$ ).

Сопутствующие заболевания, главным образом, сердечно-сосудистой и дыхательной систем встречались у  $61,67 \pm 4,43\%$  больных группы наблюдения и  $41,66 \pm 6,36\%$  – сравнения ( $p < 0,01$ ) (таблица 2.2).

Как видно из таблицы 2.2, у пациентов ВП встречались такие сопутствующие заболевания дыхательной системы, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхоэктатическая болезнь среднетяжелого течения. Патология сердечно-сосудистой системы была представлена гипертонической болезнью (ГБ) I-II степени, ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IIa стадий. Хронические заболевания органов пищеварения и мочевыделительной системы были вне обострения, а эндокринные заболевания – в стадии субкомпенсации. У больных ВП с анемией достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще, чем в группе больных ВП без анемии, встречались заболевания органов дыхания, а также сердечно-сосудистой системы. Частота поражения других систем организма была одинаковой в обеих группах.

Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в анамнезе, свидетельствующие, очевидно, о снижении иммунитета, отмечали 36 (30,0%) больной группы наблюдения и 10 (16,67%) – группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и, соответственно, у 36,67% и 28,33% больных ( $p > 0,05$ ) внебольничная пневмония развивалась на фоне простудных заболеваний. Фактором, инициирующим ВП, в 45,83% случаев в группе наблюдения и 51,67% – группе сравнения было переохлаждение.

Таблица 2.2. Сопутствующие заболевания у пациентов с внебольничной пневмонией в сравниваемых группах

Сопутствующие заболевания	Пневмония с анемией (n=120)		Пневмония без анемии (n=60)		P
	Абс.	P±m%	Абс	P±m%	
Заболевания органов дыхания, в том числе:	35	29,17±4,15	10	16,67±4,81	<0,05
ХОБЛ	25	20,83±3,70	8	13,33±4,39	
Бронхиальная астма	5	4,16±1,82	3	5,00±2,81	
Бронхоэктатическая болезнь	5	4,16±1,82	1	1,66±1,65	
Заболевания ССС, в том числе:	31	25,83±3,99	8	13,33±4,38	<0,05
ИБС	6	5,00±1,98	1	1,66±1,65	
ГБ	24	20,00±3,65	7	11,66±4,14	
ХСН	29	24,16±3,90	5	8,33±3,56	<0,01
Заболевания органов пищеварения, в том числе:	17	14,16±3,18	4	6,67±3,22	>0,05
Язвенная болезнь	4	3,33±1,63	1	1,66±1,65	
Хр. гастрит	4	3,33±1,63	3	5,00±2,81	
Хр. панкреатит	3	2,50±1,42	0	0+6,25	
Хр. гепатит	10	8,33±2,52	1	1,66±1,65	
Хр. холецистит	1	0,83±0,82	1	1,66±1,65	
Заболевания ЛОР-органов, в том числе:	12	10,0±2,74	3	5,0±2,81	>0,05
Хр. тонзиллит	0	0+3,22	1	1,66±1,65	
Хр. ринит	5	4,16±1,82	1	1,66±1,65	
Хр. фарингит	3	2,50±1,42	0	0+6,25	
Хр. гайморит	2	1,66±1,16	0	0+6,25	
Хр. отит	2	1,66±1,16	1	1,66±1,65	
Заболевания мочевыделительной системы, в том числе:	4	3,33±1,63	0	0+6,25	>0,05
Хр. гломерулонефрит	1	0,83±0,82	0	0+6,25	
Хр. пиелонефрит	2	1,66±1,16	0	0+6,25	
Мочекаменная болезнь	1	0,83±0,82	0	0+6,25	
Эндокринные заболевания, в том числе:	7	5,83±2,14	0	0+6,25	>0,05
Аутоимунный тиреоидит	3	2,50±1,42	0	1,66±1,65	
Сахарный диабет 2 типа	4	3,33±1,63	1	1,66±1,65	
Итого:	74	61,67±4,43	25	41,67±6,36	<0,01

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравниваемых группах больных внебольничной пневмонией



Таким образом, у большинства больных ВП и анемией течение заболевания было отягощено сопутствующей патологией.

Диагноз ВП ставился на основании характерных клинических признаков болезни (лихорадка, кашель с мокротой, боль в грудной клетке, одышка, укорочение перкуторного звука, крепитация и/или мелкопузырчатые влажные хрипы, жесткое или бронхиальное дыхание, лейкоцитоз) с учетом рентгенологически подтвержденной воспалительной инфильтрации легочной ткани, а также места возникновения заболевания (вне стационара или дома сестринского ухода) [106]. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [211], содержание гемоглобина в периферической крови у мужчин менее 130 г/л и у женщин менее 120 г/л считалось характерным для анемии.

При расчете объема исследования была использована теория о достаточности 5-10% репрезентативной выборки от генеральной совокупности [34, 80]. Теоретические расчеты объема выборки выполнялись нами по формуле бесповторного отбора с поправкой на конечность генеральной совокупности [34]:

$$n = \frac{N}{1 + \Delta^2 \cdot N}, \text{ где}$$

$N$  – число больных внебольничной пневмонией,

$\Delta$  - доверительный интервал.

В Удмуртии в 2009 году зарегистрировано 7932 случая заболевания пневмонией, что при максимальной ошибке не более 10% позволило определить число пациентов для исследования равное 99. Для обеспечения надежных устойчивых результатов, которые можно было бы перенести на всю генеральную совокупность, нами было обследовано 180 пациентов ВП. Отбор больных проводился с применением случайной и типологической выборок. С целью систематизации отбора были разработаны критерии включения и исключения пациентов.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Внебольничная пневмония, подтвержденная клинически и рентгенологически.
2. Анемия, выявленная во время заболевания ВП.
3. Возраст пациентов от 18 до 65 лет.
4. Получение информированного согласия больного.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Анемия, выявленная до заболевания ВП.
2. Клинико-рентгенологическая картина специфических заболеваний бронхолегочной системы: туберкулез, опухоли, саркоидоз, инфаркт-пневмония, фиброзирующий альвеолит.
3. Наличие внелегочных очагов инфекции.
4. Беременность или лактация.
5. Отказ пациента от исследования.

Лечение больных внебольничной пневмонией.

Всем больным с момента поступления в стационар проводилась рациональная эмпирическая антибактериальная терапия с применением бета-лактамов (цефалоспорины III и IV поколения, аминопенициллины, карбапенемы), макролидов (азитромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, цiproфлоксацин), аминогликозидов (амикацин), метрогила в монотерапии или в различных комбинациях. Дезинтоксикация осуществлялась растворами кристаллоидов (глюкоза 5%, натрия хлорид 0,9%) и антиоксидантов (аскорбиновая кислота). Коррекция микроциркуляторных нарушений проводилась, по показаниям, дезагрегантами и препаратами реологического действия (пентоксифиллин, реополиглюкин), антикоагулянтами (гепарин), трансфузиями свежезамороженной плазмы. Применялись муколитические и бронхолитические средства, оксигенотерапия, физиолечение, ЛФК. Лечение анемии не проводилось.

До поступления в стационар самостоятельное или амбулаторное лечение пациентов первой группы составляло  $7,54 \pm 0,6$  дня, а второй –  $5,8 \pm 0,54$  дня ( $p < 0,05$ ). Продолжительность лечения в стационаре пациентов группы наблюде-

ния составила  $32,49 \pm 0,69$  дней, а больных группы сравнения –  $25,0 \pm 0,86$  дней ( $p < 0,05$ ).

Оценка эффективности терапии ВП проводилась по динамике исчезновения в процессе лечения таких признаков болезни, как лихорадка, интоксикация, кашель, отделение мокроты, боль в грудной клетке, одышка, а также перкуторных, аускультативных, рентгенологических изменений в легких и лабораторных показателей активности воспалительного процесса. С учетом этого состояние больных к концу стационарного лечения расценивалось как:

1. Выздоровление, если данные клинические признаки исчезали, а также отсутствовала инфильтрация и другие воспалительные изменения на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких.
2. Клиническое улучшение, если признаки исчезали не полностью и сохранялись остаточные воспалительные изменения на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких.

Этическая сторона исследования.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с руководством ICN по доброкачественной клинической практике, правилами GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Каждому больному разъяснялась цель исследования, какие-либо вероятные опасности, связанные с испытанием перед включением его в исследование. Исследование проводилось на основе информированного согласия больного, согласно пункту П. 4.6.1. приказа № 163 (ОСТ 9/500.14.001 - 2002) МЗ РФ. Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России». Пациенты в исследовании не относились к какой-либо уязвимой категории.

## **2.2 Методы лабораторно-инструментального исследования**

### **2.2.1 Рентгенологические методы исследования (рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки)**

Рентгенография органов грудной клетки при установлении диагноза ВП является одним из важных методов диагностики этого заболевания. Она проводилась в двух проекциях (передней прямой и боковой) на аппаратах Диагност – 56, РУМ-20М с УРИ и CR-25 (фирма AGFA).

При нетяжелой ВП рентгенография органов грудной клетки проводилась дважды (при поступлении и через 2 недели лечения). При тяжелой ВП пациенты проходили это исследование трижды (при поступлении, через 2 недели от начала лечения и перед выпиской из стационара). В случаях появления каких-либо осложнений или ухудшении состояния, неэффективности лечения рентгеновское исследование, включая компьютерную томографию, проводилось и в другие сроки.

Рентгенография органов грудной клетки применялась не только для диагностики распространенности пневмонического инфильтрата, но и для оценки степени тяжести и результата лечения (наличие или отсутствие изменений на рентгенограммах).

У больных с тяжелым и /или с затяжным течением воспалительного процесса проводилась компьютерная томография (КТ) на спиральном компьютерном томографе PQ 5000 «PICKER» и компьютерном томографе SCT-4500 TE для исключения туберкулеза и рака легкого, а также для диагностики полостей деструкции и других осложнений в легких.

### **2.2.2 Фибробронхоскопия**

Фибробронхоскопия (ФБС) больным ВП проводилась по показаниям: для забора мокроты на посев, при тяжелой ВП и затяжном течении, для исключения рака легкого у больных ХОБЛ старше 40 лет, а также в случаях возникновения различных осложнений воспалительного процесса в легких: экссудативный плеврит, кровохарканье, деструкция и т. д.

ФБС проводилась фибробронхоскопом Olympus BF-20 под местной анестезией 2% раствором лидокаина. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) получали путем аспирации отсосом после предварительного введения в бронхи 20 мл физиологического раствора хлорида натрия, затем она сеялась на питательные среды [79]. При нетяжелой внебольничной пневмонии ФБС проводилась через одну неделю лечения, при тяжелой – через две недели, а при тяжелой ВП с деструкцией легочной ткани – через две и три недели лечения. Пациентам с тяжелой ВП и деструкцией легочной ткани проводились также дополнительные санационные бронхоскопии для оптимизации результатов лечения [102].

### **2.2.3 Исследование насыщения артериальной крови кислородом**

У пациентов с ВП для оценки степени тяжести воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии определялось насыщение артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) пульсоксиметрами ОП-32 (Россия) и МЕК-110 Plus (Корея). На палец больного надевали устройство, состоящее из источника света и датчика. Датчик регистрирует поглощение проходящего света с двумя различными длинами волн пульсирующим потоком артериальной крови в сосудах кожи. На основании спектральных различий оксигемоглобина и дезоксигемоглобина пульсоксиметр моментально рассчитывает и отображает на цифровом дисплее процент оксигемоглобина, то есть  $\text{SaO}_2$ . Пульсоксиметр незаменим для непрерывной неинвазивной регистрации  $\text{SaO}_2$ .

## 2.2.4 Лабораторные методы

Для диагностики ВП и анемии, а также оценки тяжести, развития возможных осложнений, особенностей течения заболевания и эффективности лечения проводился общеклинический анализ крови, исследовались «острофазовые» белки крови, функциональные пробы печени, почек и другие лабораторные показатели. Параметры периферической крови определялись с помощью гематологического анализатора (Sysmex, Япония), лейкоцитарная формула изучалась в окрашенных мазках крови под световой микроскопией.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывался по показателям полного анализа крови с помощью формулы Кальф-Калифа [44]:

$$\text{ЛИИ (усл.ед.)} = \frac{(4\text{Ми} + 3\text{Ю} + 2\text{Пал} + \text{Сегм}) \times (\text{Плазм} + 1)}{(\text{МЦ} + \text{ЛЦ}) \times (\text{Эоз} + 1)}$$

Патогенез анемии уточнялся исследованиями в крови уровней медиаторов воспаления, показателей обмена железа и эритропоэтина. Определение концентрации сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) с вычислением коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) проводилось хемилюминесцентным методом наборами реактивов IRON liquidcolor, TIBC (Human, Germany). Концентрации в крови гепцидина, ферритина (СФ), эритропоэтина (ЭПО), интерлейкинов-6 и 10 (ИЛ-6, ИЛ-10) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) исследовались иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем, соответственно, DRG Hepcidin-25 (bioactive) ELISA (Германия), Ferritin EIA (VEDA.LAB., Франция), Biomerica EPO ELISA (США), ИЛ-6-ИФА-БЕСТ, ИЛ-10-ИФА-БЕСТ и ФНО-альфа-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР – БЕСТ», Новосибирск).

Общий белок определялся биуретовым методом, альбумин – с использованием бромкрезолового зеленого, а С-реактивный белок – с помощью иммунотурбидиметрии на автоматических биохимических анализаторах Huma Star 600 (Германия) и ABX Pentra 400 (Великобритания). Белковые фракции исследовались методом гелевого электрофореза на анализаторах Bio Sciences SAS 4 компании Не-

lena (Великобритания). Фибриноген определялся фотометрическим методом на автоматическом коагулометре Severon Alpha с использованием стандартных наборов фирмы Technoclone (Австрия). Клинические и биохимические параметры крови исследовались в первые сутки с момента поступления и при выписке больных из стационара.

### **2.3 Методы статистической обработки результатов исследований**

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета программ MS Excel 2007 (Microsoft), StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21. Проверка на нормальность распределения фактических данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Применялись описательные статистики с расчетом для параметрических признаков средней величины ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки средней величины ( $m$ ), минимума и максимума, а для непараметрических – медианы, нижнего и верхнего квартилей:  $Me$  ( $Q_H - Q_B$ ). Относительные величины представлялись в виде  $P \pm m$ . Достоверности разницы показателей оценивались для параметрических признаков с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, для непараметрических – посредством критериев Колмогорова-Смирнова ( $\lambda^2$ ) и Вилкоксона – Манна-Уитни ( $U$ ). Выявление и измерение связей между явлениями осуществлялось путем вычисления коэффициентов корреляции К. Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $\rho$ ), критерия согласия К. Пирсона ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### 2.3.1 Расчет относительного риска факторов развития анемии воспаления и их этиологических фракций

Для количественной характеристики влияния факторов риска на возникновение анемии у больных ВП была определена величина относительного риска (ОР), которая характеризует силу связи между воздействием и заболеванием по формуле (1):

$$OP = \frac{a*d}{b*c}, \text{ где здесь и в формуле 2:}$$

a — число больных, подвергающихся действию изучаемого фактора;

b — число лиц контрольной группы, подвергающихся действию изучаемого фактора;

c — число больных, не подвергающихся действию изучаемого фактора;

d — число лиц контрольной группы, не подвергающихся действию изучаемого фактора.

Контрольная группа была подобрана из числа обследованных лиц, путем уравновешенного отбора методом копии- пара, включавшем такие признаки, как пол, возраст.

Величину ОР считали значительной при 2 и более раз.

Достоверность связи воздействие-заболевание оценивали с помощью показателя  $\chi^2$ , который рассчитывали по формуле (2) :

$$\chi^2 = \frac{(ad - cb)^2 * (a + b + c + d)}{(a + b) * (c + d) * (a + c) * (b + d)}$$

Мы попытались количественно определить долю каждого фактора риска, который оказывает воздействие на этиологию (этиологическую фракцию) рассматриваемой болезни, в данном случае на формирование анемии. Величина этиологической фракции (EF) различных воздействий в причине болезни рассчитывалась в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ (1987) по формуле (3):

$$EF, \% = \frac{(RR-1)*100}{RR}, \text{ где } RR - \text{ это величина относительного риска (ОР).}$$



### 2.3.2 ROC-анализ

Для определения прогностической значимости некоторых показателей при ВП нами был применен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с помощью программы MedCalc 12.5.0.0. Это метод построения ROC-кривых, которые наиболее часто используются для оценки диагностических критериев. Численный показатель площади под характеристической ROC-кривой называется AUC (Area Under Curve). ROC-кривая показывает зависимость количества истинно положительных примеров от количества ложноположительных, позволяя добиться оптимального соотношения чувствительности и специфичности. По оси Y откладывается чувствительность (истинно положительные случаи), по оси X – 100% – специфичность (ложноположительные случаи). Значимость теста зависит от того насколько выше от диагонали находится ROC-кривая (чем больше площадь AUC под кривой). А сам уровень диагностического критерия называется точкой отсечения [190].

Работа выполнялась на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии (зав. – проф. Ю.В.Горбунов) ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России» (ректор – проф. Н. С. Стрелков) на базе пульмонологического отделения (зав. – к.м.н. О. И. Стародубцева) БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики» (главный врач – к.м.н. Н. А. Михайлова). Рентгенологические исследования легких (обзорная, компьютерная томография) проводились в рентгеновском отделении (зав. – Л. В. Жернакова). Иммуноферментные, биохимические и гематологические исследования выполнялись в соответствующих отделениях клинической лаборатории БУЗ УР 1 РКБ МЗ УР (зав. – к.м.н. И. А. Зворыгин).

### **Глава 3. Динамика клинических проявлений внебольничной пневмонии с анемическим синдромом в процессе лечения**

Как уже было сказано выше (глава 2.1), для выявления клинических особенностей течения внебольничной пневмонии с анемией обследовано 120 больных (70 мужчин и 50 женщин) в возрасте  $42,12 \pm 1,19$  лет, которые составили группу наблюдения. Группу сравнения образовали 60 больных ВП (42 мужчин и 18 женщин) без анемического синдрома в возрасте  $36,22 \pm 1,59$  лет. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, но отличались по возрасту.

У абсолютного большинства больных ВП обеих групп отмечалось острое начало заболевания: у 106 (89,07%) пациентов группы наблюдения и 57 (96,61%) – сравнения. Постепенный дебют пневмонии в этих группах больных констатирован, соответственно, лишь в 13 (10,92%) и 2 (3,38%) случаях.

Основные жалобы пациентов и объективные признаки ВП до и после лечения отражены в таблице 3.1.

Анализ клинической картины заболевания у больных исследуемых групп выявил достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженные проявления при ВП с анемией. При этом о выраженной активности и тяжести легочного воспаления свидетельствовали значительные общая слабость и утомляемость, фебрильная температура с ознобом и потливостью, одышка, тахипное, тахикардия, снижение показателей артериального давления, боли в грудной клетке, кашель со слизисто-гноющей и гноющей мокротой, акроцианоз, бледность кожи, бронхиальное дыхание, шум трения плевры при аускультации.

Таблица 3.1 Динамика основных клинических проявлений у больных внебольничной пневмонией в процессе лечения

Показатели	Пневмония с анемией (n=120)				Пневмония без анемии (n=60)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
Температура тела, °С, M ±m	120	38,9±0,04*,**	120	36,64±0,02*,**	60	38,49±0,09*,**	60	36,6±0,0001*,**
Озноб, потливость	78	65,0±4,35*,**	0	0+3,22**	29	48,33±6,45*,**	0	0+6,25**
Общая слабость, утомляемость	113	94,16±2,13*,**	34	28,33±4,11*,**	49	81,66±4,99*,**	9	15,0±4,61*,**
Головокружение	13	10,83±2,83**	0	0+3,22**	10	16,66±4,81**	0	0+6,25**
Головная боль	35	29,16±4,14**	0	0+3,22**	12	20±5,16*	0	0+6,25**
Сердцебиение	19	15,83±3,3**	0	0+3,22**	8	13,33±4,38	0	0+6,25
Боль в грудной клетке	73	60,83±4,45*,**	1	0,83±0,82**	23	35±6,15*,**	0	0+6,25**
Одышка	70	58,33±4,5*,**	17	14,17±3,18*,**	21	35±6,15*,**	2	3,33±2,32*,**
Кашель сухой	4	3,33±1,63*,**	28	23,33±3,86*,**	8	13,33±4,38*	7	11,67±4,15*
Кашель с мокротой	116	96,66±1,63*,**	11	9,48±2,72*,**	52	86,66±4,38*,**	1	1,67±1,65*,**
Мокрота слизистая	33	28,45±4,19*,**	10	8,33±2,52*,**	32	61,53±6,75*,**	1	1,67±1,65*,**
Мокрота слизисто-гнойная или гнойная	83	71,15±4,21*,**	1	1,72±1,21**	20	38,46±6,75*,**	0	0+6,25**
Снижение аппетита	33	27,5±4,07**	0	0+3,22**	11	18,33±4,99**	0	0+6,25**
Бледность кожи	74	61,66±4,43*,**	12	16,22±4,29*,**	22	36,66±6,22*,**	0	0+6,25*,**
Гиперемия лица	7	5,83±2,13	0	0+3,22	8	13,33±4,38	0	0+6,25
Акроцианоз	85	70,83±4,14*,**	0	0+3,22**	28	46,66±6,44*,**	0	0+6,25**
Притупление перкуторного звука	112	93,33±2,28**	0	0+3,22**	58	96,66±2,32**	0	0+6,25**
Дыхание везикулярное	11	9,16±2,63**	109	90,83±2,64**	11	18,33±4,99**	56	93,33±3,22**
Дыхание жесткое	14	11,66±3,10*,**	4	3,33±1,64**	15	25,0±5,59*,**	3	5,0±2,81**
Дыхание бронхиальное	22	18,33±3,53*,**	0	0+3,22**	0	0+6,25*	0	0+6,25

Продолжение таблицы 3.1

Показатели	Пневмония с анемией (n=120)				Пневмония без анемии (n=60)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
Дыхание везикулярное, ослабленное	73	60,83±4,45**	7	5,83±2,13**	34	56,66±6,39**	1	1,67±1,65**
Хрипы сухие	26	21,66±3,76**	6	5,0±1,99**	9	15,0±4,60**	1	1,67±1,65**
Хрипы влажные	45	37,5±4,41**	0	0+3,22**	21	35,0±6,15**	0	0+6,25**
Крепитация	15	12,5±3,01**	3	2,5±1,43**	11	18,33±4,99**	2	3,33±2,32**
Шум трения плевры	28	23,33±3,86*,**	16	13,33±3,10**	7	11,67±4,15*	4	6,67±3,22
ЧДД в 1 минуту, M±m	120	24,0±0,38*,**	120	16,84±0,23**	60	19,58±0,56*,**	60	16,15±0,11**
ЧСС в 1 минуту, M±m	120	94,0±1,35*,**	120	78,18±1,02*,**	60	86,96±1,46*,**	60	70,73±0,97*,**
АД сист, мм рт. ст., M±m	120	112,27±1,63*,**	120	117,53±1,07**	60	119,66±2,07*	60	120,0±1,87
АД диаст, мм рт. ст., M±m	120	73,17±1,15*	120	75,49±0,71	60	77,55±1,32*	60	77,89±1,22

Примечание: \* – достоверность различий между группами до или после лечения, \*\* – достоверность различий в процессе лечения внутри одной группы

Температура тела 39<sup>0</sup>С и более наблюдалась у 73 (60,83±4,46%) больных группы наблюдения, что было достоверно (p<0,05) чаще, чем у пациентов группы сравнения – у 25(41,67±6,37%). Среди них пациентов с гектической температурой тела (40<sup>0</sup>С) оказалось также достоверно (p<0,05) больше в группе больных ВП и анемией (15,0±3,26% против 5,0±2,81% в группе сравнения). Лихорадка у большинства больных группы наблюдения сопровождалась ознобом и потливостью. В обеих группах пациентов повышение температуры тела коррелировало с числом дыхательных движений (ЧДД) в 1 минуту (ρ=0,42, p=0,009 – в группе наблюдения и ρ=0,41, p=0,039 – в группе сравнения) и числом сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту (соответственно, ρ=0,439, p=0,006 и ρ=0,41, p=0,049). Поскольку температурная реакция была достоверно (p<0,05) выше у больных ВП и анемией, по сравнению с больными без анемии, соответственно, одышка (тахипноэ) и тахикардия были более характерны больным группы наблюдения. В то же время, та-

хикардия у больных легочным воспалением и анемией имела достоверную прямую зависимость от лейкоцитоза крови ( $\rho=0,35$ ,  $p=0,03$ ), увеличения СОЭ ( $\rho=0,349$ ,  $p=0,034$ ), уровня острофазового белка ферритина ( $\rho=0,47$ ,  $p=0,02$ ) и, как следствие токсического влияния продуктов воспаления на сердечно-сосудистую систему (миокард), отражала более тяжелое течение заболевания. В этом же ключе тяжелого течения легочного воспаления следует рассматривать и достоверно более низкие уровни систолического и диастолического артериального давления у больных ВП и анемией, которые коррелировали с уменьшением числа эритроцитов, соответственно,  $\rho=0,36$ ,  $p=0,026$  и  $\rho=0,33$ ,  $p=0,042$ , а также падением уровня гемоглобина в крови, соответственно,  $\rho=0,42$ ,  $p=0,009$  и  $\rho=0,39$ ,  $p=0,017$ . Аналогичной достоверной зависимости показателей систолического и диастолического АД от параметров красной крови у больных группы сравнения не наблюдалось.

Характер и выраженность клинических проявлений во многом определялись распространенностью воспалительных изменений в легких и развившимися осложнениями. Из таблицы 3.2. видно, что у больных ВП с анемией наблюдалась достоверно большая, чем в группе сравнения, распространенность поражения легочной ткани. Воспалительные изменения в легких имели полисегментарный (3 и более), нередко сливной, долевым или субтотальным характером. Двусторонний воспалительный процесс выявлялся в 40,83% случаев. При ВП без анемии наблюдалась сегментарная или полисегментарная воспалительная инфильтрация с вовлечением двух или трех сегментов в пределах одной или нескольких долей легких. Преобладали односторонние воспалительные изменения, чаще поражалось левое легкое (60,86%) по сравнению с правым (39,13%,  $p<0,05$ ).

Таблица 3.2. Распространенность патологического процесса в легких у больных внебольничной пневмонией

Локализация патологического процесса в легких	Группы больных				P
	Пневмония с анемией (n=120)		Пневмония без анемии (n=60)		
	абс.	P±m%	абс.	P±m%	
Одностороннее поражение	71	59,16±4,49	46	76,67±5,46	<0,05
Правое легкое	39	54,92±5,91	18	39,13±7,20	>0,05
Левое легкое	32	45,07±5,91	28	60,86±7,20	>0,05
Двустороннее поражение	49	40,83±4,49	14	23,33±5,46	<0,05
Поражены один – два сегмента	7	5,83±2,14	19	31,67±6,01	<0,001
Поражено три и более сегментов	113	94,17±2,14	41	68,33±6,01	<0,001

Примечание: P - достоверность различий показателей в сравниваемых группах больных внебольничной пневмонией

Осложнения, развившиеся у больных ВП обобщены в таблице 3.3, из которой следует, что у пациентов с ВП и анемией достоверно ( $p<0,05$ ) чаще, чем у больных ВП без анемии, развивались острая дыхательная недостаточность (ОДН) 3 степени (14,16%), парапневмонический экссудативный плеврит (38,33%), деструктивное поражение легких (37,5%), инфекционно-токсический шок (12,5%), токсический гепатит (7,5%), кровохарканье (14,17%), реактивная лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов (35,0%). У пациентов группы сравнения достоверно чаще наблюдалась острая дыхательная недостаточность 1 степени (51,67%).

Таблица 3.3 Частота осложнений внебольничных пневмоний в сравниваемых группах пациентов

Осложнения	Пневмония с анемией (n=120)		Пневмония без анемии (n=60)		P
	Абс.	P±m%	Абс.	P±m%	
ОДН 1 степени	44	36,67±4,40	31	51,67±6,45	<0,05
ОДН 2 степени	59	49,17±4,56	21	35,00±6,15	>0,05
ОДН 3 степени	17	14,17±3,18	1	1,67±1,65	<0,001
Деструкция легких, в том числе:	45	37,5±4,42	4	6,67±3,22	<0,001
Абсцесс легких	16	13,33±3,10	0	0±6,25	>0,05
Плеврит экссудативный	46	38,33±4,44	14	23,33±5,46	<0,05
Миокардит	8	6,66±2,21	2	3,33±2,31	>0,05
Нефропатия	7	5,83±2,13	0	0±6,25	>0,05
Пиопневмоторакс	2	1,66±1,16	0	0±6,25	>0,05
Токсический гепатит	9	7,50±2,40	1	1,67±1,65	<0,05
Инфекционно-токсический шок	15	12,5±3,02	2	3,33±2,32	<0,05
Кровохарканье	17	14,17±3,18	3	5,0±2,8	<0,05
Реактивная лимфаденопатия	42	35,0±7,36	10	16,67±4,81	<0,05
Всего	120	100-3,22	53	88,33±4,15	<0,05

Примечание: P – достоверность различий показателей в сравниваемых группах больных внебольничной пневмонией

После проведенного курсового лечения пневмоний наблюдалась положительная динамика клинических проявлений болезни у пациентов обеих групп (таблица 3.1). У подавляющего большинства больных нормализовалась температура тела. Уменьшились или исчезли одышка, кашель с мокротой, общая сла-

бость, ознобы, потливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, улучшился аппетит. Значительные благоприятные сдвиги претерпели и физические данные: исчезли акроцианоз, притупление перкуторного звука, влажные хрипы, тахипноэ, тахикардия, у большинства больных выслушивалось везикулярное дыхание. Однако, к моменту выписки из стационара в группе больных ВП и анемией, в отличие от группы пациентов с ВП без анемии, отмечалась тенденция к более медленному исчезновению ряда симптомов: сохранялись слабость и утомляемость у 28,33% больных группы наблюдения и у 15,0% – группы сравнения ( $p < 0,05$ ), одышка (соответственно, у 14,17% и 3,33% пациентов,  $p < 0,01$ ), кашель со слизистой мокротой (соответственно, у 8,33% и 1,67%,  $p < 0,05$ ), сухой кашель (соответственно, у 23,33% и 11,67% пациентов,  $p < 0,05$ ), бледность кожи (соответственно, у 16,22% и 0% больных,  $p < 0,05$ ), что указывало на более тяжелое, затяжное течение пневмонии в данной группе. Некоторые другие признаки болезни, такие как боль в грудной клетке, ослабленное везикулярное дыхание, шум трения плевры, крепитация, сухие хрипы с одинаковой частотой сохранялись в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с ВП без анемии нормализация температуры тела наблюдалась на 2-7 ( $3,7 \pm 0,16$ ) дни лечения, купирование кашля – на 6-11 ( $9,3 \pm 0,19$ ) дни, исчезновение перкуторных и аускультативных проявлений – в течение 10-21 ( $16,1 \pm 0,35$ ) дней. В группе больных ВП и анемией обратное развитие клинических признаков заболевания проходило достоверно ( $p < 0,001$ ) медленно: исчезновение признаков интоксикации, снижение и нормализация температуры тела отмечались в пределах 3-12 ( $5,9 \pm 0,20$ ) дней, исчезновение кашля – на 8-17 ( $13,6 \pm 0,12$ ) дни, уменьшение и регресс перкуторных и аускультативных феноменов у большинства пациентов – к концу 17-28 ( $23,8 \pm 0,22$ ) дней лечения. У ряда больных температура тела на уровне субфебрильных цифр сохранялась на протяжении всего срока стационарного лечения – у 37 ( $30,83 \pm 4,22\%$ ) пациентов с ВП и анемией и 7 ( $11,67 \pm 4,15\%$ ) пациентов группы сравнения ( $p < 0,01$ ).

Сатурация артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ) у пациентов обеих групп была достоверно ( $p < 0,001$ ) сниженной относительно нормальных величин, при-



чем этот показатель в группе больных ВП и анемией оказался также достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у больных ВП без анемии (таблица 3.4).

Таблица 3.4 Насыщение артериальной крови кислородом у пациентов с внебольничной пневмонией в процессе лечения

Показатель	Норма n=30	ВП и анемия n=120		ВП без анемии n=60	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
SaO <sub>2</sub>	98,7±0,1	*91,2±0,34*	*95,06±0,25*,**	*94,44±0,22*	*98,39±0,14**

Примечание: \*слева – достоверность разницы показателей между группами больных ВП с анемией и без анемии; \*справа - достоверность разницы показателей с нормой; \*\* - достоверность разницы показателей в процессе лечения.

В обеих группах больных показатели насыщения артериальной крови кислородом имели обратные корреляции с числом дыхательных движений в 1 минуту (ЧДД), соответственно,  $\rho = -0,40$ ,  $p = 0,048$  – в группе наблюдения и  $\rho = -0,82$ ,  $p = 0,010$  – в группе сравнения. Учитывая достоверно низкие показатели сатурации крови кислородом и достоверное увеличение ЧДД (таблица 3.1) в группе пациентов с ВП и анемией, в отличие от пациентов без анемии, следует констатировать факт наличия более выраженной степени острой дыхательной недостаточности, а, следовательно, тяжести воспалительного процесса у больных ВП с малокровием.

К моменту выписки из стационара показатель сатурации крови кислородом в обеих группах больных достоверно ( $p < 0,01$ ) повысился и нормализовался в группе пациентов с ВП без анемии. В группе наблюдения повышение этого показателя не достигло параметров здоровых лиц, что указывало на сохранение явления гипоксемии у больных ВП с анемическим синдромом, и, очевидно, было связано с сохранением остаточной местной воспалительной реакции бронхолегочной системы.

Характеристика течения и исходов внебольничных пневмоний в процессе лечения представлена в таблице 3.5, из которой следует, что у больных ВП и анемией наблюдалось достоверно ( $< 0,01$ ) более медленное, чем в группе сравнения, разрешение легочной воспалительной инфильтрации. Затяжное течение ВП наблюдалось в 2 раза чаще, большинство пациентов выписано с клиническим улуч-

шением (регрессом клинических проявлений и остаточными изменениями на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких), а с выздоровлением (исчезновением клинических и рентгенологических признаков) – только 35,0 %, что достигалось за счет более длительного нахождения в стационаре. В группе сравнения большинство больных, напротив, выписано с выздоровлением (60,0%),  $p < 0,01$ .

Таблица 3.5 Течение и исходы стационарного лечения внебольничных пневмоний

Исходы	Пневмония с анемией (n=120) P±m,%	Пневмония без анемии (n=60) P±m,%	P
Затяжное течение	(n=51) 42,5±4,51	(n=11) 18,33±5,0	<0,001
Выздоровление	(n=42) 35,0±4,35	(n=36) 60,0±6,32	<0,01
Клиническое улучшение	(n=78) 65,0±4,35	(n=24) 40,0±6,32	<0,01

Таким образом, клиническое течение внебольничных пневмоний с анемией и без анемии оказалось различным. Внебольничная пневмония с анемией, начиналась остро, часто с гектической температуры, развивалась и протекала тяжелее и дольше по времени. Достоверно большему количеству больных ВП и анемией, в отличие от больных ВП без анемии, были характерны слабость и утомляемость, одышка, бледность кожных покровов, тахикардия и тахипноэ, склонность к гипотонии, что можно объяснить гемической и тканевой гипоксией. У больных ВП и малокровием чаще выделялась слизисто-гнойная и гнойная мокрота, свидетельствующая об остроте и тяжести воспалительного процесса. Тяжелое состояние больных и затяжное течение легочного воспаления наблюдалось чаще при ВП с анемией, а нетяжелое – у больных ВП без анемии. При рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки при ВП с анемией, оказались более характерными полисегментарный или мультилобарный односторонний либо двусторонний воспалительный процессы в легких. Количество осложнений также преобладало у больных ВП и анемией, среди которых выделялись

острая дыхательная недостаточность II-III степеней, деструктивный процесс, экссудативный плеврит. ВП с анемией, сопровождалась более выраженным, по сравнению с ВП без анемии, снижением показателей насыщения артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ). По срокам обратного развития основных клинических проявлений в процессе лечения группа больных ВП без анемии не отличалась от таковой при типичном (классическом) течении ВП, а группа больных ВП с анемией характеризовалась достоверно ( $p < 0,01$ ) более медленным (затяжным), чем в группе сравнения, исчезновением клинических проявлений заболевания [107].

#### **Глава 4. Динамика показателей периферической крови и «острофазовых» белков у больных внебольничной пневмонией с анемическим синдромом в процессе лечения**

Основные показатели периферической крови у обследованных больных представлены в таблице 4.1, из которой следует, что количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в группе пациентов с ВП и анемией были достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже этих показателей здоровых людей и пациентов с ВП без анемического синдрома и составили в среднем у мужчин, соответственно,  $3,62 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$  (с колебаниями в пределах  $1,87-4,52 \times 10^{12}/л$ ) и  $111,64 \pm 1,98$  г/л (56-129 г/л), а у женщин, соответственно,  $3,77 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$  ( $2,59-4,51 \times 10^{12}/л$ ) и  $103,27 \pm 2,46$  г/л (52-119 г/л). У 67 (55,83%) пациентов с ВП группы наблюдения выявлялась легкая анемия с уровнем гемоглобина в пределах 110,0-129,0 (в среднем  $118,57 \pm 0,64$ ) г/л. Умеренная (среднетяжелая) анемия (40,0%) наблюдалась у 25 мужчин и 23 женщин с концентрацией гемоглобина в крови от 80,0 до 109,0 ( $100,56 \pm 1,12$ ) г/л. Общее количество больных ВП с тяжелой анемией составило 5 (4,17%) человек (мужчин – 2, женщин – 3) с колебаниями уровня гемоглобина от 52 до 78 ( $64,80 \pm 4,84$ ) г/л. Средняя концентрация гемоглобина в крови пациентов обоего пола в целом была снижена относительно нормы в 1,35 раза и составила  $108,15 \pm 2,73$  г/л.

Анемия у больных ВП, в целом, носила нормохромный, нормоцитарный характер, с тенденцией к продукции у женщин гипохромных эритроцитов, что, возможно, было связано с функциональным дефицитом железа. В ответ на анемию наблюдалась активизация эритропоэза, что сопровождалось достоверным повышением числа ретикулоцитов ( $13,98 \pm 0,58\%$ ,  $p < 0,001$ ). Ретикулоцитоз сохранялся и к моменту выписки больных из стационара ( $16,37 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$ ), что было связано с потребностью в увеличении продукции эритроцитов и восстановлении уровня гемоглобина.

У больных ВП группы сравнения параметры красной крови колебались в пределах референтных величин, однако средняя концентрация гемоглобина

(130,0±1,6 г/л) у женщин оказалась достоверно ниже нормальных значений (134,34±0,59 г/л, p<0,05). Анемический синдром у большинства больных развивался в остром периоде легочного воспаления, в среднем на 6-ой день от начала заболевания. У 30 (25%) пациентов малокровие сформировалось на 2-3 день болезни, у 41 (34,17%) – на 4-6 дни, у 34 (28,33%) – на 7-9 дни, а у 15 (12,5%) – на 10-12 дни.

Анемия сопутствовала синдрому системного воспалительного ответа и у подавляющего большинства больных – 94 (78,3%) развитие малокровия предшествовало появлению других осложнений легочного воспаления, а у остальных 21,7% больных совпало по времени с их формированием. О возможности развития анемии в условиях воспалительной интоксикации организма может свидетельствовать, в частности, выявленная обратная связь между лихорадкой и числом эритроцитов ( $\rho=-0,376$ ,  $p=0,02$ ).

Таблица 4.1 Показатели периферической крови у больных пневмонией в динамике лечения (M±m)

Показатели периферической крови	Здоровые лица (доноры крови) (n=95)	Пневмония с анемией (n=120)		Пневмония без анемии (n=60)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты*10 <sup>12</sup> /л, м	4,67±0,03	*3,62±0,08*,**	*3,98±0,06*,**	*4,65±0,07	*4,79±0,05
Эритроциты*10 <sup>12</sup> /л, ж	4,32±0,03	*3,77±0,08*,**	*4,05±0,06*,**	*4,25±0,04	*4,33±0,09
Гемоглобин, г/л, м	144,99±0,72	*111,64±1,98*,**	*120,06±1,97*,**	*146,53±1,81	*146,57±1,29
Гемоглобин, г/л, ж	134,34±0,59	*103,27±2,46*,**	*114,12±2,3*,**	*130±1,6*	*131,45±2,1
MCV, фл, м	92,55±0,47	95,01±2,01	90,29±1,48	91,23±1,17	90,90±1,34
MCV, фл, ж	92,10±0,63	*86,5±1,94*	*86,9±1,6*	*95,29±2,02	*94,72±1,5
МСН, пг, м	31,21±0,16	31,04±0,69	30,40±0,47	30,78±0,34	30,79±0,31
МСН, пг, ж	31,12±0,21	*26,59±0,64*	*28,01±0,59*	*30,75±0,46	*30,88±0,34
МСНС, г/л, м	337,30±0,37	329,42±4,55	337,92±2,85	338,23±3,13	338,33±3,56
МСНС, г/л, ж	336,30±0,34	*313,37±4,91*	*317,34±4,07*	*333,76±3,75	*339,2±4,04
Ретикулоциты, %	7,6±0,42	*13,98±0,58**,*	*16,37±0,8**,**	*7,36±0,47	*8,21±0,76
Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л	249,2±4,55	*410,73±15,6**,**	*335,82±12,37**,**	*301,0±6,21*,**	*253,97±7,85**
Лейкоциты, х10 <sup>9</sup> /л	6,34±0,11	11,08±1,02*,**	7,42±0,24**	10,14±0,86*,**	7,53±0,26**
Базофилы, %	0,84±0,05	0,47±0,08*,**	1,08±0,1**	0,88±0,27	1,17±0,19
Базофилы, х10 <sup>9</sup> /л	0,05±0,004	0,05±0,007**	0,08±0,008**	0,06±0,01	0,08±0,01

Продолжение таблицы 4.1

Показатели периферической крови	Здоровые лица (доноры крови) (n=95)	Пневмония с анемией (n=120)		Пневмония без анемии (n=60)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эозинофилы, %	2,45±0,12	2,05±0,21**	3,53±0,32**,*	2,65±0,46	3,4±0,43*
Эозинофилы, х 10 <sup>9</sup> /л	0,16±0,008	0,15±0,017**	0,25±0,02**	0,21±0,038	0,26±0,04
Миелоциты нейтр, %	0	*0,18±0,03	0	*0,07±0,04	0
Нейтрофилы п/я, %	0,70±0,29	4,08±0,92*,**	0,55±0,15**	2,09±0,6*,**	0,34±0,22**
Нейтрофилы п/я, х 10 <sup>9</sup> /л	0,04±0,003	0,45±0,11*,**	0,04±0,009**	0,21±0,16*,**	0,03±0,02**
Нейтрофилы с/я, %	54,26±0,77	*64,83±1,58*,**	53,08±1,07**	*59,33±2,29*,**	52,33±1,65**
Нейтрофилы с/я, х 10 <sup>9</sup> /л	3,44±0,08	*7,18±0,39*,**	3,84±0,18**	*5,96±0,45*,**	3,82±0,23**
Лимфоциты, %	32,40±0,65	*20,5±1,31*,**	33,30±1,00**	*25,83±2,0*,**	32,38±0,13**
Лимфоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	2,05±0,04	*1,69±0,09*,**	2,43±0,11*,**	*2,62±0,16*	2,37±0,13*
Моноциты, %	9,35±0,29	7,74±0,57*	8,42±0,43	9,03±0,78	9,60±1,56
Моноциты, х 10 <sup>9</sup> /л	0,59±0,02	0,86±0,07*,**	0,63±0,03**	0,92±0,09*,**	0,72±0,06**
СОЭ, мм/ч м	7,31±0,18	*48,01±2,02*	*43,28±3,82*	*26,86±2,54*,**	*18,09±2,11*,* *
СОЭ, мм/ч ж	11,5±0,23	*40,19±2,62±*,**	28,56±2,63*,**	*28,23±3,72*	23,66±3,46*

Примечание: \*слева – достоверность различий показателей между группами обследованных; \*справа – с нормой; \*\* - в процессе лечения.

Следует также обратить внимание на существование корреляций между провоспалительными цитокинами ИЛ-6 и ФНО-α и показателями красной крови. Наблюдались обратные, средней силы зависимости числа эритроцитов от ИЛ-6 ( $\rho=-0,635$ ,  $p=0,002$ ), уровня гемоглобина от ИЛ-6 ( $\rho=-0,629$ ,  $p=0,02$ ), а также количества эритроцитов от ФНО-α ( $\rho=-0,563$ ,  $p=0,04$ ), что не исключает участия указанных медиаторов воспаления в преждевременной деструкции нормальных эритроцитов активированными моноцитами и макрофагами и/или неадекватной степени анемии продукции эндогенного эритропоэтина [74, 209]. У больных ВП без анемии корреляции между числом эритроцитов и указанными цитокинами были незначительными, соответственно, ( $\rho=-0,543$ ,  $p=0,266$ ) и ( $\rho=-0,40$ ,  $p=0,60$ ).

Общее количество лейкоцитов в крови больных обеих групп в разгаре легочного воспаления оказалось в 1,75 - 1,6 раза больше, чем у практически здоровых людей с колебаниями от  $2,2$  до  $33,5 \times 10^9/\text{л}$  у больных группы наблюдения и от  $4,2$  до  $21,8 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов группы сравнения. Количество больных с лейкоцитозом  $12,0 \times 10^9/\text{л}$  и более не отличалось в сравниваемых группах и составило, соответственно, 41 ( $34,17 \pm 4,33\%$ ) и 21 ( $35,0 \pm 6,16\%$ ) человек,  $p > 0,05$ . В то же время, число больных с лейкопенией менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  достоверно ( $p < 0,01$ ) преобладало в группе пациентов с ВП и анемией, по сравнению с группой больных без анемии, соответственно, 28 ( $23,33 \pm 3,86\%$ ) и 0 ( $0 \pm 6,25\%$ ) человек. Лейкоцитоз характеризовался преимущественным увеличением содержания сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов, присутствием более молодых ядерных их форм, вплоть до появления миелоцитов (лейкемоидной реакцией). Вместе с тем, нейтрофильный лейкоцитоз у пациентов с ВП и анемией был более выражен, чем в группе пациентов с ВП без анемического синдрома: количество сегментоядерных нейтрофилов составило в сравниваемых группах, соответственно,  $7,18 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$  и  $5,96 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Количество обследованных лиц с лейкемоидной реакцией в группе больных пневмонией с малокровием, оказалось достоверно ( $p < 0,001$ ) больше таковой в группе пациентов без анемии, соответственно, 35 ( $29,16 \pm 4,15\%$ ) и 5 ( $8,33 \pm 3,57\%$ ). При этом обнаруживались различные вариации содержания незрелых и зрелых нейтрофилов – от 0 до 8,0 % миелоцитов, 0-10% метамиелоцитов, 0-62% палочкоядерных и 21-89% сегментоядерных форм в группе наблюдения и 0-1% миелоцитов, 0-4% метамиелоцитов, 0-16% палочкоядерных и 34-82% сегментоядерных форм в группе сравнения. У 10 (8,33%) пациентов с ВП и анемией лейкемоидная реакция сопровождалась лейкопенией. Сказанное выше согласовалось с величиной лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в исследуемых группах пациентов: в группе наблюдения этот показатель ( $2,61 \pm 0,23$ ) был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе сравнения ( $1,8 \pm 0,26$ ).

В крови пациентов обеих групп выявлялось также достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение абсолютного количества моноцитов, хотя процентное их содержание,

как и базофилов в группе наблюдения было достоверно снижено за счет нейтрофилиза. Содержание абсолютного числа базофильных и эозинофильных гранулоцитов в крови больных сравниваемых групп не отличалось от величин в группе здоровых людей. У больных обеих групп выявлялась относительная лимфоцитопения при достоверном ( $p < 0,001$ ) увеличении абсолютного числа лимфоцитов в группе сравнения и статистически значимом ( $p < 0,001$ ) абсолютном их снижении в группе наблюдения.

Нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз и лимфоцитопения, наблюдаемые в крови больных в остром периоде воспаления легочной паренхимы, свидетельствовали о том, что основную противомикробную защиту в разгаре заболевания оказывали нейтрофильные гранулоциты и моноциты, а иммунный ответ с участием лимфоцитов был подавлен. Лейкопения, развившаяся у ряда больных ВП и анемией, может быть объяснена временным истощением их костно-мозгового запаса, вследствие повышения мобилизации и секвестрации (утилизации) нейтрофилов в очагах легочного инфекционного воспаления и является свидетельством тяжелого течения пневмонии [106, 111].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у всех обследованных пациентов повышалась, однако в группе больных ВП и анемией она была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше показателей здоровых лиц и больных без анемического синдрома. Данный факт согласуется с наличием в крови больных группы наблюдения обратных корреляций между показателем СОЭ и числом эритроцитов ( $r = -0,535$ ,  $p = 0,001$ ), СОЭ и уровнем гемоглобина ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,02$ ) и свидетельствует, при отсутствии таковых у пациентов группы сравнения, о связи повышения СОЭ как с увеличением содержания «острофазовых» белков в крови, так и развитием анемии. Между величиной СОЭ и количеством лейкоцитов, СОЭ и числом кровяных пластинок больных ВП также определялась средней силы положительная зависимость (соответственно,  $r = 0,525$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,422$ ,  $p = 0,032$ ), что характеризует эти показатели как простые и доступные методы диагностики и мониторинга течения воспалительного процесса.



Анализ количества тромбоцитов в остром периоде легочного воспаления показал, что содержание кровяных пластинок у пациентов обеих сравниваемых групп оказалось достоверно ( $p < 0,01$ ) выше показателей нормы. В то же время, у пациентов группы наблюдения содержание тромбоцитов достоверно ( $p < 0,001$ ) превышало таковое в группе сравнения при колебаниях их числа в пределах, соответственно,  $72-1003 \times 10^9/\text{л}$  и  $119-544 \times 10^9/\text{л}$ . Причем, тромбоцитоз  $400 \times 10^9/\text{л}$  и более в группе больных ВП и анемией наблюдался у 76 ( $63,33 \pm 4,40\%$ ) человек против 21 ( $35,0 \pm 6,16\%$ ) в группе пациентов без анемии ( $p < 0,001$ ). Тромбоцитопения  $150 \times 10^9/\text{л}$  и ниже была менее характерна, однако также достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще встречалась у больных группы наблюдения, чем в группе сравнения, соответственно, у 16 ( $13,33 \pm 3,10\%$ ) и у 2 ( $3,33 \pm 2,32\%$ ) обследованных. Из сказанного следует, что у больных ВП происходит усиление тромбоцитопоза, более выраженное при воспалении, протекающем с анемией. Причем следует также обратить внимание на факт существования прямой взаимосвязи между количеством тромбоцитов и лейкоцитов в крови больных ВП и анемией ( $r = 0,382$ ,  $p = 0,02$ ), что свидетельствует о согласованной роли этих клеток в регулировании воспалительной реакции и иммунитета. Подобной корреляции тромбоцитов и лейкоцитов у пациентов с ВП без анемии не наблюдалось ( $r = 0,172$ ,  $p = 0,434$ ).

Тромбоцитоз, очевидно, является защитной реакцией, направленной не только на уничтожение возбудителя, вызвавшего патологический процесс, регулирование местной воспалительной реакции и иммунитета, но и на развитие репарации поврежденных тканей. Известно, что кровяные пластинки продуцируют и выделяют биологически активные вещества (серотонин, гистамин, катионные белки, фактор 4, факторы роста, простагландины, гидролитические ферменты, каталаза,  $\beta$ -тромбоглобулин, тромбоцитактивирующий фактор, факторы свертывания крови и др.), способные индуцировать или усиливать воспалительную реакцию, фагоцитоз, репаративную регенерацию [111]. Тромбоциты у больных ВП активируются продуктами воспаления и способны к образованию агрегатов [49], вероятно, для обеспечения фагоцитоза возбудителя. Различной величины агрегаты

тромбоцитов в ряде случаев наблюдались в мазках крови у обследованных нами пациентов, преимущественно с ВП и анемией (Рисунок 1).

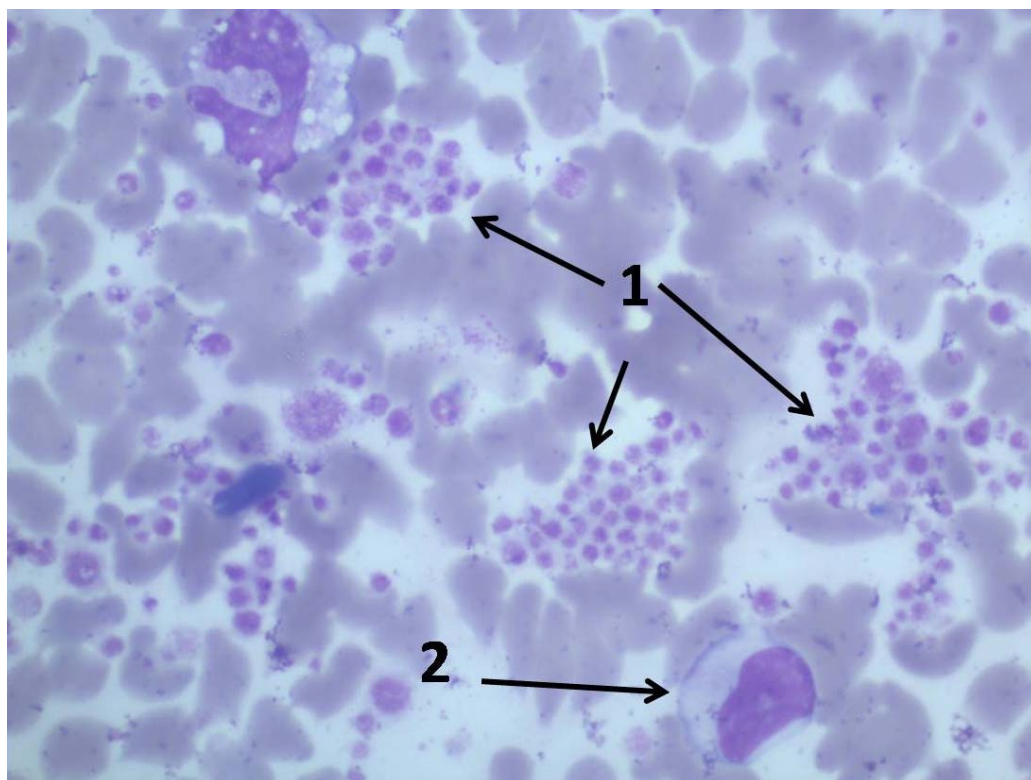


Рисунок 1. Микрофотография мазка периферической крови у больного К., 59 лет с диагнозом внебольничная пневмония. Показаны агрегаты тромбоцитов (1), моноцит (2).

Лечение пневмоний сопровождалось улучшением ряда параметров периферической крови (таблица 4.1). К концу курсового лечения пневмоний у больных обеих групп нормализовалось общее содержание лейкоцитов и нейтрофилов, снизились, но оставались повышенными, относительно референтных величин, показатели СОЭ. Одновременное достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение абсолютного числа лимфоцитов в крови свидетельствовало о возможной активизации иммунологических процессов. К моменту выписки из стационара количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокритная величина у больных группы наблюдения существенно возросли по сравнению с исходными значениями, но оставались достоверно сниженными по отношению, как к показателям нормы, так и группы сравнения. Содержание кровяных пластинок у пациентов группы сравнения нормализовалось. В то же время, у пациентов группы наблюдения количество тром-

боцитов достоверно ( $p < 0,001$ ) снизилось, оставаясь, однако, на уровне выше показателей группы здоровых людей и пациентов группы сравнения.

Содержание «острофазовых» белков, таких как  $\alpha$ -1- и  $\alpha$ -2-глобулины, фибриноген и СРБ, в крови пациентов обеих групп было достоверно повышено, по сравнению с показателями здоровых людей (таблица 4.2). В то же время, концентрации указанных белков имели достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие уровни в группе больных ВП и анемией, чем у пациентов с ВП без анемии, что указывало на остроту и тяжесть легочного воспалительного процесса, протекающего с низкими показателями эритроцитов и гемоглобина. Заслуживали внимание в этом плане результаты корреляционного анализа СРБ, как индикатора активности и тяжести воспалительного процесса, с клиническими признаками заболевания и показателями крови. Так, между уровнем СРБ и выраженностью лихорадки обнаруживалась положительная, средней силы взаимосвязь ( $\rho = 0,506$ ,  $p = 0,019$ ), прямые корреляции выявлялись и между СРБ и тахипноэ ( $\rho = 0,458$ ,  $p = 0,037$ ), СРБ и тахикардией ( $\rho = 0,514$ ,  $p = 0,041$ ). СРБ положительно взаимодействовал с тромбоцитами ( $\rho = 0,448$ ,  $p = 0,042$ ), регулируя, очевидно, их функции в условиях воспаления.  $\gamma$ -глобулиновая фракция белков крови в острый период болезни была достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в группе больных ВП с анемией, чем в группе без анемии, в то время как количество альбуминов, напротив, оказалось достоверно выше в группе пациентов ВП без анемии. Количество общего белка у пациентов группы наблюдения было достоверно ( $p < 0,05$ ) снижено за счет содержания альбумина, как относительно показателей нормы, так и больных группы сравнения. Снижение концентрации гемоглобина, как железосодержащего белка, у больных ВП и анемией не противоречило этому факту и в целом отражало депрессию белковообразовательной функции печени в условиях тяжелого острого легочного воспалительного процесса.

Таблица 4.2 Динамика содержания «острофазовых» белков в крови больных внебольничной пневмонией в процессе лечения (M±m)

Показатели	Норма n=30	ВП и анемия (n=120)		ВП без анемии (n=60)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	75,36±1,47	*68,91±1,3 *,**	75,77±2,73**	*73,00±1,1	72,2±1,82
Альбумины,%	58,57±1,68	*44,27±0,88*	*46,35±1,77*	*54,11±0,97*	*52,62±1,72*
Альфа-1- глобулины,%	3,78±0,21	*5,66±0,19 *,**	4,9±0,2*,**	*4,39±0,14*	4,79±0,45*
Альфа-2- глобулины,%	8,72±0,29	*13,42±0,47 *,**	11,39±0,56 *,**	*11,91±0,30 *,**	10,22±0,69 *,**
Гамма- глобулины,%	16,56±0,24	*22,77±0,74 *,**	*27,63±1,39 *,**	*17,92±0,55*	*18,92±0,68*
Фибриноген, г/л	3,23±0,23	*6,5±0,26 *,**	4,87±0,27*,**	*5,76±0,24 *,**	4,39±0,28 *,**
СРБ, нг/мл	3,59±0,71	*221,45±27,16 *,**	90,4±23,01 *,**	*126,93±23,76 *,**	44,57±12,36 *,**

Примечание: \*слева – достоверность разницы показателей между группами больных ВП с анемией и без анемии; \*справа – разница с нормой; \*\* - разница в процессе лечения

В процессе лечения содержание общего белка у больных группы наблюдения нормализовалось за счет повышения глобулинов. Концентрация альбуминов в обеих группах оставалась ниже нормальных значений, причем гипоальбуминемия была более выраженной в группе больных с анемией. Уровни «острофазовых» белков (α-1- и α-2-глобулины, фибриноген, СРБ) достоверно снизились (за исключением α-1-глобулинов в группе сравнения), оставаясь, однако, на значениях выше нормальных величин. Содержание γ-глобулинов у больных обеих групп увеличилось (достоверно в группе наблюдения), что свидетельствовало об активации иммунологических процессов (синтеза антител против инфекции), более выраженное у пациентов с ВП и анемией.

Таким образом, более выраженные показатели нейтрофильного лейкоцитоза, тромбоцитоза, лимфоцитопении, повышения СОЭ и «острофазовых» белков, обнаруженные в крови больных группы наблюдения, по сравнению с показателями нормы и группы больных ВП без анемического синдрома, свидетельствовали об активности и тяжести легочного воспалительного процесса, протекающего со снижением показателей красной крови, что согласуется с литературными данными [106, 136].

Отсутствие полного восстановления к моменту выписки больных количества эритроцитов и тромбоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина и белков «острой фазы» свидетельствовало, вероятно, о затяжном течении и незавершенности легочного воспалительного процесса и регенерации поврежденных тканей у больных ВП с анемией [107].

## Глава 5. Факторы риска формирования анемического синдрома у больных внебольничной пневмонией

Для количественной характеристики влияния факторов риска на возникновение анемии у больных ВП была определена величина относительного риска (ОР), характеризующая силу связи между воздействием и заболеванием. Также количественно определены величины этиологической фракции (ЭФ) – доля каждого фактора риска, который оказывает воздействие на этиологию формирования анемии. В качестве контроля служила группа сравнения, состоящая из 60 пациентов с ВП без анемического синдрома. Величину ОР считали значительной при 2 и более раз. Достоверность связи воздействие-заболевание оценивали с помощью показателя  $\chi^2$ . Величины ОР, ЭФ и показателя  $\chi^2$  рассчитывали по специальным формулам, представленным в главе 2.

Основные факторы риска, приводящие к возникновению анемии у больных ВП, представлены в таблице 5.1, из которой видно, что риск возникновения анемии выше у пациентов с тяжелым течением пневмонии. При этом определяющим условием являлись мультилобарное, двустороннее поражение легких, либо деструктивный воспалительный процесс.

Значимыми факторами риска возникновения анемии у больных пневмонией также явились возраст больных старше 40 лет, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ) и злоупотребление алкоголем. Вместе с тем, существенного самостоятельного влияния на развитие малокровия сопутствующие заболевания органов дыхания, пищеварения и ЛОР-органов не оказывали. Анамнестические указания на частые простудные заболевания и длительный стаж табакокурения также не подтвердили их бесспорную значимость в формировании малокровия при внебольничной пневмонии. Значительное влияние на развитие анемии оказали сопутствующие пневмонии тромбоцитоз  $400 \times 10^9/\text{л}$  и более, а также ускоренное СОЭ до 50 мм/ч и более. Следует отметить и о существенной роли неэффективной антибактериальной терапии пневмонии в первые 3 дня лечения в развитии малокровия.

Таблица 5.1 Факторы относительного риска (ОР) формирования анемий и их этиологические фракции (ЭФ) у больных ВП

Факторы риска	ОР	$\chi^2$	ЭФ, %	p
1. Тяжелое течение пневмонии	3,48	13,69	71,23	< 0,001
2. Сегментарное и полисегментарное (2-3сегмента) поражение легких	0,71	0,52	-40,77	> 0,05
3. Мультилобарное, двустороннее поражение легких	2,13	3,89	52,94	< 0,05
4. Деструктивный процесс в легких	13,96	19,35	92,84	< 0,001
5. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	2,26	3,68	55,83	< 0,05
6. Сопутствующие заболевания органов дыхания	1,76	2,13	43,22	> 0,05
7. Сопутствующие заболевания системы пищеварения	2,31	2,18	56,72	> 0,05
8. Сопутствующие заболевания ЛОР-органов	2,07	0,85	51,72	> 0,05
9. Простудные заболевания в анамнезе	1,38	1,28	27,54	> 0,05
10. Злоупотребление алкоголем	2,91	5,30	65,69	< 0,05
11. Табакокурение	1,26	0,31	20,69	> 0,05
12. Житель села	0,85	0,28	-18,21	> 0,05
13. Житель города	1,50	1,58	33,44	> 0,05
14. Физический труд	1,22	0,29	17,80	> 0,05
15. Умственный труд	0,82	0,29	-21,66	> 0,05
16. Возраст более 40 лет	2,18	5,88	54,05	< 0,05
17. Температура тела 39 <sup>0</sup> С и выше	1,05	0,03	5,17	> 0,05
18. Ускорение СОЭ до 50 мм/ч и более	7,01	20,01	85,90	< 0,001
19. Тромбоцитоз 400x10 <sup>9</sup> /л и более	7,01	18,08	85,74	< 0,05
20. Лейкоцитоз 12x10 <sup>9</sup> /л и более	1,46	1,12	31,41	> 0,05
21. Неэффективность антибактериальной терапии в первые 3 дня лечения пневмонии	6,44	16,04	84,47	< 0,001

Зависимости частоты формирования анемии от места проживания (город/село), характера труда (физический, умственный) у обследованных больных не обнаружено.

Таким образом, сравнение двух групп больных ВП с анемией и без анемии позволило выделить и подтвердить с помощью показателей относительного риска комплекс факторов, ведущих к возникновению и развитию малокровия и определить долю каждого фактора в этиологии этой патологии. Наиболее значимыми факторами риска развития анемии при ВП явились тяжелое течение пневмонии, распространенный характер легочного воспаления с мультилобарным, двусторонним поражением и деструкцией легочной ткани. Существенными факторами риска возникновения анемии у больных ВП также явились возраст больных старше 40 лет, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, злоупотребление алкоголем, тромбоцитоз  $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ  $\geq 50$  мм/ч, неэффективная антибактериальная терапии пневмонии в первые 3 дня лечения. Наше исследование не отражает последовательности воздействия изученных факторов риска и оценки их взаимного влияния. Знание факторов риска возникновения анемии позволяет своевременно определить характер течения и исходы пневмонии и дифференцированно подходить к лечению заболевания.



## Глава 6. Клиническое значение пептидного гормона гепцидина и анемии воспаления при внебольничной пневмонии

Клиническое значение и роль гепцидина и анемии у больных внебольничной пневмонией изучались у 64 больных ВП, разделенных на 2 группы, характеристика которых представлена в таблице 6.1.

Таблица 6.1 Клиническая характеристика больных внебольничной пневмонией

Показатели	Больные ВП с анемией (n=38)	Больные ВП без анемии (n=26)	Достоверность показателей (p)
Возраст, годы, М±m	46,82±1,70	38,08±3,07	<0,05
Пол (м:ж), n	25:13	20:6	>0,05
Нетяжелая ВП, n (P±m %)	5 (13,16±5,48)	17 (65,39±9,52)	<0,001
Тяжелая ВП, n (P±m %)	33 (86,84±5,48)	9 (34,61±9,52)	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ , М±m	3,67±0,12	4,68±0,10	<0,001
Гемоглобин, г/л, М±m	105,05±2,73	142,42±1,98	<0,001
Сопутствующие заболевания, P±m %, в том числе:	65,79±7,79	38,46±9,73	<0,05
заболевания органов дыхания (ХОБЛ, БА, БЭБ)	26,32±7,14	19,23±7,88	>0,05
сердечно - сосудистые заболевания (ИБС, АГ, ХСН)	31,58±7,54	11,54±6,39	<0,05
заболевания органов пищеварения вне обострения (ЯБ, ХГ, ХП, СРК)	18,42±6,29	15,39±7,22	>0,05
патология ЛОР органов	10,53±4,98	15,39±7,22	>0,05
Односторонний процесс: P±m%:	55,26±8,07	80,77 ± 7,88	<0,05
правое легкое, P±m%	52,38±8,10	38,10 ± 9,71	>0,05
левое легкое, P±m%	47,62±8,10	61,90 ± 9,71	P>0,05
Двусторонний процесс, P±m%	44,74±8,07	19,23 ± 7,88	p<0,05

Примечание: ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; БА - бронхиальная астма; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь; ИБС - ишемическая болезнь сердца; АГ-артериальная гипертония; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ЯБ – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ХГ - хронический гепатит; ХП - хронический панкреатит; СРК – синдром раздраженного кишечника;

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, но достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались по возрасту. Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в группе пациентов с ВП и анемией были достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже этих показателей здоровых людей и пациентов с ВП без анемического синдрома.

Воспалительный процесс у больных ВП и анемией, имел достоверно ( $p < 0,05$ ) более распространенный характер и более тяжелое течение на фоне сопутствующих заболеваний, чем у больных ВП без анемического синдрома. Группу здоровых лиц составили 30 доноров крови в возрасте  $39,6 \pm 1,83$  лет.

### **6.1 Роль цитокинов воспаления и их взаимодействие с гепцидином при внебольничной пневмонии в процессе лечения**

Известно, что инфекционные процессы сопровождаются миграцией и активацией в очагах поражения различных клеток и выработкой ими целого ряда цитокинов, играющих центральную роль в воспалительных и иммунных ответах [35, 93, 149]. Течение и распространение легочного воспаления во многом определяется также функциональным состоянием компонентов бактериальной защиты, к которым относится и гепцидин. При инфекционно-воспалительных заболеваниях синтез гепцидина гепатоцитами индуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и др.), однако доминирующим активатором его синтеза является ИЛ-6 [147, 212]. Ингибитором образования провоспалительных цитокинов выступает ИЛ-10, являющийся ключевым регулятором выраженности системной воспалительной реакции при инфекционной патологии. Уровень активности провоспалительного и противовоспалительного компонентов цитокинового ответа при системной воспалительной реакции обычно определяют показателем отношения ИЛ-6/ИЛ-10 [81, 164, 177]. В этой связи роль гепцидина при ВП рассматривалась нами с акцентированием внимания на содержание в крови больных некоторых медиаторов воспаления: ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 (таблица 6.2).

Содержание гепцидина в крови больных обеих групп в острый период легочного воспаления было достоверно увеличено, что, безусловно, связано с защит-

ными, антимикробными свойствами этого пептида, обладающего прямым бактерицидным действием [163, 189]. При этом гепцидин положительно взаимодействовал с лейкоцитами ( $\rho=0,614$ ,  $p=0,034$ ) и тромбоцитами ( $\rho=0,745$ ,  $p=0,013$ ), потенцируя и регулируя, очевидно, их защитные функции в условиях воспаления. Медианы концентраций гепцидина превышали аналогичный показатель здоровых лиц в 23,3 раза в группе больных ВП с анемией и 37,3 раза – в группе пациентов с ВП без анемии, что в сравнительном аспекте свидетельствовало о достоверно меньшем уровне повышения этого пептида у больных легочным воспалением, сопровождающимся снижением показателей красной крови, и, следовательно, о возможном ингибирующем эффекте анемии на выработку гепцидина.

Таблица 6.2 Показатели гемограммы ( $M\pm m$ ), медиаторов воспаления и эритропоэтина в крови больных внебольничной пневмонией в процессе лечения, Ме ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показатели	Норма (n=30)	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,73 $\pm$ 0,04	*3,67 $\pm$ 0,12 *,**	*4,14 $\pm$ 0,10*,**	*4,68 $\pm$ 0,10	*4,86 $\pm$ 0,07
Гемоглобин, г/л	145,80 $\pm$ 1,48	*105,05 $\pm$ 2,73*,**	*119,68 $\pm$ 2,31*,**	*142,42 $\pm$ 1,98	*147,19 $\pm$ 2,38
Ретикулоциты, %	0,76 $\pm$ 0,042	*1,4 $\pm$ 0,058*,**	*1,64 $\pm$ 0,08*,**	*0,74 $\pm$ 0,04	*0,82 $\pm$ 0,08
ФНО- $\alpha$ , нг/мл	2,23 (1,14;2,88)	6,27 (3,73;11,54)*	3,04 (1,98;6,88)	7,66 (3,77;20,61)*	3,31 (2,11;4,58)
ИЛ-6, пг/мл	2,20 (1,70;2,93)	*39,36 (22,11;84,64)*,**	*8,74 (3,99;15,97)*,**	*10,92 (2,01;38,71)*,**	*2,51 (0,24;16,35)* **
ИЛ-10, пг/мл	1,03 (0,66;1,39)	3,18 (1,23;3,41)*	*3,43 (2,75;12,74)*	2,64 (1,10;4,18)*	*2,26 (1,41;3,28)*
ИЛ-6/ИЛ-10	1,99 (1,45;4,81)	*15,5 (8,77;25,38)*	1,52 (0,05;5,14)**	*4,09 (3,82;15,05)*	0,58 (0,08;0,69)*,**
Гепцидин, нг/мл	0,48 (0,38; 0,77)	*11,20 (0,68;16,47)*,**	1,30 (0,54;12,43)*,**	*17,91 (15,25;33,87)*,**	0,89 (0,50;3,03)**
Эритропоэтин, МЕ/л	13,0 (8,05;16,26)	*20,66 (11,89;37,52)*	*17,97 (10,84;27,38)*	*14,37 (12,30;19,70)	*9,88 (3,52;17,05)

Примечание: \*слева – достоверность различий показателей между группами обследованных; \*справа – с нормой; \*\* - в процессе лечения.

Медианы концентраций провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в крови больных обеих групп были достоверно повышены, чем у здоровых людей, демонстрируя между собой очень тесную, положительную зависимость ( $\rho=0,92$ ,  $p=0,01$  – в группе наблюдения и  $\rho=0,98$ ,  $p=0,017$  – в группе сравнения). Причем, существенных различий по уровню повышения от нормы показателей ФНО- $\alpha$  между группами пациентов не наблюдалось, а содержание ИЛ-6 у больных ВП с анемией достоверно превышало таковое у больных ВП без анемии, что, в сопоставлении с данными других авторов [81, 172], свидетельствовало о более выраженной активности и тяжести патологического процесса у больных ВП, протекающей с малокровием.

Содержание ИЛ-10 в крови больных обеих групп также было достоверно повышено относительно показателей нормы, однако, без достоверной разницы в уровне повышения этого параметра в сравниваемых группах. Величина отношения ИЛ-6/ИЛ-10 в группе больных ВП и анемией достоверно отличалась в сторону повышения от таковой группы здоровых людей и группы пациентов с ВП без анемии. В последней группе больных указанный параметр также имел достоверные различия с нормой. У больных ВП без анемии медиана концентрации ИЛ-6 увеличилась примерно в 5 раз, а ИЛ-10 – в 2,6 раза. Корреляционный анализ показал между этими цитокинами прямую сильную связь ( $\rho=0,993$ ,  $p< 0,01$ ). В то же время, у больных ВП и анемией, концентрация ИЛ-6 повышалась примерно в 20 раз, а ИЛ-10 – только в 3 раза. Корреляция между ними оказалась недостоверной ( $\rho=0,459$ ,  $p=0,437$ ). Отсюда следует, что уровень повышения содержания ключевого противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не в состоянии адекватно поддерживать баланс в системе «воспаление-антивоспаление» и не компенсирует активный воспалительный процесс у пациентов группы наблюдения. Количественная оценка баланса в системе «воспаление-антивоспаление» по величине отношения ИЛ-6/ИЛ-10 также свидетельствовала о преобладании системной провоспалительной активности в группе больных ВП и анемией.

В группе больных пневмонией без анемического синдрома наблюдались тесные, прямые корреляции между продукцией ИЛ-6 и гепсидина ( $\rho= 0,992$ ,

$p=0,008$ ), между содержанием ИЛ-10 и гепцидина ( $\rho=0,721$ ,  $p=0,019$ ). Эти взаимосвязи гепцидина, указывая на прямую регуляцию его синтеза воспалением, одновременно отражали очевидную защитную направленность его продукции в период острого легочного воспалительного процесса: врожденные бактерицидные свойства этого пептида адекватно индуцировались провоспалительным цитокином ИЛ-6 и поддерживались повышенными уровнями противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [81, 172, 189, 212]. Достоверных корреляций между гепцидином и содержанием ФНО- $\alpha$  в крови больных не обнаружено.

У пациентов с ВП и анемией, прямой воспалительный регуляторный путь синтеза гепцидина (корреляции с ИЛ-6 и ИЛ-10) утрачивался, но обнаруживалась тесная обратная взаимосвязь с содержанием ЭПО ( $\rho=-0,98$ ,  $p=0,001$ ), что свидетельствовало о возможной регулирующей роли малокровия и гипоксии (эритропоэтической активности костного мозга) над синтезом гепцидина. Выявленный, на наш взгляд, супрессивный эффект анемии на выработку гепцидина у больных ВП, несмотря на выраженный воспалительный процесс в легких, может быть обусловлен требованиями эритропоэза в повышенной утилизации железа в костном мозге для синтеза гемоглобина [50, 182, 215]. Это согласовалось с тем фактом, что медиана концентраций ЭПО в крови больных ВП и анемией была достоверно повышена относительно показателей нормы и пациентов с ВП без анемии, что, безусловно, связано с гемической и тканевой гипоксией (таблица 6.2) [74, 111]. Пределы колебаний концентраций ЭПО у больных ВП и анемией при этом составили 9,97-128,40 МЕ/л, а у пациентов с ВП без анемии – 9,64-27,61 МЕ/л против 6,39-19,88 МЕ/л в норме. Графический в полулогарифмической шкале и корреляционный анализ соотношения между концентрациями в крови гемоглобина и ЭПО у больных ВП и анемией показал линейную кривую зависимости с достоверно умеренной обратной связью между ними ( $\rho=-0,66$ ,  $p=0,02$ ) (рисунок 2). Аналогичные корреляции обнаруживались между числом эритроцитов и содержанием ЭПО ( $\rho=-0,75$ ,  $p=0,005$ ). В то же время, уровень повышения продукции ЭПО к степени снижения гемоглобина был неадекватным и оказался ниже, чем у больных железодефицитной анемией (ЖДА). Последние считаются «эталонной популяцией» в

отношении определения адекватности эритропоэтинового ответа на анемическую гипоксию [74]. Ранее в наших исследованиях у больных ЖДА были оценены степень повышения эритропоэза в ответ на анемию и эффективность эритропоэтической реакции [62, 63].

Так, у 62 больных ЖДА в возрасте  $45,82 \pm 1,78$  лет с уровнем гемоглобина от 45 до 104 (в среднем  $83,26 \pm 1,98$ ) г/л содержание ЭПО в крови колебалось в пределах 14,54-186,5 (в среднем  $78,24 \pm 7,47$ ) МЕ/л. Между этими показателями наблюдались достоверные обратные корреляции ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ) с адекватной степени анемии повышением продукции гормона ЭПО. У больных пневмонией без анемии аналогичной достоверной зависимости между концентрациями гемоглобина и ЭПО и между числом эритроцитов и содержанием ЭПО не наблюдалось (соответственно,  $\rho = -0,07$ ,  $p = 0,88$  и  $\rho = -0,10$ ,  $p = 0,87$ ).

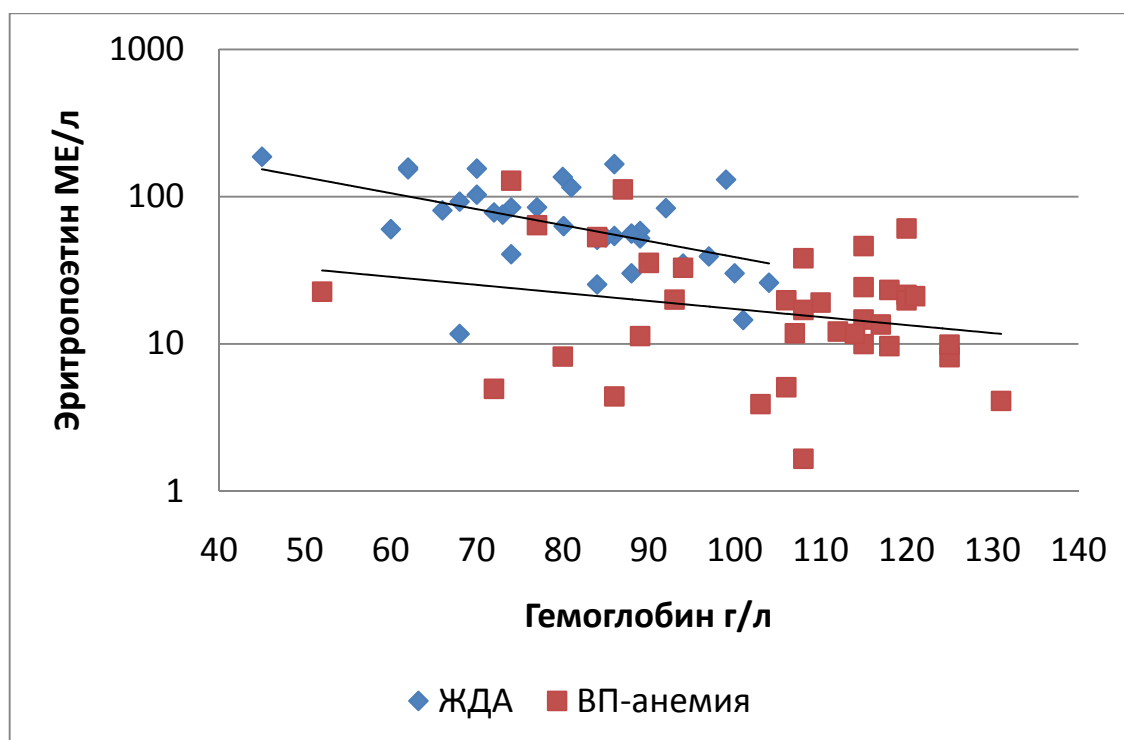


Рисунок 2. Зависимость концентрации гемоглобина от уровня гемоглобина у больных внебольничной пневмонией и анемией.

Повышенные уровни ЭПО стимулировали эритропоэз в костном мозге, о чем свидетельствовало увеличенное количество ретикулоцитов ( $1,4 \pm 0,058\%$ ) в крови больных ВП и анемией, которое достоверно ( $p < 0,001$ ) превышало как пара-

метры нормы ( $0,76 \pm 0,042\%$ ), так и показатели больных ВП без анемии ( $0,74 \pm 0,04\%$ ) (таблица 6.2). Активизация эритропоэза, как известно, повышает потребности в достаточно большом транспорте в костный мозг железа для нужд гемоглобинообразования, а это, в свою очередь, обеспечивается за счет оптимизации всасывания указанного микроэлемента в кишечнике и мобилизации его из запасов под контролем уровня гепцидина [50, 74, 182]. Сказанное означает, что указанная выше тесная обратная взаимосвязь гепцидина с ЭПО свидетельствует о регулирующей роли эритропоэтической активности костного мозга (анемической гипоксии) над синтезом гепцидина. Подобной корреляции у больных пневмонией группы сравнения не наблюдалось ( $\rho=0,50$ ,  $p=0,67$ ).

Таким образом, снижение интенсивности продукции гепцидина у пациентов с легочным воспалением и малокровием, по сравнению с больными без анемии, согласуется с данными литературы о регуляции синтеза этого гормона не только воспалением, но и анемией и гипоксией (эритропоэтической активностью костного мозга), что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника и использованию его для синтеза гемоглобина [64, 174, 193].

К моменту выписки из стационара количество эритроцитов и уровень гемоглобина у больных ВП и анемией существенно возросли по сравнению с исходными значениями, но оставались достоверно сниженными по отношению к показателям нормы и пациентов группы сравнения (таблица 6.2).

В процессе лечения показатели уровня ФНО- $\alpha$  в крови пациентов обеих групп снизились и не отличались от нормальных величин. Наблюдалось также снижение концентраций гепцидина и ИЛ-6, однако, в отличие от группы сравнения, содержание этих медиаторов воспаления в крови больных группы наблюдения не нормализовалось. Кроме того, медиана значений ИЛ-6 оставалась на уровне достоверно выше указанного показателя у пациентов группы сравнения.

Медианы концентраций ИЛ-10 в обеих группах больных в процессе лечения оставались повышенными по сравнению с нормой, причем его величины у больных ВП с анемией сохранялись достоверно (в 1,5 раза) увеличенными и по отношению к пациентам группы сравнения. С учетом имеющейся достоверной тесной,

положительной зависимости между концентрацией ИЛ-10 и количеством лейкоцитов ( $p=0,90$ ,  $p=0,037$ ), данный факт демонстрирует важную иммуномодулирующую и противовоспалительную роль этого цитокина в различные фазы воспалительного процесса в легких. Повышенные уровни ИЛ-10, очевидно, направлены на блокаду продукции клетками воспаления провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и нейтрализацию их повышенных уровней, а также на торможение чрезмерной пролиферации лимфоцитов и регулирование ИЛ-6-опосредованного синтеза антител В-лимфоцитами и плазмócитами [81, 139, 177]. Все это способствует завершению воспалительного процесса и более активной регенерации в очагах легочного воспаления и согласуется с динамикой отношения ИЛ-6/ИЛ-10, величины которой у больных ВП обеих групп достоверно снизились, демонстрируя выравнивание провоспалительного и противовоспалительного потенциалов в группе наблюдения и преобладание последнего в группе сравнения.

## **6.2 Роль гепцидина и его взаимодействие с показателями обмена железа при внебольничной пневмонии в процессе лечения**

Учитывая ключевую железо-регуляторную роль гепцидина [74, 147, 182], особый интерес представлял анализ показателей обмена железа у больных ВП (таблица 6.3).

В острый период легочного воспаления у больных обеих групп выявлялось достоверное ( $p<0,05$ ) снижение относительно показателей здоровых лиц величин СЖ и КНТ и повышение концентрации СФ при нормальных значениях ОЖСС, что свидетельствовало о состоянии функционального дефицита железа в организме больных [74]. Вместе с тем, указанные сдвиги в метаболизме железа были достоверно ( $p<0,05$ ) более выраженными у больных группы наблюдения, чем у пациентов группы сравнения.



Таблица 6.3 Процент гипохромных эритроцитов ( $M \pm m$ ), показатели обмена железа и гепцидина в крови больных ВП в процессе лечения, Ме ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показатели	Норма (n=30)	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипохромные эритроциты, %	0,8±0,24	*9,14±2,04 *	2,45 ±0,60*, **	*3,20±1,49	1,07±0,75
СЖ, мкмоль/л	18,74 (16,38;21,68)	* 8,03 (3,21;11,0) *, **	13,24 (8,7;21,13) *,**	*11,64 (10,6;13,7) *, **	16,66 (12,85;18,40) **
ОЖСС, мкмоль/л	60,26 (51,55;66,70)	64,60 (45,14;80,50)	60,62 (43,21;78,77)	55,63 (48,13;70,35)	50,92 (48,05;52,44)
КНТ, %	33,25 (27,67;38,18)	*13,20 (7,13;19,40) *,**	*23,00 (18,55;26,85)*, **	*19,89 (16,03;22,73) *, **	*34,15 (26,73;34,83)**
Ферритин, мкг/л	74,7 (36,26;120,3)	*643,90 (312,10; 1125)*, **	*176,20 (98,90;409,20)*, **	*495,10 (154,85;836,15)*, **	*117,00 (35,38;185,00) **
Гепцидин, нг/мл	0,48 (0,38; 0,77)	*11,20 (0,68;16,47) *,**	1,30 (0,54;12,43) *,**	*17,91 (15,25;33,87)*, **	0,89 (0,50;3,03) **

Примечание: \*слева – достоверность различий показателей между группами обследованных; \*справа – с нормой; \*\* - в процессе лечения.

У пациентов обеих групп наблюдались достоверные прямые корреляции между содержанием в крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 и белка ферритина ( $\rho=0,54$ ,  $p=0,006$  – в группе наблюдения и  $\rho=0,58$ ,  $p=0,04$  – в группе сравнения). Повышение концентрации СФ происходило параллельно с увеличением содержания в крови СРБ (глава 4; таблица 4.2). Данный факт позволил отнести ферритин к белкам острой фазы воспаления и этим объяснялось его повышенное содержание в организме больных ВП [74, 168, 182, 205]. Чрезмерному накоплению железа ферритина в депо противодействовало регулирующее влияние противовоспалительного цитокина ИЛ-10, свидетельством чему могли быть их обратные корреляционные взаимоотношения ( $\rho=-0,867$ ,  $p=0,001$ ).

Процесс накопления железа в депо контролировался и гепцидином, что можно было подтвердить наличием достоверной положительной зависимости между этим гормоном и содержанием СФ ( $\rho=0,626$ ,  $p=0,05$  – в группе наблюдения и  $\rho=0,720$ ,  $p=0,008$  – в группе сравнения). В то же время, наличие в группах больных ВП достоверной обратной корреляции между гепцидином и СЖ (соответственно,  $\rho=-0,59$ ,  $p=0,04$  в группе наблюдения и  $\rho=-0,29$ ,  $p=0,02$  в группе сравнения)

свидетельствовало о негативном влиянии гепцидина на всасывание железа в кишечнике и освобождение железа из его запасов в плазму крови, что сопровождалось гипоферремией. Накопление железа в виде ферритина в клетках и ограничение высвобождения его из депо в плазму крови является, вероятно, еще одним проявлением реализации противоинфекционной защиты гепцидина: в условиях инфекционного процесса этот пептид снижает доступность железа для размножения микробов в очаге воспаления и обеспечения ими своих патогенных свойств [50, 182]. Очевидно и то, что гипоферремия и снижение насыщения железом трансферрина крови, приводит к неадекватной доставке микроэлемента в костный мозг и железodefицитному эритропоэзу. Так, процент гипохромных эритроцитов в группе больных ВП и анемией составил  $9,14 \pm 2,04$ , что достоверно превышало показатели нормы ( $0,8 \pm 0,24\%$ ,  $p < 0,001$ ) (таблица 6.3). Достоверного превышения указанного параметра от референтных величин у пациентов группы сравнения не наблюдалось. Одним из основных механизмов развития анемии у больных пневмонией, таким образом, является дефицит железа, но перераспределительного генеза. Этим анемия воспаления при пневмониях подобна по механизму развития анемиям хронических заболеваний [74, 147].

У пациентов с ВП без анемии между концентрацией СФ и количеством эритроцитов, между СФ и уровнем гемоглобина имелась достоверная положительная связь средней силы (соответственно,  $\rho = 0,538$ ,  $\rho = 0,047$  и  $\rho = 0,585$ ,  $\rho = 0,022$ ). Гепцидин у этой группы больных проявляет, вероятно, более «мягкие» ферростатические свойства (менее выраженное накопление ферритина и снижение СЖ), адекватно приспособливает количество циркулирующего железа к потребностям организма и прежде всего к нуждам эритропоэза, и тем самым обеспечивает сохранение нормальных концентраций гемоглобина. Аналогичных корреляций между этими показателями у больных ВП и анемией не оказалось (соответственно,  $\rho = -0,190$ ,  $\rho = 0,374$  и  $\rho = -0,050$ ,  $\rho = 0,982$ ), что связано с дисбалансом между чрезмерным депонированием железа в макрофагах, в том числе и альвеолярных, и недостаточным обеспечением этим микроэлементом процессов эритропоэза в костном мозге.

Раскрывая механизмы формирования анемии при ВП, следует обратить внимание на существование обратной средней силы зависимости между числом эритроцитов и ИЛ-6 ( $\rho=-0,635$ ,  $p=0,002$ ), между концентрацией гемоглобина и ИЛ-6 ( $\rho=-0,629$ ,  $p=0,02$ ), между количеством эритроцитов и ФНО- $\alpha$  ( $\rho=-0,563$ ,  $p=0,04$ ), что не исключает участия указанных провоспалительных цитокинов в преждевременной деструкции нормальных эритроцитов активированными моноцитами и макрофагами [74, 209]. У больных ВП без анемии корреляции между числом эритроцитов и указанными цитокинами были несущественными, соответственно, ( $\rho=-0,543$ ,  $p=0,266$ ) и ( $\rho=-0,40$ ,  $p=0,60$ ).

В целом концепция формирования анемии у больных ВП может быть представлена, по нашим данным, в следующем виде (рисунок 3). Активация клеток иммунной системы (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов) при ВП индуцирует синтез про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ), реализующих различные патофизиологические эффекты. Повышенные уровни ФНО- $\alpha$  приводят к преждевременной деструкции эритроцитов активированными моноцитами и макрофагами, которые расщепляют железо из гемоглобина и откладывают в запас, увеличивая содержание ферритина. Имеет значение и неадекватная степени гипоксии продукция ЭПО, ингибируемая ФНО- $\alpha$ . Возросшая продукция медиатора воспаления гепцидина в печени, индуцированное ИЛ-6, нарушает реутилизацию железа в макрофагах и способствует его накоплению в виде ферритина, приводя к гипоферремии. Синтез и повышенное накопление ферритина в макрофагах может происходить и напрямую под влиянием ИЛ-6, когда его активное провоспалительное действие не компенсируется вследствие недостаточного уровня повышения противовоспалительного потенциала ИЛ-10. Гипоферремия нарушает эритропоэз: снижает чувствительность эритроидных клеток-предшественников к действию ЭПО, тормозит их пролиферацию и дифференцировку, снижает биосинтез гема.



Рисунок 3. Схема патогенеза анемии при внебольничной пневмонии

Таким образом, анемия воспаления при ВП является цитокин-индуцированной и в ее развитии играет комплекс факторов. Повышенная продукция гепцидина и связанная с этим нарушение гомеостаза железа занимают одно из ключевых мест в патогенезе анемии воспаления при ВП. Предложенная нами концепция развития анемии при ВП не противоречит общим представлениям о патогенезе анемии хронических заболеваний [41, 74, 101, 209].

Динамика изменений показателей обмена железа в крови больных ВП обеих групп после лечения была сопоставима и сопровождалась со снижением концентраций гепцидина. После лечения концентрация СЖ и величина КНТ у пациентов группы сравнения достоверно ( $p < 0,05$ ) повысились, а содержание СФ снизилось, достигнув показателей нормы. В группе больных ВП и анемией указанные показатели обмена железа претерпели достоверные аналогичные изменения, однако, не достигнув референтных значений, существенно отличались от таковых у пациентов группы сравнения. У больных ВП обеих групп показатели гепцидина в периоде разрешения воспалительного процесса демонстрировали тесные положительные корреляции с параметрами СФ ( $\rho = 0,791$ ,  $\rho = 0,034$  – в группе наблюдения и  $\rho = 0,818$ ,  $\rho = 0,004$  – в группе сравнения) и ИЛ-6 ( $\rho = 0,753$ ,  $\rho = 0,05$  – в группе наблюдения и  $\rho = 0,587$ ,  $\rho = 0,027$  – в группе сравнения), что констатировало достижение устойчивого динамического равновесия указанных показателей. При этом анализ влияния гепцидина на снижение содержания СФ у больных ВП обеих групп показал достоверный характер такого воздействия ( $\chi^2 = 9,25$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, концентрация пептидного гормона гепцидина, как медиатора воспаления с прямым бактерицидным эффектом, резко увеличивается в крови больных в разгаре внебольничной пневмонии, причем непосредственная, положительная связь между воспалением/инфекцией и продукцией гепцидина в печени осуществляется через выработку ИЛ-6. Гепцидин, демонстрируя в острый период болезни прямые корреляции с уровнем ферритина и обратные с содержанием железа в крови, индуцирует накопление железа и блокирование его в запасах организма больных внебольничной пневмонией, вызывая гипоферремию и формирование анемии воспаления железоперераспределительного генеза. Концентрация

эритропоэтина в крови больных внебольничной пневмонией и анемией достоверно повышается при обратной корреляции с уровнем гемоглобина, числом эритроцитов и содержанием гепцидина; эритропоэтин является чувствительным индикатором гемической и тканевой гипоксии. Прямого влияния гепцидина на содержание гемоглобина у больных внебольничной пневмонией не наблюдается, однако такая связь в условиях формирования анемии опосредуется через увеличение образования эритропоэтина (оживление эритропоэза) и ингибирование повышения продукции гепцидина, что приводит к усилению мобилизации железа ферритина из его повышенных запасов для образования гемоглобина.

Тесное взаимодействие гепцидина с цитокинами воспаления, индикатором гипоксии эритропоэтином, параметрами обмена железа, его участие в патогенезе анемии у больных легочным воспалением обосновывают необходимость исследований в плане выяснения влияния гепцидина и развившейся анемии воспаления на течение и разрешение воспалительного процесса, а также их роли в прогнозировании течения и исходов ВП.

### **6.3 Влияние анемии воспаления и гепцидина на характер течения и исходы внебольничной пневмонии**

Характеристика клинического течения внебольничной пневмонии в сравниваемых группах пациентов представлена в таблице 6.4, из которой следует, что в процессе лечения у больных ВП с анемией наблюдалось медленное обратное развитие признаков легочного воспаления: затяжное течение констатировано у 22 (57,9±8,01%) больных против 7 (26,92±8,87%) в группе сравнения ( $p<0,01$ ).

Таблица 6.4 Характеристика клинического течения внебольничной пневмонии

Показатели	Пневмония с анемией (n=38)	Пневмония без анемии (n=26)	Достоверность показателей (p)
Затяжное течение ВП, n (%), P±m	22 (57,9±8,01)	7 (26,92±8,87)	p<0,01
Осложнения, в том числе:	38 (100-9,52)	19 (73,08±8,87)	p<0,05
Деструктивный процесс, n(%), P±m, в том числе:	20 (52,64± 8,1)	2 (7,69 ± 5,33)	p<0,001
абсцедирование, n(%), P±m	7(18,42± 6,29)	0 (0+13,3)	p>0,05
ОДН I степени, n(%), P±m	13 (34,21±7,70)	12 (46,15± 9,97)	p>0,05
ОДН II степени, n(%), P±m	17 (44,74±8,07)	7 (26,92± 8,87)	p>0,05
ОДН III степени, n(%), P±m	8 (21,05±6,61)	0 (0+13,3)	p>0,05
ОДН II- III степени, n(%), P±m	25 (65,79±7,70)	7 (26,92± 8,87)	p<0,01
Экссудативный плеврит, n(%), P±m	18 (47,36± 8,10)	8 (30,76± 9,23)	p>0,05
Рецидивирующее кровохарканье, n (%), P±m	4 (10,53±4,98)	1 (3,85 ± 3,85)	p>0,05
Инфекционно-токсический шок, n (%), P±m	7 (18,42±6,29)	1 (3,85±3,85)	p<0,05
Нефропатия токсическая	1 (2,63±2,63)	1 (3,85±3,85)	p>0,05
Гепатит токсический	3 (7,90±4,38)	2 (7,69 ± 5,33)	p>0,05
Реактивная лимфаденопатия	16 (42,11±8,01)	5 (19,23±7,88)	p<0,05
Ателектаз доли легкого	3 (7,90±4,38)	0 (0+13,3)	p>0,05
Выздоровление, n (%), P±m	9 (23,68±6,90)	15 (57,69 ± 9,88)	p<0,01
Клиническое улучшение, n (%), P±m	29 (76,32±6,90)	11 (42,31±9,88)	p<0,01

Осложнения легочного воспаления также были более характерны для больных ВП, протекающей с малокровием (соответственно, 100-9,52% и 73,08±8,87%, p<0,05). В группе наблюдения 9 (23,68±6,90%) и в группе сравнения 15(57,69±9,88%, p<0,01) больных выписаны с выздоровлением, а с клиническим улучшением (регрессом клинических проявлений и остаточными изменениями на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких) – соответственно, 29 (76,32±6,90%) и 11 (42,31±9,88%, p<0,01) пациентов. Остаточные изменения на

рентгенограммах/компьютерных томограммах легких к моменту выписки больных из стационара представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 Динамика рентгенологических признаков поражения легких у больных внебольничной пневмонией в процессе лечения

Показатели	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (n=26)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	абс. (P±m %)	абс. (P±m %)	абс. (P±m %)	абс. (P±m %)
Изменения на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких, в том числе:	38 (100±9,52)	*29 (76,32±6,90) **	26 (100-13,3)	*11 (42,31±9,88) **
воспалительная инфильтрация	38 (100±9,52)	*18 (47,37±8,1), **	26 (100-13,3)	*6 (23,08±8,43) **
очаги деструкции, в том числе:	*20 (52,64± 8,1)	8 (21,05±6,61) **	2 (7,69±5,53)	0 (0+13,3)
абсцедирование	7 (18,42± 6,29)	2 (5,26±3,62)	0 (0+13,3)	0 (0+13,3)
экссудативный плеврит	18 (47,36± 8,10)	4 (10,52±4,98) **	8 (30,76±9,23)	2 (7,69±5,33) **
локальный пневмо,-плеврофиброз, пневмосклероз	3 (7,90±4,38)	*8 (21,05±6,61)	3 (11,54±6,39)	*12 (46,15±9,97) **
реактивная лимфаденопатия	*16 (42,11±8,01)	7 (18,42±6,29) **	5 (19,23±7,88)	3 (11,54±6,39)
ателектаз доли легкого	3 (7,90±4,38)	0 (0+9,52)	0 (0+13,3)	0 (0+13,3)
положительная динамика		*27 (71,05±7,36)		*24 (92,31±5,33)
слабоположительная динамика		*11 (28,95±7,36)		*2 (7,69±5,33)

Примечание: \*слева – достоверность различий показателей между группами обследованных; \*\* - в процессе лечения.

Из таблицы 6.5 видно, что в результате лечения у абсолютного большинства пациентов обеих групп достигнута достоверная ( $p<0,01$ ) положительная динамика рентгенологических проявлений и осложнений легочного воспаления. Наблюдалось достоверное ( $p<0,01$ ) уменьшение интенсивности и распространенности воспалительной инфильтрации, причем остаточная воспалительная инфильтрация в легких на стадии обратного развития пневмоний сохранялась чаще в группе больных ВП и анемией. В обеих группах достоверно снизилось число больных с воспалительным экссудатом в плевральной полости, остаточные признаки которых на рентгенограммах легких выглядели преимущественно в форме осумкованного



плеврита. Претерпели обратное развитие деструктивные осложнения (достоверно,  $p < 0,05$  у больных группы наблюдения), при этом остаточные явления характеризовались уменьшением количества очагов деструкций в легких и сокращением их размеров. Снизилось также число случаев и выраженность реактивных лимфаденопатий, проявляющихся уменьшением количества и размеров увеличенных лимфоузлов. Обращало внимание достоверно ( $p < 0,05$ ) более частое, чем в группе больных ВП и анемией, формирование локального инволюционирующего (обратимого), на наш взгляд, пневмо-, -плеврофиброза у больных группы сравнения, что можно объяснить более выраженными процессами репаративной регенерации острых воспалительных изменений легких в условиях хорошей оксигенации, обеспеченной нормальными уровнями гемоглобина. Анализ случаев формирования репаративного пневмо-, -плеврофиброза в исходе ВП показал не случайный характер зависимости этого процесса от показателей красной крови: у больных с нормальным содержанием гемоглобина и эритроцитов процессы восстановления воспалительных изменений в легких были более активными ( $\chi^2 = 5,89$ ,  $p < 0,05$ ).

Больные со слабopоложительной динамикой на рентгенограммах легких переводились на амбулаторное симптоматическое долечивание, соответственно, 11 ( $28,95 \pm 7,36\%$ ) пациентов группы наблюдения и 2 ( $7,69 \pm 5,33\%$ ) – группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Как уже отмечалось (таблица 6.2), к моменту выписки из стационара средние показатели эритроцитов и гемоглобина у больных группы наблюдения существенно ( $p < 0,001$ ) возросли по сравнению с исходными значениями, но оставались достоверно ( $p < 0,01$ ) сниженными по отношению к показателям нормы и группы сравнения. Это согласовалось с динамикой содержания эндогенного эритропоэтина, концентрация которого в крови больных ВП и анемией также не нормализовалась, что свидетельствовало о сохранении явлений тканевой гипоксии в организме больных. Лишь у 14 ( $36,84\%$ ) пациентов ВП и анемией показатели гемоглобина достигли или превысили уровни нижней границы нормы.

Анализ зависимости затяжного течения и исходов пневмоний (случаев выздоровления и клинического улучшения) от уровня гемоглобина показал факт не

случайности отрицательного влияния анемии на эти процессы ( $\chi^2 = 6,53$ ,  $p < 0,01$  и  $\chi^2 = 10,24$ ,  $p < 0,01$ , соответственно) и, наоборот, нормальные значения гемоглобина благоприятно повлияли на исходы пневмоний (случаи выздоровления) ( $\chi^2 = 10,24$ ,  $p < 0,01$ ). Интересным представлялся в связи с этим анализ исходов пневмонии у 14 больных ВП с анемией (1б подгруппа), у которых после лечения содержание гемоглобина достигло или превысило уровня нижней границы нормы, в сопоставлении с результатами лечения 24 больных ВП и анемией без нормализации гемоглобина после лечения (1а подгруппа) и пациентами группы сравнения с исходно нормальными значениями этого белка. Клиническая характеристика больных указанных групп представлена в таблице 6.6. Из таблицы 6.6 следует, что по возрасту, половому составу, тяжести течения и характеру осложнений легочного воспалительного процесса подгруппы больных 1а и 1б были сопоставимы, однако достоверно отличались по возрастному составу и более тяжелым, осложненным течением пневмонии от пациентов группы сравнения. Уровень гемоглобина после лечения у пациентов 1б подгруппы колебался в пределах референтных величин, но в среднем был достоверно выше этого белка в 1а подгруппе и меньше – в группе больных ВП без анемии. Количество выздоровевших в 1б подгруппе больных к моменту выписки не отличалось от таковой в группе сравнения, однако, было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем в 1а подгруппе, где концентрация гемоглобина не достигла нормальных величин.

Причем факт неслучайности отрицательного влияния анемии и, наоборот, благоприятного влияния нормального уровня гемоглобина на процессы выздоровления больных не подлежал сомнению ( $\chi^2 = 5,82$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 6.6 Клиническая характеристика больных внебольничной пневмонией

Показатели	Пневмония с анемией 1а подгруппа (n=24)	Пневмония с анемией 1б подгруппа (n=14)	Пневмония без анемии ( группа сравнения) (n=26)
Возраст, годы, М±m	45,38±2,11	49,29±2,99	38,08±3,07*,**
Пол (м:ж), n	18:6	7:7	20:6
Нетяжелая ВП, n (%), P±m:	3 (12,5±6,9)	2 (14,29±9,71)	17 (65,39±9,52) *,**
Тяжелая ВП, n (%), P±m	21 (87,5±6,9)	12 (85,71±9,71)	9 (34,61±9,52) *,**
Затяжная ВП, n (%), P±m	17 (70,83±9,48) **	5 (35,71±13,28) *	7 (26,92±8,87) *
Гемоглобин после лечения, г/л	112,6 ±2,47 **	132,1±2,55*	147,19±2,38*,**
Односторонний процесс: n(%), P±m, в т.ч.:	14 (58,33 ± 10,28)	7 (50,0±13,87)	21 (80,77 ± 7,88)
правое легкое, n(%), P±m:	6 (42,86 ± 13,73)	5 (71,43±18,44)	8 (38,10 ± 9,71)
левое легкое, n(%), P±m:	8 (57,14 ±13,73)	2 (28,57±18,44)	13 (61,90 ± 9,71)
Двусторонний процесс, n(%), P±m:	10 (41,67 ± 10,28)	7 (50,0±13,87)	5 (19,23 ± 7,88)
Деструктивный процесс, n(%), P±m, в т.ч.:	14 (58,33 ± 10,28)	6 (42,86±13,73)	2 (7,69 ± 5,33) *,**
абсцедирующая ВП, n(%), P±m	4 (16,67±7,77)	3 (21,43±11,38)	0 (0 +13,3)
ОДН I степени, n(%), P±m	6 (25,0±9,03)	7 (50,0±13,87)	12 (46,15 ± 9,97)
ОДН II степени, n(%), P±m	13 (54,17±10,39)	4 (28,57±12,52)	7 (26,92 ± 8,87) *
ОДН III степени, n(%), P±m	5 (20,83±8,47)	3 (21,43±11,38)	0 (0+13,3)
ОДН II-III степени, n(%), P±m	18 (75,0±8,83)	7 (50,0±13,87)	7 (26,92 ± 8,87) *
Экссудативный плеврит, n(%), P±m	11 (45,83±10,39)	7 (50,0±13,87)	8 (30,76 ± 9,23)
Рецидивирующее кровохарканье, n(%), P±m	1 (4,17±4,17)	3 (21,43±11,38)	1 (3,85 ± 3,85)
Сепсис, n(%), P±m	2 (12,5±6,9)	1 (7,14±7,14)	0 (0+13,3)
Инфекционно-токсический шок, n(%), P±m	4 (16,67±7,77)	1 (7,14±7,14)	1 (3,85±3,85)
Длительность лечения, дни, М±m	32,54±2,15	28,50±2,44	22,19±1,83*,**
Выздоровление, n(%), P±m	3 (12,5±6,90) **	6 (42,86±13,73) *	15 (57,69 ± 9,88) *
Клиническое улучшение, n(%), P±m	21 (87,5±6,90) **	8 (57,14±13,73) *	11 (42,31 ± 9,88) *

Примечание: \* – достоверность различий показателей с 1а подгруппой;

\*\* – с 1б подгруппой.

Лечение ВП сопровождалось достоверным повышением в 1а и 1б подгруппах пациентов числа эритроцитов и концентрации гемоглобина, однако средние величины этих показателей (за исключением числа эритроцитов больных 1б подгруппы) не достигли значений нормы и оставались ниже уровня указанных параметров больных группы сравнения (таблица 6.7). В то же время показатели эритроцитов и гемоглобина у больных 1б подгруппы, достигнув после лечения референтных величин, достоверно превышали уровни этих параметров у пациентов 1а подгруппы. У больных 1а подгруппы, у которых не произошло восстановления показателей красной крови, сохранялось, в отличие от пациентов 1б подгруппы, повышенное количество ретикулоцитов, что, в сопоставлении с повышенным содержанием эндогенного эритропоэтина в ответ на тканевую гипоксию, свидетельствовало о продолжающемся активном эритропоэзе, направленном, очевидно, на попытку нормализации содержания эритроцитов и гемоглобина. Содержание гепцидина и СФ у пациентов обследованных групп было достоверно повышено до лечения, а уровни СЖ и КНТ – понижены. Вместе с тем, обращали внимание тенденция к снижению концентрации гепцидина у больных 1б подгруппы и достоверно более низкие его уровни в 1а подгруппе, по сравнению с таковыми у больных ВП без анемии. Данный факт еще раз убедительно демонстрирует роль гепцидина в патогенезе анемии при ВП. У больных 1б подгруппы увеличение продукции гепцидина, индуцированное повышенной концентрацией ИЛ-6, способствовало накоплению в макрофагах железа в виде ферритина, снижению его в сыворотке крови (СЖ) для насыщения с трансферрином (КНТ) и формированию умеренной анемии воспаления (гемоглобин  $118,1 \pm 1,50$  г/л). В 1а подгруппе больных, у которых развилась более выраженная анемия (гемоглобин  $100,5 \pm 3,20$  г/л), напротив, произошло снижение интенсивности продукции гепцидина, направленное на мобилизацию железа из ферритина на нужды гемоглобинообразования. В процессе лечения в 1б подгруппе пациентов, как и в группе сравнения, произошла нормализация содержания в крови исходно повышенных уровней гепцидина и СФ и сниженных показателей СЖ и КНТ, в то время как эти показатели в 1а подгруппе пациентов не восстановились до референтных значений (таблица 6.7).

Таблица 6.7 Показатели гемограммы ( $M \pm m$ ), медиаторов воспаления, обмена железа и эритропоэтина ( $Me (Q_{25}; Q_{75})$ ) в крови больных внебольничной пневмонией в процессе лечения

Показатели	Норма (n=30)	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (группа сравнения)(n=26)
		1а подгруппа (n=24)	1б подгруппа (n=14)	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,73 $\pm$ 0,04	<u>**3,52<math>\pm</math>0,14 *</u> **3,95 $\pm$ 0,13*,**	<u>*4,13<math>\pm</math>0,13*</u> *4,52 $\pm$ 0,12**	** <u>,*4,68<math>\pm</math>0,10</u> ** <u>,*4,86<math>\pm</math>0,07</u>
Гемоглобин, г/л	145,80 $\pm$ 1,48	<u>**100,5<math>\pm</math>3,20*</u> **112,6 $\pm$ 2,47*,**	<u>*118,1<math>\pm</math>1,50*</u> *132,1 $\pm$ 2,55*,**	** <u>,*142,42<math>\pm</math>1,98</u> ** <u>,*147,19<math>\pm</math>2,38</u>
Ретикулоциты, %	0,76 $\pm$ 0,042	<u>1,62<math>\pm</math>0,18*</u> 2,09 $\pm$ 0,34*	<u>1,30<math>\pm</math>0,26*</u> 1,36 $\pm$ 0,39	<u>*0,74<math>\pm</math>0,04</u> *0,82 $\pm$ 0,08
СЖ, мкмоль/л	18,74(16,38; 21,68)	<u>**6,6 (3,2;8,84)*</u> 14,47(8,79;20,32)*,**	<u>*14,7 (8,08;13,25) *</u> *20(15,0;23,08)**	<u>*11,64 (10,6;13,7) *</u> *16,66 (12,85;18,40) **
ОЖСС, мкмоль/л	60,26(51,55; 66,7)	<u>63,65(46,83;73,33)**</u> 69,8(55,63;81,69)**	<u>64,8(34,26;85,9)</u> 68(46,88;80,0)	<u>55,63 (48,13;70,35)</u> 50,92 (48,05;52,44)
КНТ, %	33,25(27,67; 38,18)	<u>**12,45(7,2;17,0)*</u> 21,13(13,0;28,0)*,**	<u>*23,4(18,2;34,2)*</u> 28,29(23,0;40,0)**	<u>*19,89 (16,03;22,73) *</u> *34,15 (26,73;34,83)**
ИЛ-6, пг/мл	2,20 (1,70;2,93)	<u>28,5 (15,83;73,32)*</u> 8,56 (2,75;16,19)*,**	<u>24,11 (17,7;85,94)*</u> 4,77 (2,35;9,15)*,**	<u>**<u>,*10,92 (2,01;38,71) *</u></u> <u>*2,51 (0,24;16,35) **</u>
Гепцидин, нг/мл	0,48 (0,38; 0,77)	<u>1,98 (0,37;18,76) *</u> 1,27 (0,6;5,83) *	<u>12,43 (11,2;15,03)*</u> 0,8 (0,30;1,3)**	<u>*17,91 (15,25;33,87)*</u> 0,89 (0,50;3,03) **
Ферритин, мкг/л	74,7 (36,26;120,3)	<u>**376,4 (214,1; 686,63)*</u> 165,8 (79,3;333,68)*,**	<u>*651,5 (133;1264,5)*</u> 100 (76,92;245,4)**	<u>**495,10(154,85;836,15)*</u> 117,00 (35,38;185,00) **
Эритропоэтин, МЕ/л	13,0 (8,05;16,26)	<u>32,89 (13,22;49,67*</u> 17,06 (7,08;34,1)*	<u>16,42 (11,6;21,96)</u> 10,32 (8,52;17,57)	<u>*14,37 (12,30;19,70)</u> *9,88 (3,52;17,05)

Примечание: \*слева – достоверность различий показателей с 1а подгруппой обследованных; \*\*слева – с 1б подгруппой; \*справа – с нормой; \*\*справа - в процессе лечения.

Восстановление содержания гепцидина и уровня гемоглобина в пределах нормальных значений в 1б подгруппе больных ВП с анемией оказалось неслучайным явлением: гепцидин влияет на нормализацию концентрации гемоглобина ( $\chi^2 = 7,89, p < 0,01$ ), а, следовательно, принимает участие в процессах выздоровления больных. В 1а подгруппе больных, где не произошло восстановления числа эритроцитов и гемоглобина, концентрация ЭПО не нормализовалась, что свидетельствовало о сохранении явлений тканевой гипоксии в организме больных.

Таким образом, к концу стационарного лечения в группе больных внебольничной пневмонией с анемией нормализации гемоглобина и числа эритроцитов не произошло, что согласовалось с отсутствием восстановления уровня гепцидина, параметров обмена железа и концентрации эритропоэтина. Последнее свидетельствовало о сохранении явлений тканевой гипоксии в организме больных. Анемия, с присущей ей тканевой гипоксией, способствовала затяжному и осложненному течению легочного воспаления, влияя отрицательно на благоприятные исходы внебольничной пневмонии (число выздоровлений). Гепцидин в периоде разрешения пневмонии приводит к мобилизации железа ферритина из его повышенных запасов в плазму крови для последующей его утилизации в костном мозге и тем самым способствует нормализации гемоглобина у больных ВП и анемией и, очевидно, опосредованно через устранение анемии благоприятно влияет на исходы пневмонии. Все вышесказанное дает научное теоретическое обоснование и предпосылки к целесообразности применения стимуляторов эритропоэза для обеспечения через гепцидинопосредованные механизмы мобилизации железа процессов восстановления гемоглобина и оптимизации исходов ВП.

## Глава 7. Прогнозирование развития анемии воспаления, клинического течения и исходов внебольничных пневмоний

С практической точки зрения особого внимания заслуживало установление наиболее информативных диагностических маркеров, позволяющих прогнозировать развитие анемии воспаления, а также клиническое течение и благоприятные исходы ВП. При этом существовала целесообразность констатации минимального количества наиболее эффективных диагностических тестов. Определение диагностической информативности (чувствительности и специфичности) и установление конкретных оптимальных уровней изучаемых нами диагностических критериев, влияющих на данные процессы, проводилось методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) [190].

Результаты оценки диагностической точности изучаемых маркеров в предсказании развития анемии у больных ВП были неоднозначны (таблица 7.1). Наилучшей прогностической силой (по мере убывания значений AUC) обладали ИЛ-6 (AUC 0,86), тромбоциты (AUC 0,82) и ИЛ-10 (AUC 0,81). Согласно существующей экспертной шкале для значений AUC, качество этих диагностических тестов относилось к категории «очень хорошее» – 0,81-0,9.

Таблица 7.1 Характеристика прогностических маркеров развития анемии при внебольничной пневмонии

Показатели	Порог отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой (AUC)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>9,4	60,5	73,1	0,64	0,052
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>446	56,8	96,2	0,82	<0,001
СОЭ, мм/ч	>43	73	76,9	0,80	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	>17,1	97,37	42,31	0,86	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	>2,62	87,5	83,3	0,81	<0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	>5,68	64,6	51,5	0,70	<0,05
Эритропоэтин, МЕ/л	>19,7	55,6	84,6	0,73	<0,05
Ферритин, мкг/л	>539,41	91,7	20	0,51	>0,05
Гепцидин, нг/мл	<17	84,7	63,1	0,78	<0,05

Достоверное ( $p < 0,05$ ) различие площади под характеристической кривой AUC получено и в отношении других эффективных прогностических маркеров развития малокровия при ВП, качество которых классифицируется как «хорошее» - 0,7-0,8: СОЭ, гепцидин, ЭПО, ФНО- $\alpha$ . С практических позиций наиболее предпочтительными оказались в качестве предиктивных маркеров развития анемии конкретные оптимальные количественные значения показателей с наибольшей прогностической силой, основанной на расчете чувствительности и специфичности при различных концентрациях – ИЛ-6  $>17,1$  пг/мл, тромбоциты  $>446 \times 10^9$ /л и ИЛ-10  $>2,62$  пг/мл.

Результаты ROC-анализа прогностических маркеров затяжного течения ВП обобщены в таблице 7.2, по данным которой, наиболее значимыми предикторами развития затяжного течения легочного воспаления оказались (по мере убывания значений AUC): ИЛ-6 ( $>22,27$  пг/мл), СОЭ ( $>51$  мм/ч), гемоглобин ( $\leq 110$  г/л) и эритропоэтин ( $>32,46$  МЕ/л). По экспертной шкале для значений AUC, качество этих диагностических тестов относилось к категории «хорошее» – 0,7-0,8. Отсюда следует, что одним из ведущих факторов формирования затяжного течения ВП выступает анемическая гипоксия, что требует в процессе лечения тщательного мониторингования уровня гемоглобина и числа эритроцитов.

Таблица 7.2. Сравнительная оценка прогностической значимости некоторых показателей крови в развитии затяжного течения ВП

Показатели	Порог отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	P
Гемоглобин, г/л	$\leq 110$	50	88,9	0,71	$<0,01$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$>11$	60,71	61,11	0,67	$<0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$>597$	32,1	94,3	0,59	$>0,05$
СОЭ, мм/ч	$>51$	60,7	82,9	0,73	$<0,001$
ИЛ-6, пг/мл	$>22,27$	55,6	84,2	0,74	$<0,01$
ИЛ-10, пг/мл	$>2,19$	100	57,1	0,76	0,07
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$>9,39$	58,7	63,2	0,65	$<0,05$
Эритропоэтин, МЕ/л	$>32,46$	50	100	0,7	$<0,05$
Ферритин, мкг/л	$\leq 238,9$	70	47,4	0,53	$>0,05$
Гепцидин, нг/мл	$>6,104$	70	66,7	0,62	$>0,05$



Численные показатели площадей под характеристической кривой (AUC) для лейкоцитов ( $>11 \times 10^9/\text{л}$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $>9,39$  пг/мл) составили, соответственно, 0,67 и 0,65 ( $p < 0,05$ ). Прогностические ценности лейкоцитоза и ФНО- $\alpha$  по экспертной шкале оценивались как «средние» и уступали вышеназванным диагностическим тестам в качестве предиктивного маркера затяжного течения ВП.

Одной из важных задач исследования явилось определение прогностических показателей, влияющих на исходы внебольничной пневмонии. Показатели, наиболее достоверно прогнозирующие благоприятные исходы ВП (выздоровление) по соотношению площади под кривой, чувствительности и специфичности, обобщены в таблице 7.3, к которым относятся (по мере убывания значений AUC): гепцидин ( $\leq 15$  нг/мл), гемоглобин ( $>112$  г/л), СОЭ ( $\leq 41$  мм/ч) и тромбоциты ( $\leq 486 \times 10^9/\text{л}$ ). По экспертной шкале для значений AUC, качество этих диагностических тестов относилось к категории «хорошее» – 0,71-0,8.

Таблица 7.3 Сравнительная оценка прогностической значимости показателей, влияющих на благоприятные исходы (выздоровление) ВП

Показатели	Порог отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	P
Гемоглобин, г/л	$>112$	92	46,15	0,77	$<0,001$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$\leq 12$	80	25,64	0,7	$<0,01$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$\leq 486$	92	39,47	0,71	$<0,01$
СОЭ, мм/ч	$\leq 41$	68	76,3	0,75	$<0,001$
ИЛ-6, пг/мл	$\leq 6,53$	66,7	81,5	0,69	$<0,05$
ИЛ-10, пг/мл	$>3,56$	60	90,9	0,63	$>0,05$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$<4,15$	61,6	59,8	0,68	$<0,05$
Эритропоэтин, МЕ/л	$\leq 36$	81	40	0,7	$<0,05$
Ферритин, мкг/л	$\leq 557,6$	52	79,5	0,66	$<0,05$
Гепцидин, нг/мл	$\leq 15$	86	64,1	0,78	$<0,05$

Достоверное ( $p < 0,05$ ) различие показателей площади под характеристической кривой (AUC) наблюдалось и в отношении других маркеров, прогнозирующих благоприятные исходы ВП, качество которых оценивалось по экспертной шкале как «среднее» - 0,6-0,7: ЭПО, лейкоциты, ИЛ-6, ферритин, ФНО- $\alpha$ . Пред-

сказательная способность этих диагностических тестов уступала вышеназванным предикторам благоприятного исхода ВП.

Таким образом, ROC-анализ позволил определить ряд информативных диагностических маркеров, достоверно прогнозирующих развитие анемии воспаления при ВП, затяжное течение и исходы легочного воспаления. При этом качество предсказательной ценности по экспертной шкале для значений AUC оценивалось как «очень хорошее» или «хорошее» для следующих, изученных нами, предиктивных маркеров: ИЛ-6, гемоглобина, СОЭ, тромбоцитов, гепцидина, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и ЭПО. Наиболее простыми предикторами развития анемии, затяжного течения и благоприятных исходов пневмонии и доступными для исследования на всех уровнях оказания медицинской помощи оказались показатели гемоглобина, тромбоцитов и СОЭ, а более трудоемкими и менее доступными – параметры ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , эритропоэтина и гепцидина.

## 7.1 Клинические примеры

### Клинический пример № 1.

Больной Т., 23 лет, находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 37 дней, из них 10 – в ОРИТ с диагнозом:

Основное заболевание: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония неуточненной этиологии тяжелой степени, затяжное течение

Осложнения: правосторонний экссудативный плеврит. ОДН II ст., токсический гепатит, токсическая нефропатия.

Жалобы при поступлении: на повышение температуры тела до 39°C, ноющие боли в грудной клетке справа при дыхании, кашле; кашель с отделением 50-100 мл вязкой слизисто-гноной мокроты без запаха в течение дня; одышку инспираторного характера при небольшой физической нагрузке, иногда в покое; выраженную общую слабость, потливость, головокружение при смене положения тела.

Развитие заболевания: Заболел остро, повысилась температура тела, появилась общая слабость. В течение последующих четырех дней состояние ухудшилось: сохранялась повышенная температура тела и слабость, появились кашель, одышка, боли в грудной клетке при дыхании. Бригадой скорой медицинской помощи в конце четвертого дня болезни доставлен в отделение реанимации, через 10 дней переведен в пульмонологическое отделение.

Объективный статус при поступлении: Состояние тяжелое, заторможен, положение пассивное, выражение лица страдальческое. Кожные покровы чистые, бледные. Акроцианоз губ, кончика носа, дистальных отделов конечностей, отеков нет. Форма грудной клетки нормостеническая, ЧДД - 30 в минуту, SaO<sub>2</sub> 85%. Притупление перкуторного звука в межлопаточной области справа и в нижних отделах легких с обеих сторон. Дыхание везикулярное, ослабленное над областями притупления, здесь же разнокалиберные влажные хрипы с обеих сторон. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, учащенные, ЧСС - 130 в минуту, АД - 90/60 мм рт. ст. на обеих конечностях. Язык сухой, обложен белым на-

летом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпируются.

Анализ крови до лечения:

Общий анализ крови: лейкоциты –  $21,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $3,58 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 106 г/л, тромбоциты –  $589 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 48 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 56 г/л, альбумины – 26 г/л,  $\alpha$ -1-глобулины – 3,7 г/л,  $\alpha$ -2 глобулины – 6,2 г/л,  $\beta$ -глобулины – 8,2 г/л,  $\gamma$ -глобулины – 11,9 г/л, СРБ – 1536 нг/мл, фибриноген – 6 г/л.

Интерлейкин-6 – 65,9 пг/мл, эритропоэтин – 19,79 МЕ/л, ферритин – 1192 мкг/л, гепцидин – 12,43 нг/мл, СЖ – 7,8 мкмоль/л, ОЖСС – 64,1 мкмоль/л, КНТ - 12,2 %.

Рентгенография органов грудной клетки до лечения:

Двусторонняя полисегментарная пневмония в нижней и средней доля правого легкого и нижней доле левого легкого.

Рентгенография органов грудной клетки во время лечения: двусторонняя полисегментарная пневмония, положительная динамика, инфильтрация в легких уменьшилась. Правосторонний экссудативный плеврит.

УЗИ плевральных полостей во время лечения: ограниченное скопление жидкости в правой плевральной полости.

Анализ крови после лечения:

Общий анализ крови: лейкоциты –  $8,4 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,49 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 127 г/л, тромбоциты –  $482 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 45 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 71 г/л, альбумины – 29,8 г/л,  $\alpha$ -1-глобулины – 3,9 г/л,  $\alpha$ -2 глобулины – 10,1 г/л,  $\beta$ -глобулины – 9,6 г/л,  $\gamma$ -глобулины – 17,6 г/л, СРБ – 24 нг/мл, фибриноген – 5 г/л.

Интерлейкин-6 – 4,49 пг/мл, эритропоэтин – 24,02 МЕ/л, ферритин – 802,2 мкг/л, гепцидин – 10,65 нг/мл, СЖ – 13,2 мкмоль/л, ОЖСС – 66,9 мкмоль/л, КНТ 19,7%

Рентгенография органов грудной клетки после лечения:

Инфильтрации в легких не определяется, сохраняется жидкость в правой плевральной полости и по междолевой борозде.

Жалобы после лечения: сохраняется умеренная общая слабость, редкий сухой кашель.

Объективный статус после лечения: сознание ясное, положение активное, выражение лица обычное. Кожные покровы чистые, отеков нет. Форма грудной клетки нормостеническая. ЧДД - 17 в минуту. Границы легких в норме, дыхание везикулярное. SaO<sub>2</sub> 95%. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, ЧСС -80 в минуту, АД -110/70 мм рт. ст. на обеих конечностях. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпируются.

Таким образом, у больного Т. диагностирована внебольничная пневмония тяжелой степени и затяжного течения, а также анемия. В острый период легочного воспаления в крови наблюдались выраженные лейкоцитоз и тромбоцитоз, повышение содержания медиаторов воспаления ИЛ-6 и гепцидина. Лейкоцитоз и тромбоцитоз свидетельствовали о «переключении» костного мозга в основном на защитную от инфекции функцию, то есть в направлении лейко-,тромбоцитопоза в ущерб созреванию эритробластов, ведущих к анемии. Повышение концентрации ИЛ-6 способствовало накоплению ферритина в запасах. Возросшая продукция гепцидина, индуцированная ИЛ-6, нарушила реутилизацию железа в макрофагах, вызывая его накопление в виде ферритина, и способствовала снижению уровня сывороточного железа и КНТ (гипоферремии). Гипоферремия, снижая биосинтез гема, дифференцировку и созревание эритроидных клеток, нарушила эритропоэз и привела к анемии у этого больного. Анемический синдром развился в течение 4-х дней, так как по данным анализов крови (из амбулаторной карты) до болезни уровни гемоглобина и эритроцитов были в пределах нормы (эритроциты –  $5,18 \times 10^{12}/л$  и гемоглобин – 153 г/л). Анемия и гипоксия, в свою очередь, способствовали увеличению содержания эритропоэтина в крови для коррекции числа эритроцитов и уровня гемоглобина. К концу стационарного лечения уровни медиаторов воспаления ИЛ-6, гепцидина и ферритина снижались, а уровни СЖ и КНТ повышались, однако не достигали референтных значений, что свидетельст-

вовало о незавершенности воспалительного процесса в легких, сохранении нарушений гомеостаза железа (гиперферритинемия и гипоферремия) и процессов эритропоэза в организме больного. В силу этого восстановления концентрации гемоглобина не произошло, сохранялась тканевая гипоксия, вследствие чего содержание эритропоэтина также оставалось повышенным. Пневмония принимает затяжное течение, больной выписывается с клиническим улучшением и остаточными воспалительными признаками на рентгенограммах.

Возникновение анемии, затяжного течения и исхода лечения, как улучшение, у данного пациента возможно было определить на ранних этапах болезни. При этом содержание в крови ИЛ-6 – 65,9 пг/мл (точка отсечения по ROC-анализу >17,1 пг/мл), тромбоцитов - 589 x10<sup>9</sup>/л (точка отсечения >446x10<sup>9</sup>/л) могли достоверно предсказать развитие анемии воспаления.

Затяжное течение ВП могли достоверно прогнозировать концентрации в крови ИЛ-6 - 65, 9 пг/мл (точка отсечения >22,27 пг/мл) и гемоглобина – 106 г/л (точка отсечения ≤110 г/л).

Состояние клинического улучшения (отсутствие выздоровления) в исходе пневмонии у данного больного к моменту выписки достоверно определили бы следующие критерии: гемоглобин – 106 г/л (точка отсечения <112 г/л), СОЭ – 48 мм/ч (точка отсечения > 41 мм/ч), тромбоциты - 589 x10<sup>9</sup>/л (точка отсечения >486x10<sup>9</sup>/л).

#### Клинический пример №2.

Больная К., 54 года, находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 22 дня с диагнозом:

Основное заболевание: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония неуточненной этиологии тяжелой степени

Осложнения: ОДН II ст.

Жалобы при поступлении: на повышение температуры тела до 39°C с ознобом; ноющие боли в грудной клетке спереди при кашле; кашель с отделением 20-30 мл слизисто-гнойной мокроты без запаха в течение дня; одышку инспираторного характера при небольшой физической нагрузке; выраженную общую слабость.

Развитие заболевания: Заболела остро, повысилась температура тела, появился озноб, сухой кашель, общая слабость. На следующий день обратилась в поликлинику, находилась на лечении в поликлинике с диагнозом ОРВИ в течение последующих семи дней. За это время состояние ухудшилось: сохранялась повышенная температура тела и общая слабость, усилился кашель, появилась слизистогнойная мокрота, появились одышка, боли в грудной клетке при кашле. На восьмой день болезни госпитализирована в пульмонологическое отделение.

Объективный статус при поступлении: Состояние тяжелое, сознание ясное, положение пассивное, выражение лица страдальческое. Кожные покровы чистые, бледные, акроцианоз, отеков нет. Форма грудной клетки гиперстеническая, ЧДД - 28 в минуту, SaO<sub>2</sub> 88%. Притупление перкуторного звука в нижних отделах легких с обеих сторон. Дыхание везикулярное, ослабленное с единичными разнокалиберными влажными хрипами с обеих сторон над зонами притупления. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, учащенные, ЧСС - 110 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. на обеих конечностях. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпируются.

Анализ крови до лечения:

Общий анализ крови: лейкоциты –  $5,2 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $4,79 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 118 г/л, тромбоциты –  $418 \times 10^9$ /л, СОЭ – 36 мм/ч.

Биохимические анализы крови: интерлейкин-6 – 17,72 пг/мл, интерлейкин-10 – 3,56 пг/мл, эритропоэтин – 19,3 МЕ/л, ферритин – 101,2 мкг/л, гепцидин – 11,2 нг/мл, СЖ – 8,5 мкмоль/л, ОЖСС – 65,4 мкмоль/л, КНТ - 12,9 %

Рентгенография органов грудной клетки до лечения:

Двусторонняя полисегментарная пневмония в нижних долях легких.

Анализ крови после лечения:

Общий анализ крови: лейкоциты –  $5,0 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $5,18 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 129 г/л, тромбоциты –  $248 \times 10^9$ /л, СОЭ – 24 мм/ч.

Биохимические анализы крови: интерлейкин-6 – 2,38 пг/мл, интерлейкин-10 – 1,11 пг/мл, эритропоэтин – 10,9 МЕ/л, ферритин – 55,79 мкг/л, гепцидин – 1,14 нг/мл, СЖ – 17,1 мкмоль/л, ОЖСС – 63,8 мкмоль/л, КНТ 26,8%

Рентгенография органов грудной клетки после лечения:

Инфильтрации в легких не определяется.

Жалобы после лечения: жалоб нет.

Объективный статус после лечения: сознание ясное, положение активное, выражение лица обычное. Кожные покровы чистые, отеков нет. Форма грудной клетки гиперстеническая, ЧДД -18 в минуту, SaO<sub>2</sub> 96%. Дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, ЧСС- 72 в минуту, АД - 130/80 мм рт. ст. на обеих конечностях. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпируются.

Таким образом, у больной К. диагностирована внебольничная пневмония тяжелой степени, а также анемия. В острый период легочного воспаления в крови наблюдались выраженный тромбоцитоз, повышение содержания медиаторов воспаления ИЛ-6, ИЛ-10 и гепцидина. Тромбоцитоз свидетельствовал о «переключении» функции костного мозга в направлении тромбоцитопоэза в ущерб созреванию эритробластов, ведущей к анемии. Повышение концентрации ИЛ-6 способствовало накоплению железа ферритина в запасах. Возросшая продукция гепцидина под влиянием ИЛ-6 нарушила реутилизацию железа в макрофагах, вызывая его накопление в виде ферритина, и способствовала снижению уровня сывороточного железа и КНТ (гипоферремии). Гипоферремия, снижая биосинтез гема, дифференцировку и созревание эритроидных клеток, нарушила эритропоэз и привела к анемии у этой больной. Повышенные уровни ИЛ-10 угнетали продукцию ИЛ-6 и были направлены на предотвращение развития анемии. Анемический синдром развился в течение 7 дней, так как по данным анализов крови (из амбулаторной карты) до болезни уровни гемоглобина и эритроцитов были в пределах нормы (эритроциты –  $5,29 \times 10^{12}/л$  и гемоглобин – 131 г/л). Анемия и тканевая гипоксия, в свою очередь, способствовали увеличению содержания эритропоэтина



в крови для коррекции уровня гемоглобина. К концу стационарного лечения уровни ИЛ-6, гепцидина и ферритина в крови снижались, а уровни СЖ и КНТ повышались и достигали референтных значений, что свидетельствовало о восстановлении гомеостаза железа в организме больной. Ликвидация гиперферритинемии и гипоферремии под влиянием сниженных уровней ИЛ-6 и гепцидина способствовала нормализации эритропоэза, в результате чего произошло восстановление уровня гемоглобина, сопровождаемое нормализацией содержания эритропоэтина. Больная выписалась из стационара в удовлетворительные сроки с выздоровлением без остаточных явлений на рентгенограммах.

Возникновение анемии и благоприятного исхода лечения, как выздоровление, у данной пациентки возможно было прогнозировать на ранних этапах развития болезни. Концентрации в крови ИЛ-6 – 17,72 пг/мл (точка отсечения по ROC-анализу >17,1 пг/мл), ИЛ-10 – 3,56 пг/мл (точка отсечения >2,62 пг/мл) могли достоверно предсказать развитие анемии. Возможность выздоровления к моменту выписки больной достоверно определили бы следующие критерии: гепцидин – 11,2 нг/мл (точка отсечения  $\leq 15$  нг/мл), гемоглобин – 118 г/л (точка отсечения >112 г/л), СОЭ – 36 мм/ч (точка отсечения  $\leq 41$  мм/ч), тромбоциты -  $418 \times 10^9$ /л (точка отсечения  $\leq 486 \times 10^9$ /л). Типичное течение (отсутствие затяжного течения) могли достоверно прогнозировать – ИЛ-6 - 17,72 пг/мл (точка отсечения <22,27 пг/мл), СОЭ – 36 мм/ч (точка отсечения <51 мм/ч), гемоглобин – 118 г/л (точка отсечения >110 г/л), ЭПО -19,3 МЕ/л (точка отсечения <32,46 МЕ/л).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее высокой распространенности, тяжести течения, большого количества осложнений и высокой летальности [100, 106, 201]. Внебольничные пневмонии характеризуются активной системной воспалительной реакцией. Изменения в крови при этом определяются как гематологический стресс-синдром, одним из основных компонентов которого является анемия воспаления [74, 138, 158, 210]. Однако, среди множества публикаций, касающихся легочного воспаления, практически нет данных об особенностях клинической картины, о характере течения и исходах внебольничной пневмонии с анемией.

Течение, распространение и исходы легочного воспаления во многом определяются функциональным состоянием медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и др.) [45, 188]. В последние годы появились публикации о клинической роли медиатора воспаления и ключевого регулятора обмена железа гепцидина в развитии анемии у беременных [64], при ревматоидном артрите и ряде других воспалительных заболеваний [18, 162]. Вместе с тем, содержание в крови гепцидина, его взаимодействие с другими медиаторами воспаления, роль в манифестации и купировании анемии у больных легочным воспалением, а также влияние развившейся анемии при ВП на течение и разрешение воспалительного процесса в настоящее время остаются практически неизученными.

Целью исследования явилась комплексная оценка и прогнозирование клинического течения и исходов ВП, ассоциированной с анемией. Для выполнения поставленной цели и задач было обследовано 120 (70 мужчин и 50 женщин) больных ВП с анемией в возрасте от 18 до 63 (в среднем  $42,12 \pm 1,19$ ) лет (группа наблюдения). К группе сравнения отнесены 60 (мужчин – 42, женщин - 18) больных ВП без анемического синдрома в возрасте  $36,22 \pm 1,59$  лет. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, но достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались по возрасту.

Группу контроля сформировали 95 (мужчин – 53, женщин - 42) практически здоровых людей (доноры крови) в возрасте от 19 до 60 (в среднем  $38,25 \pm 1,6$ ) лет,

не отличающихся статистически ( $p > 0,05$ ) по поло-возрастному составу от больных групп наблюдения и сравнения.

Среди всех 180 обследованных число больных тяжелой пневмонией было 82 (45,56%, мужчин – 57, женщин – 25), а нетяжелой ВП – 98 (54,44%), среди них мужчин – 55, женщин – 43. Анемия достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще встречалась у больных тяжелой пневмонией (80,49%), среди которых преобладали мужчины. Среди пациентов с нетяжелой пневмонией анемия наблюдалась одинаково часто как у мужчин, так и у женщин ( $p > 0,05$ ). Абсолютное большинство пациентов с ВП имело анемию легкой (55,83%) и средней (40,0%) степени тяжести. Средняя концентрация гемоглобина в крови пациентов обоего пола в целом была снижена относительно нормы в 1,35 раза и составила  $108,15 \pm 2,73$  г/л.

Городские и сельские жители практически поровну были представлены среди пациентов обеих групп, соответственно, 49,17% и 50,83% – в группе больных ВП с анемией и 45,0% и 55,0% – в группе без анемии ( $p > 0,05$ ).

Пациенты в подавляющем большинстве были трудоспособного возраста, имели среднее образование (68,80% – в группе наблюдения и 74,55% – в группе сравнения,  $p > 0,05$ ). Количество больных ВП с анемией, занятых до болезни физическим трудом (60,76%), преобладало над пациентами, занимавшимися умственным трудом (39,24%,  $p < 0,05$ ), но разницы между характером профессионального труда пациентов сравниваемых групп не выявлено.

В группе наблюдения количество пациентов, злоупотребляющих алкоголем, было 49,28%, а в группе сравнения – 25,0% ( $p < 0,05$ ), причем подавляющее большинство среди них составили лица мужского пола. Количество курящих пациентов, преимущественно мужчин, в обеих группах было одинаково (68,33% – в группе с анемией и 61,67% – в группе без анемии,  $p > 0,05$ ). Пневмония у больных обеих групп одинаково часто развивалась впервые (80,0% случаев в группе наблюдения и 73,33% – сравнения,  $p > 0,05$ ).

Сопутствующие заболевания встречались у 61,67% больных группы наблюдения и 41,66% – сравнения ( $p < 0,01$ ). У больных ВП с анемией достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще, чем в группе больных без анемии, встречались заболевания орга-

нов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в анамнезе, свидетельствующие, очевидно, о снижении иммунитета, отмечали 30,0% больных группы наблюдения и 16,67% – группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и, соответственно, у 36,67% и 28,33% больных ( $p > 0,05$ ) внебольничная пневмония развилась на фоне простудных заболеваний. Фактором, инициирующим ВП, в 45,83% случаев в группе наблюдения и 51,67% – группе сравнения было переохлаждение.

Таким образом, у большинства больных ВП и анемией течение заболевания было отягощено сопутствующей патологией. Всем больным с момента поступления в стационар проводилась рациональная эмпирическая антибактериальная терапия. Выбор режима, объёма и содержания эмпирической антибактериальной терапии, применения дезинтоксикационных, муколитических и бронхолитических средств, корректоров микроциркуляторных нарушений, антиоксидантов, оксигенотерапии, физиолечения, ЛФК соответствовали национальным Рекомендациям [106]. Продолжительность лечения пациентов группы наблюдения составила  $32,49 \pm 0,69$  дней, а больных группы сравнения –  $25,0 \pm 0,86$  дней ( $p < 0,05$ ).

Оценка эффективности терапии ВП проводилась по динамике исчезновения клинических признаков болезни, рентгенологических изменений в легких и лабораторных показателей активности воспалительного процесса. Состояние больных к концу стационарного лечения расценивалось как выздоровление при регрессе клинических и лабораторных признаков пневмонии, а также отсутствии инфильтрации и других воспалительных изменений на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких или как клиническое улучшение, если признаки исчезали не полностью и сохранялись остаточные воспалительные изменения на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких.

Анализ клинической картины показал, что течение ВП с анемией и без анемии различное. ВП с анемией, начиналась остро, часто с гектической температуры, развивалась и протекала тяжелее и дольше по времени. Температура тела  $39^{\circ}\text{C}$  и более наблюдалась у 73 ( $60,83 \pm 4,46\%$ ) больных группы наблюдения, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще, чем у пациентов группы сравнения – у 25

(41,67±6,37%). Среди них пациентов с гектической температурой тела (40<sup>0</sup> С) оказалось также достоверно ( $p<0,05$ ) больше в группе больных ВП и анемией (15,0±3,26% против 5,0±2,81% в группе сравнения). Лихорадка у большинства больных группы наблюдения сопровождалась ознобом и потливостью. У больных ВП и малокровием достоверно ( $p<0,001$ ) чаще выделялась слизисто-гнояная и гнойная без запаха мокрота. Достоверно ( $p<0,05$ ) большему количеству больных ВП с анемией, в отличие от больных без анемии, были характерны общая слабость и утомляемость, одышка, бледность кожных покровов, акроцианоз, тахикардия и тахипноэ, склонность к гипотонии, что можно объяснить респираторной и гемической гипоксией, нарушениями гемодинамики [101].

Характер и выраженность клинических проявлений во многом определялись распространенностью воспалительных изменений в легких и развившимися осложнениями. У больных ВП с анемией наблюдалась достоверно большая, чем в группе сравнения, распространенность поражения легочной ткани. Воспалительные изменения в легких имели полисегментарный (3 и более), нередко сливной, долевым или субтотальным характером. Двусторонний воспалительный процесс выявлялся в 40,83% случаев. При ВП без анемии выявлялась сегментарная или полисегментарная воспалительная инфильтрация с вовлечением двух или трех сегментов в пределах одной или нескольких долей легких. Преобладали односторонние воспалительные изменения, чаще поражалось левое легкое (60,86%).

В группе пациентов с ВП и анемией также достоверно ( $p<0,05$ ) чаще, чем у больных без анемии, развивались осложнения: острая дыхательная недостаточность (ОДН) 3 степени (14,16%), парапневмонический экссудативный плеврит (38,33%), деструктивное поражение легких (37,5%), инфекционно-токсический шок (12,5%), токсический гепатит (7,5%), кровохарканье (14,17%), реактивная лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов (35,0%). У пациентов группы сравнения достоверно чаще, чем в группе наблюдения, выявлялась ОДН 1 степени (51,67%).

Сатурация артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ) у пациентов обеих групп была достоверно ( $p<0,001$ ) сниженной относительно нормальных величин, при-

чем этот показатель в группе больных ВП с анемией оказался также достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у больных без анемии и составил, соответственно,  $91,2 \pm 0,34\%$  и  $94,44 \pm 0,22\%$ . В обеих группах больных показатели насыщения артериальной крови кислородом имели обратные корреляции с ЧДД ( $\rho = -0,40$ ,  $p = 0,048$  – в группе наблюдения и  $\rho = -0,82$ ,  $p = 0,010$  – в группе сравнения). Учитывая достоверно низкие показатели  $SaO_2$  и достоверное увеличение ЧДД в группе пациентов с анемией, в отличие от пациентов без анемии, следует констатировать факт наличия более выраженной степени ОДН, и, следовательно, тяжести воспалительного процесса у больных ВП, протекающей с малокровием.

В процессе лечения у больных ВП с анемией наблюдалось достоверно ( $p < 0,05$ ) более медленное, чем в группе сравнения, обратное развитие клинических проявлений заболевания. Исчезновение признаков интоксикации, снижение и нормализация температуры тела отмечались в пределах 3-12 ( $5,9 \pm 0,20$ ) дней, исчезновение кашля – на 8-17 ( $13,6 \pm 0,12$ ) дни, уменьшение и регресс перкуторных и аускультативных феноменов у большинства пациентов – к концу 17-28 ( $23,8 \pm 0,22$ ) дней лечения. У пациентов группы сравнения нормализация температуры тела наблюдалась на 2-7 ( $3,7 \pm 0,16$ ) дни лечения, купирование кашля – на 6-11 ( $9,3 \pm 0,19$ ) дни, исчезновение перкуторных и аускультативных проявлений – в течение 10-21 ( $16,1 \pm 0,35$ ) дней. У 37 (30,83%) пациентов ВП с анемией и 7 (11,67%,  $p < 0,01$ ) – группы сравнения субфебрильная температура тела сохранялась на протяжении всего срока стационарного лечения.

К моменту выписки из стационара показатель  $SaO_2$  у больных обеих групп достоверно ( $p < 0,01$ ) повысился и нормализовался в группе пациентов без анемии. В группе больных ВП, протекающей с анемией, повышение этого показателя не достигло параметров здоровых лиц, что указывало на сохранение явлений гипоксемии и, очевидно, было связано с сохранением остаточной местной воспалительной реакции бронхолегочной системы.

Общее количество лейкоцитов в крови больных обеих групп в разгаре легочного воспаления было достоверно ( $p < 0,001$ ) повышено без существенных различий в сравниваемых группах ( $11,08 \pm 1,02 \times 10^9/\text{л}$  и  $10,14 \pm 0,86 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p > 0,05$ ).

вместе с тем, число больных ВП с анемией, у которых выявлялся нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкемоидной реакцией), оказалось достоверно ( $p < 0,05$ ) больше таковой в группе пациентов без анемии. Сказанное согласовалось с величиной лейкоцитарного индекса интоксикации (соответственно,  $2,61 \pm 0,23$  и  $1,8 \pm 0,26$ ,  $p < 0,05$ ). Число больных с лейкопенией менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  также достоверно ( $p < 0,01$ ) преобладало в группе пациентов с ВП и малокровием.

В крови пациентов обеих групп также выявлялись достоверно ( $p < 0,001$ ) абсолютный моноцитоз и относительная лимфоцитопения при достоверном ( $p < 0,001$ ) увеличении абсолютного числа лимфоцитов в группе сравнения и абсолютном их снижении в группе наблюдения. Нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз и лимфоцитопения свидетельствовали о том, что основную противoinфекционную защиту в разгаре заболевания оказывали нейтрофильные гранулоциты и моноциты, а иммунный ответ с участием лимфоцитов был подавлен. Лейкопения, развившаяся у ряда больных ВП с анемией, может быть объяснена временным истощением их костно-мозгового запаса, вследствие повышения мобилизации и секвестрации (утилизации) нейтрофилов в очагах легочного инфекционного воспаления и является свидетельством тяжелого течения пневмонии [106, 111].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у всех пациентов повышалась, однако в группе больных ВП с анемией она была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше показателей здоровых лиц и больных без анемии. Данный факт согласуется с наличием в крови больных группы наблюдения обратных корреляций между показателем СОЭ и числом эритроцитов, СОЭ и уровнем гемоглобина и свидетельствует, при отсутствии таковых у пациентов группы сравнения, о связи повышения СОЭ как с увеличением содержания «острофазовых» белков в крови, так и развитием анемии. Между величиной СОЭ и количеством лейкоцитов, СОЭ и числом тромбоцитов больных ВП также определялась средней силы положительная зависимость (соответственно,  $r = 0,525$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,422$ ,  $p = 0,032$ ), что характеризует эти показатели как простые и доступные методы диагностики и мониторинга течения воспалительного процесса.

Количество тромбоцитов у пациентов обеих групп оказалось достоверно ( $p < 0,01$ ) выше показателей нормы. В то же время, у пациентов группы наблюдения содержание тромбоцитов ( $410,73 \pm 15,6 \times 10^9/\text{л}$ ) достоверно ( $p < 0,001$ ) превышало таковое ( $301,0 \pm 6,21 \times 10^9/\text{л}$ ) в группе сравнения при колебаниях их числа в пределах, соответственно,  $72-1003 \times 10^9/\text{л}$  и  $119-544 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопения  $150 \times 10^9/\text{л}$  и ниже была менее характерна, однако также достоверно чаще встречалась у больных ВП с анемией. Из сказанного следует, что у больных ВП происходит усиление тромбоцитопоза, более выраженное при воспалении, протекающем с анемией. Существование прямой взаимосвязи между количеством тромбоцитов и лейкоцитов в крови больных ВП с анемией ( $\rho = 0,382$ ,  $p = 0,02$ ) свидетельствует о согласованной роли этих клеток в регулировании воспалительной реакции и иммунитета. Тромбоцитоз, очевидно, является защитной реакцией, направленной не только на уничтожение возбудителя, вызвавшего патологический процесс, регулирование местной воспалительной реакции и иммунитета, но и на развитие репарации поврежденных тканей. Известно, что кровяные пластинки продуцируют и выделяют биологически активные вещества, способные индуцировать или усиливать воспалительную реакцию, фагоцитоз, репаративную регенерацию [111].

Содержание «острофазовых» белков, таких как альфа-1- и альфа-2-глобулины, фибриноген и СРБ, в крови пациентов обеих групп было достоверно ( $p < 0,05$ ) повышено, по сравнению с показателями здоровых людей. В то же время, концентрации указанных белков имели достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие уровни в группе больных ВП и анемией, чем у пациентов без анемии, что указывало на остроту и тяжесть легочного воспалительного процесса, протекающего с анемией. Заслуживали внимание в этом плане результаты корреляционного анализа СРБ, как индикатора активности и тяжести воспалительного процесса, с клиническими признаками заболевания и показателями крови. Так, между уровнем СРБ и выраженностью лихорадки обнаруживалась положительная, средней силы взаимосвязь ( $\rho = 0,506$ ,  $p = 0,019$ ), прямые корреляции выявлялись и между СРБ и тахипноэ ( $\rho = 0,458$ ,  $p = 0,037$ ), СРБ и тахикардией ( $\rho = 0,514$ ,  $p = 0,041$ ). СРБ положительно взаимодействовал с тромбоцитами ( $\rho = 0,448$ ,  $p = 0,042$ ), регулируя, очевидно, их



функции в условиях воспаления. Гамма-глобулиновая фракция белков крови в острый период болезни была достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в группе больных ВП с анемией, чем в группе без анемии, в то время как количество альбуминов, напротив, оказалось достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в группе пациентов ВП без анемии. Количество общего белка у пациентов группы наблюдения было достоверно ( $p < 0,05$ ) снижено за счет содержания альбумина, как относительно показателей нормы, так и больных группы сравнения. Снижение концентрации гемоглобина, как железосодержащего белка, у больных ВП и анемией не противоречило этому факту и в целом отражало депрессию белковообразовательной функции печени в условиях тяжелого легочного воспалительного процесса.

Лечение пневмоний сопровождалось улучшением ряда параметров крови. К моменту выписки из стационара у больных обеих групп нормализовалось общее содержание лейкоцитов и нейтрофилов, снизились, но оставались повышенными, относительно референтных величин, показатели СОЭ. Одновременное достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение абсолютного числа лимфоцитов в крови свидетельствовало о возможной активизации иммунологических процессов. Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина у больных группы наблюдения достоверно ( $p < 0,01$ ) возрастали по сравнению с исходными значениями, но оставались достоверно ( $p < 0,001$ ) сниженными по отношению, как к показателям нормы, так и группы сравнения. Содержание тромбоцитов у пациентов группы сравнения нормализовалось, а у пациентов группы наблюдения их количество достоверно ( $p < 0,001$ ) снизилось, оставаясь на уровне выше показателей группы здоровых людей и пациентов группы сравнения.

В процессе лечения содержание общего белка у больных группы наблюдения нормализовалось за счет повышения глобулинов. Концентрация альбуминов в обеих группах оставалась ниже нормальных значений, причем гипоальбуминемия была более выраженной в группе больных ВП и анемией. Уровни «острофазовых» белков (альфа-1- и альфа-2-глобулины, фибриноген, СРБ) достоверно ( $p < 0,05$ ) снизились (за исключением альфа-1-глобулинов в группе сравнения), но сохранялись на значениях выше нормальных величин. Содержание гамма-глобулинов у

больных обеих групп увеличилось (достоверно в группе наблюдения), что свидетельствовало об активации иммунологических процессов (синтеза антител против инфекции), более выраженное у пациентов с ВП и анемией.

Таким образом, достоверно более выраженные показатели нейтрофильного лейкоцитоза, тромбоцитоза, лимфоцитопении, повышения СОЭ и «острофазовых» белков, обнаруженные в крови больных группы наблюдения, по сравнению с параметрами нормы и больных группы сравнения, свидетельствовали о тяжести легочного воспалительного процесса, протекающего со снижением показателей красной крови, что согласуется с литературными данными [106]. Отсутствие полного восстановления к моменту выписки больных количества эритроцитов и тромбоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина и белков «острой фазы» свидетельствовало, вероятно, о затяжном течении и незавершенности легочного воспалительного процесса и регенерации поврежденных тканей у больных ВП с анемией [107].

Определенный интерес представляло изучение факторов риска формирования анемий у больных ВП. Установлено, что риск возникновения анемии оказался выше у пациентов с тяжелой пневмонией, с мультилобарным, двусторонним, либо деструктивным поражением легких. Значимыми факторами риска развития анемии у больных ВП также явились возраст больных старше 40 лет, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ), злоупотребление алкоголем, тромбоцитоз  $400 \times 10^9/\text{л}$  и более, ускоренное СОЭ до 50 мм/ч и более, неэффективная антибактериальная терапия пневмонии в первые 3 дня лечения.

Важным разделом работы было изучение клинического значения пептидного гормона гепцидина при ВП, причем, его роль рассматривалась во взаимосвязи с содержанием в крови больных некоторых медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ ) и показателей обмена железа [74, 148, 182, 212].

Содержание гепцидина в крови больных обеих групп в острый период легочного воспаления было достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличено, что, безусловно, связано с защитными, антимикробными свойствами этого пептида, обладающего прямым бактерицидным действием [163, 189]. При этом гепцидин положительно взаимодействовал с лейкоцитами и тромбоцитами, потенцируя, очевидно, их за-

щитные функции в условиях воспаления. Медианы концентраций гепцидина превышали аналогичный показатель здоровых лиц в 23,3 раза в группе больных ВП с анемией и 37,3 раза – в группе пациентов с ВП без анемии, что в сравнительном аспекте свидетельствовало о достоверно меньшем уровне повышения этого пептида у больных легочным воспалением, сопровождающимся снижением показателей красной крови, и, следовательно, о возможном ингибирующем эффекте анемии на выработку гепцидина. Концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови больных обеих групп были достоверно ( $p < 0,05$ ) повышены, чем у здоровых людей. Причем, существенных различий по уровню повышения от нормы показателей ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 между группами пациентов не наблюдалось, а содержание ИЛ-6 у больных ВП с анемией достоверно превышало таковое у больных ВП без анемии, что, в сопоставлении с данными других авторов [81, 172], свидетельствовало о более выраженной активности и тяжести патологического процесса у больных ВП, протекающей с малокровием. Количественная оценка баланса в системе «воспаление–антивоспаление» по величине отношения ИЛ-6/ИЛ-10 также свидетельствовала о преобладании системной провоспалительной активности в группе больных ВП и анемией.

В группе больных пневмонией без анемического синдрома наблюдались тесные, прямые корреляции между продукцией ИЛ-6 и гепцидина ( $\rho = 0,992$ ,  $p = 0,008$ ), между содержанием ИЛ-10 и гепцидина ( $\rho = 0,721$ ,  $p = 0,019$ ), что указывало на прямую регуляцию его синтеза воспалением [81, 172, 189, 212]. Достоверных корреляций между гепцидином и содержанием ФНО- $\alpha$  не обнаружено. У пациентов с ВП и анемией, прямой воспалительный регуляторный путь синтеза гепцидина (корреляции с ИЛ-6 и ИЛ-10) утрачивался, но обнаруживалась тесная обратная взаимосвязь с содержанием ЭПО ( $\rho = -0,98$ ,  $p = 0,001$ ), что свидетельствовало о регулирующей роли малокровия и гипоксии (эритропоэтической активности костного мозга) над синтезом гепцидина. Выявленный, на наш взгляд, супрессивный эффект анемии на выработку гепцидина у больных ВП, несмотря на выраженный воспалительный процесс в легких, может быть обусловлен требованиями

эритропоэза в повышенной утилизации железа в костном мозге для синтеза гемоглобина [50, 182, 215]. Это согласовалось с тем фактом, что медиана концентраций ЭПО в крови больных ВП и анемией была достоверно повышена относительно показателей нормы и пациентов с ВП без анемии, что, безусловно, связано с гемической и тканевой гипоксией [74, 111]. Пределы колебаний концентраций ЭПО у больных ВП и анемией при этом составили 9,97-128,40 МЕ/л, а у пациентов с ВП без анемии – 9,64-27,61 МЕ/л против 6,39-19,88 МЕ/л в норме. Графический в полулогарифмической шкале и корреляционный анализ соотношения между концентрациями в крови гемоглобина и ЭПО у больных ВП и анемией показал линейную кривую зависимости с достоверно умеренной обратной связью между ними ( $\rho = -0,66$ ,  $p = 0,02$ ). Аналогичные корреляции обнаруживались между числом эритроцитов и содержанием ЭПО ( $\rho = -0,75$ ,  $p = 0,005$ ). В то же время, уровень повышения продукции ЭПО к степени снижения гемоглобина был неадекватным и оказался ниже, чем у больных железодефицитной анемией (ЖДА). Последние считаются «эталонной популяцией» в отношении определения адекватности эритропоэтического ответа на анемическую гипоксию [74]. Ранее в наших исследованиях у больных ЖДА были оценены степень повышения эритропоэза в ответ на анемию и эффективность эритропоэтической реакции [62,63].

В разгаре легочного воспаления у больных обеих групп выявлялось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение относительно показателей здоровых лиц величин СЖ и КНТ и повышение концентрации СФ при нормальных значениях ОЖСС, что свидетельствовало о состоянии функционального дефицита железа в организме больных, более выраженном у больных ВП и анемией [74].

У пациентов обеих групп процессы накопления железа в депо, оцениваемые по увеличению содержания СФ, контролировались ИЛ-6 и гепцидином, что подтверждалось наличием достоверной положительной зависимости между этим медиаторами воспаления и содержанием СФ. Повышение концентрации СФ происходило параллельно с увеличением содержания в крови СРБ. Данный факт позволил отнести ферритин к белкам острой фазы воспаления и этим объяснялось его повышенное содержание в организме больных ВП [74, 168, 182, 205]. Чрезмерно-

му накоплению железа ферритина в депо противодействовало регулирующее влияние противовоспалительного цитокина ИЛ-10, свидетельством чему могли быть их обратные корреляционные взаимоотношения ( $\rho=-0,867$ ,  $p=0,001$ ). В то же время, наличие в группах больных ВП достоверной обратной корреляции между гепцидином и СЖ (соответственно,  $\rho=-0,59$ ,  $p=0,04$  в группе наблюдения и  $\rho=-0,29$ ,  $p=0,02$  в группе сравнения) свидетельствовало о негативном влиянии гепцидина на всасывание железа в кишечнике и освобождение железа из его ферритиновых запасов в плазму крови, что сопровождалось гипоферремией. Накопление железа в виде ферритина в клетках и ограничение высвобождения его из депо в плазму крови является, вероятно, еще одним проявлением реализации противоинфекционной защиты гепцидина: в условиях инфекционного процесса: этот пептид снижает доступность железа для размножения микробов в очаге воспаления и обеспечения ими своих патогенных свойств [50, 182]. Очевидно и то, что гипоферремия и снижение насыщения железом трансферрина крови, приводит к неадекватной доставке микроэлемента в костный мозг и железодефицитному эритропоэзу с продукцией у больных ВП и анемией гипохромных эритроцитов в количестве ( $9,14\pm 2,04\%$ ) достоверно ( $p<0,001$ ) превышающем показатели нормы ( $0,8\pm 0,24\%$ ). Статистически значимого превышения образования гипохромных эритроцитов относительно референтных величин у пациентов группы сравнения не наблюдалось. Одним из основных механизмов развития анемии у больных пневмонией, таким образом, является дефицит железа, но перераспределительного генеза. Этим анемия воспаления при пневмониях подобна по механизму развития анемиям хронических заболеваний [74, 147].

У пациентов с ВП без анемии между концентрацией СФ и количеством эритроцитов, между СФ и уровнем гемоглобина имелась достоверная положительная связь средней силы (соответственно,  $\rho=0,538$ ,  $p=0,047$  и  $\rho=0,585$ ,  $p=0,022$ ). Гепцидин у этой группы больных проявляет, вероятно, более «мягкие» ферростатические свойства (менее выраженное накопление ферритина и снижение СЖ), адекватно приспособливает количество циркулирующего железа к потребностям организма и прежде всего к нуждам эритропоэза, и тем самым обеспечивает со-

хранение нормальных концентраций гемоглобина. Аналогичных корреляций между концентрацией СФ и количеством эритроцитов, между СФ и уровнем гемоглобина у больных ВП и анемией не оказалось (соответственно,  $\rho=-0,190$ ,  $p=0,374$  и  $\rho=-0,050$ ,  $p=0,982$ ), что связано с дисбалансом между чрезмерным депонированием железа в макрофагах, в том числе и альвеолярных, и недостаточным обеспечением этим микроэлементом процессов эритропоэза в костном мозге.

Раскрывая механизмы формирования анемии при ВП, следует обратить внимание на существование обратной средней силы зависимости между числом эритроцитов и ИЛ-6 ( $\rho=-0,635$ ,  $p=0,002$ ), между концентрацией гемоглобина и ИЛ-6 ( $\rho=-0,629$ ,  $p=0,02$ ), между количеством эритроцитов и ФНО- $\alpha$  ( $\rho=-0,563$ ,  $p=0,04$ ), что не исключает участия указанных провоспалительных цитокинов в преждевременной деструкции нормальных эритроцитов активированными моноцитами и макрофагами [74, 209]. У больных ВП без анемии корреляции между числом эритроцитов и указанными цитокинами были несущественными.

Результаты исследования позволили предложить концепцию формирования анемии у больных ВП, которая может быть представлена в следующем виде. Активация клеток иммунной системы (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов) при ВП индуцирует синтез про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ), реализующих различные патофизиологические эффекты. Повышенные уровни ФНО- $\alpha$  приводят к преждевременной деструкции эритроцитов активированными моноцитами и макрофагами, которые расщепляют железо из гемоглобина и откладывают в запас, увеличивая содержание ферритина. Имеет значение и неадекватная степени гипоксии продукция ЭПО, ингибируемая ФНО- $\alpha$ . Возросшая продукция медиатора воспаления гепцидина в печени, индуцируемая ИЛ-6, нарушает реутилизацию железа в макрофагах и способствует его накоплению в виде ферритина, приводя к гипоферремии.

Синтез и повышенное накопление ферритина в макрофагах может происходить и напрямую под влиянием ИЛ-6, когда его активное провоспалительное действие не компенсируется вследствие недостаточного уровня повышения противовоспалительного потенциала ИЛ-10. Гипоферремия нарушает эритропоэз: снижа-

ет чувствительность эритроидных клеток-предшественников к действию ЭПО, тормозит их пролиферацию и дифференцировку, снижает биосинтез гема.

Таким образом, анемия воспаления при ВП является цитокин-индуцированной и в ее развитии играет комплекс факторов. Повышенная продукция гепцидина и связанная с этим нарушение гомеостаза железа занимают одно из ключевых мест в патогенезе анемии воспаления при ВП. Предложенная нами концепция развития анемии при ВП не противоречит общим представлениям о патогенезе анемии хронических заболеваний [41, 74, 101, 209].

В процессе лечения показатели уровня ФНО- $\alpha$  в крови пациентов обеих групп снизились и не отличались от нормальных величин. Наблюдалось также достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение концентраций гепцидина и ИЛ-6, однако, в отличие от группы сравнения, содержание этих медиаторов воспаления в крови больных группы наблюдения не нормализовалось. Кроме того, медиана значений ИЛ-6 оставалась на уровне достоверно ( $p < 0,05$ ) выше указанного показателя у пациентов группы сравнения. Данное обстоятельство может быть объяснено незавершенной активностью и затяжным разрешением легочного воспалительного процесса и его осложнений.

Медианы концентраций ИЛ-10 в обеих группах больных в процессе лечения оставались повышенными по сравнению с нормой, причем его величины у больных ВП и анемией сохранялись достоверно (в 1,5 раза) увеличенными и по отношению к пациентам группы сравнения. С учетом имеющейся достоверной тесной, положительной зависимости между концентрацией ИЛ-10 и количеством лейкоцитов ( $r = 0,90$ ,  $p = 0,037$ ), данный факт демонстрирует важную иммуномодулирующую и противовоспалительную роль этого цитокина в различные фазы воспалительного процесса в легких. Повышенные уровни ИЛ-10, очевидно, направлены на блокаду продукции клетками воспаления провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и нейтрализацию их повышенных уровней, а также на торможение чрезмерной пролиферации лимфоцитов и регулирование ИЛ-6-опосредованного синтеза антител В-лимфоцитами и плазмócитами [81, 139, 177]. Все это способствует завершению воспалительного процесса и более активной регенерации в оча-

гах легочного воспаления и согласуется с динамикой отношения ИЛ-6/ИЛ-10, величины которой у больных ВП обеих групп достоверно снизились, демонстрируя выравнивание провоспалительного и противовоспалительного потенциалов в группе наблюдения и преобладание последнего в группе сравнения.

Динамика изменений показателей обмена железа в крови больных обеих групп после лечения была сопоставима и сопровождалась со снижением концентраций гепцидина. После лечения концентрация СЖ и величина КНТ у пациентов группы сравнения достоверно ( $p < 0,05$ ) повысились, а содержание СФ снизилось, достигнув показателей нормы. В группе больных ВП и анемией указанные показатели обмена железа претерпели достоверные аналогичные изменения, однако, не достигнув референтных значений, существенно отличались от таковых у пациентов группы сравнения. При этом анализ влияния гепцидина на снижение содержания СФ у больных ВП обеих групп показал достоверный характер такого воздействия ( $\chi^2 = 9,25$ ,  $p < 0,01$ ). Это значит, что гепцидин в периоде разрешения пневмонии приводит к мобилизации железа ферритина из его повышенных запасов в плазму крови для последующей его утилизации на нужды гемоглобинообразования в костном мозге.

Тесное взаимодействие гепцидина с цитокинами воспаления, индикатором гипоксии эритропоэтином, параметрами обмена железа, его участие в манифестации анемии у больных легочным воспалением обосновали необходимость исследований в плане выяснения влияния гепцидина и развившейся анемии воспаления на течение и разрешение воспалительного процесса, а также их роль в прогнозировании течения и исходов ВП.

Как уже отмечалось, к концу стационарного лечения в группе больных ВП с анемией нормализации гемоглобина и числа эритроцитов не происходило, что согласовалось с отсутствием восстановления уровня гепцидина, параметров обмена железа и концентрации эритропоэтина. Последнее свидетельствовало о сохранении явлений тканевой гипоксии в организме больных. Лишь у трети пациентов с ВП и анемией показатели гемоглобина достигли или превысили уровни нижней границы нормы.



Анализ клинического течения и исходов легочного воспаления в процессе лечения показал, что у больных ВП и анемией наблюдалось достоверно ( $p < 0,01$ ) более медленное, чем в группе сравнения, исчезновение клинических признаков болезни и разрешение рентгенологических проявлений легочной воспалительной инфильтрации и ее осложнений. Затяжное течение пневмонии наблюдалось в 2 раза чаще, большинство пациентов выписаны с клиническим улучшением, а с выздоровлением – только 35,0 %, что достигалось за счет более длительного нахождения в стационаре. В группе сравнения большинство (60,0%) больных, напротив, выписано с выздоровлением ( $p < 0,01$ ).

Определение зависимости затяжного течения и исходов пневмоний (случаев выздоровления и клинического улучшения) от уровня гемоглобина показало факт не случайности отрицательного влияния анемии на эти процессы ( $\chi^2 = 6,53$ ,  $p < 0,01$  и  $\chi^2 = 10,24$ ,  $p < 0,01$ , соответственно) и, наоборот, нормальные значения гемоглобина благоприятно повлияли на исходы пневмоний (случаи выздоровления) ( $\chi^2 = 10,24$ ,  $p < 0,01$ ).

В подгруппе пациентов с ВП и анемией, где после лечения произошло восстановление показателей красной крови (гемоглобина и эритроцитов), параллельно с этим наблюдалась нормализация уровня гепцидина, параметров обмена железа (СЖ, КНТ, СФ) и концентрации эритропоэтина. Восстановление содержания гепцидина и уровня гемоглобина в пределах нормальных значений в этой подгруппе больных ВП и анемией оказалось неслучайным явлением: гепцидин влияет на нормализацию концентрации гемоглобина ( $\chi^2 = 7,89$ ,  $p < 0,01$ ) за счет мобилизации (реутилизации) железа из его повышенных ферритиновых запасов и, следовательно, опосредованно этот пептидный гормон принимает участие в процессах выздоровления больных.

Таким образом, анемия с присущей ей тканевой гипоксией способствует затяжному и осложненному течению легочного воспаления, влияя отрицательно на благоприятные исходы внебольничной пневмонии (число выздоровлений), а нормальные концентрации гемоглобина, напротив, существенно улучшают прогноз. Гепцидин в периоде разрешения пневмонии приводит к мобилизации железа фер-

ритина из его повышенных запасов в плазму крови для последующей его утилизации в костном мозге и тем самым способствует нормализации гемоглобина у больных ВП и анемией и опосредованно через устранение анемии благоприятно влияет на исходы пневмонии. Все вышесказанное дает научное теоретическое обоснование и предпосылки к целесообразности применения стимуляторов эритропоэза для обеспечения через гепцидинопосредованные механизмы мобилизации железа процессов восстановления гемоглобина и оптимизации исходов ВП.

Важным результатом работы было установление наиболее информативных диагностических маркеров, позволяющих прогнозировать развитие анемии воспаления, а также клиническое течение и благоприятные исходы ВП. Определение диагностической информативности (чувствительности и специфичности) и установление конкретных оптимальных уровней изучаемых нами диагностических критериев, влияющих на данные процессы, проводилось методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) [190].

Наилучшей прогностической силой в предсказании развития анемии у больных ВП обладали ИЛ-6  $>17,1$  пг/мл, тромбоциты  $>446 \times 10^9$ /л и ИЛ-10  $>2,62$  пг/мл. Согласно существующей экспертной шкале для значений AUC, качество этих диагностических тестов относилось к категории «очень хорошее» – 0,81-0,9. Эффективными предикторами анемии воспаления оказались также ускорение СОЭ  $>43$  мм/ч, уровни гепцидина в крови  $<17$  нг/мл (повышение менее 13 норм), повышение концентрации ЭПО  $>19,7$  МЕ/л и ФНО- $\alpha$   $>5,68$  пг/мл, предиктивное качество которых классифицируется как «хорошее» – 0,7-0,8, но несколько уступает вышеназванным.

Наиболее значимыми предикторами развития затяжного течения ВП по чувствительности и специфичности оказались ИЛ-6 ( $>22,27$  пг/мл), СОЭ ( $>51$  мм/ч), гемоглобин ( $\leq 110$  г/л) и эритропоэтин ( $>32,46$  МЕ/л) с хорошей предсказательной способностью (0,7-0,8).

Показателями, наиболее достоверно прогнозирующими исходы ВП (выздоровление) явились следующие: гепцидин ( $\leq 15$  нг/мл), гемоглобин ( $>112$  г/л), СОЭ

( $\leq 41$  мм/ч), тромбоциты ( $\leq 486 \times 10^9$ /л), качество предсказательной ценности которых относилось к категории «хорошее» – 0,71-0,8.

Таким образом, ROC-анализ позволил определить ряд информативных диагностических маркеров, достоверно прогнозирующих развитие анемии воспаления при ВП, затяжное течение и исходы легочного воспаления. Наиболее простыми предикторами развития анемии, затяжного течения и благоприятных исходов пневмонии и доступными для исследования на всех уровнях оказания медицинской помощи оказались показатели гемоглобина, тромбоцитов и СОЭ, а менее доступными – параметры ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , эритропоэтина и гепцидина.

## ВЫВОДЫ

1. У больных внебольничной пневмонией с анемическим синдромом, по сравнению с больными пневмонией без малокровия, наблюдается более распространенный по площади, тяжелый, осложненный воспалительный процесс в легких с выраженными признаками интоксикации (фебрильная температура, озноб, потливость, общая слабость), явлениями респираторной и гемической гипоксии (одышка, тахипноэ, бледность кожи, акроцианоз), нарушениями гемодинамики (тахикардия, склонность к гипотонии), затяжным течением и меньшим числом благоприятных исходов (выздоровлений).
2. Внебольничная пневмония с анемией, в отличие от пневмонии без анемии, характеризуется более выраженным системным воспалительным ответом с увеличением содержания в крови провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом влево, тромбоцитозом, ускорением СОЭ, а также повышением уровня «острофазовых» белков ( $\alpha$ -1- и  $\alpha$ -2-глобулины, СРБ, фибриноген), снижением содержания общего белка и альбуминов в крови, что свидетельствует о большей степени активности и тяжести заболевания.
3. Факторами риска развития анемии при внебольничной пневмонии являются тяжелая пневмония, распространенный характер легочного воспаления с мультилобарным, двусторонним поражением и деструкцией легочной ткани, возраст старше 40 лет, сопутствующие заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ), злоупотребление алкоголем, тромбоцитоз более  $400 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ более 50 мм/ч, неэффективная антибактериальная терапия пневмонии в первые 3 дня лечения.
4. Концентрация гепцидина, как медиатора воспаления с прямым бактерицидным эффектом, резко увеличивается в крови у больных внебольничной пневмонией (с анемией – в 23 раза, без анемии – в 37 раз), причем прямая, непосредственная связь между воспалением/инфекцией и продукцией гепцидина в печени осуществляется через выработку ИЛ-6. Снижение интенсивности про-

- дукции гепцидина у пациентов с легочным воспалением и малокровием, объясняет факт регуляции его синтеза не только воспалением (продукцией ИЛ-6), но и анемией и гипоксией (эритропоэтической активностью костного мозга).
5. Гепцидин, демонстрируя прямые корреляции с уровнем ферритина и обратные – с содержанием железа в сыворотке крови, индуцирует в разгаре легочного воспаления накопление железа в депо и блокирование его в запасах, вызывая гипоферремию и способствуя формированию анемии воспаления железоперераспределительного генеза. Гепцидин в периоде разрешения воспаления приводит к мобилизации железа ферритина из его повышенных запасов в плазму крови и тем самым способствует нормализации гемоглобина у больных внебольничной пневмонией с анемией.
  6. Внебольничная пневмония с анемией, сопровождается неадекватной степени анемии и гипоксии увеличением продукции гормона эритропоэтина при обратной корреляции с уровнем гемоглобина, числом эритроцитов и содержанием гепцидина. Исследование эритропоэтина, как чувствительного индикатора гипоксии, является важным критерием эффективности лечения больных пневмонией.
  7. Анемия воспаления, способствуя затяжному течению внебольничной пневмонии, отрицательно влияет на ее благоприятные исходы (число выздоровлений). Нормализация уровня гемоглобина в процессе лечения (в том числе через гепцидинопосредованные механизмы) определяет благоприятный прогноз пневмонии.
  8. Наиболее значимыми предикторами развития анемии при внебольничной пневмонии являются (в порядке убывания прогностической ценности): ИЛ-6 ( $>17,1$  пг/мл), тромбоциты ( $\geq 446 \times 10^9$ /л) и ИЛ-10 ( $>2,62$  пг/мл), затяжного течения – ИЛ-6 ( $>22,27$  пг/мл), СОЭ ( $>51$  мм/ч), гемоглобин ( $\leq 110$  г/л) и эритропоэтин ( $>32,46$  Ме/л), а благоприятного исхода ВП (выздоровление) – гепцидин ( $\leq 15$  нг/мл), гемоглобин ( $>112$  г/л), СОЭ ( $\leq 41$  мм/ч) и тромбоциты ( $\leq 486 \times 10^9$ /л).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внебольничная пневмония с анемией (гемоглобин менее 110 г/л), должна рассматриваться как заболевание с тяжелым, затяжным течением, меньшим числом благоприятных исходов (выздоровлений), требующим госпитализации и интенсивного лечения в стационарных условиях с выбором наиболее эффективной эмпирической антибактериальной терапии (в режиме лечения тяжелой пневмонии). Восстановление уровня гемоглобина в процессе лечения определяет благоприятный прогноз.
2. Факторами риска развития анемии при внебольничной пневмонии, которые необходимо учитывать при обращении пациента за медицинской помощью, являются тяжелая пневмония, распространенный характер легочного воспаления с мультилобарным, двусторонним поражением, либо деструкцией легочной ткани, возраст >40 лет, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, злоупотребление алкоголем, неэффективность антибактериальной терапии пневмонии в первые 3 дня лечения. К лабораторным предикторам формирования анемии относятся (в порядке убывания прогностической значимости): повышение содержания в крови ИЛ-6 >17,1 пг/мл, тромбоциты  $\geq 446 \times 10^9/\text{л}$  и ИЛ-10 >2,62 пг/мл.
3. Наиболее существенными предикторами развития затяжного течения внебольничной пневмонии (в порядке убывания прогностической значимости) следует считать: ИЛ-6 (>22,27 пг/мл), СОЭ (>51 мм/ч), гемоглобин ( $\leq 110$  г/л и эритропоэтин (>32,46 Ме/л), а благоприятного исхода ВП (выздоровление) – гепцидин  $\leq 15$  нг/мл, гемоглобин >112 г/л, СОЭ  $\leq 41$  мм/ч и тромбоциты ( $\leq 486 \times 10^9/\text{л}$ ). Показатели исследуются в первые сутки после установления диагноза ВП.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Аспирационная пневмония / С. Н. Авдеев // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 21. – С. 934–939.
2. Авдеев, С. Н. Внебольничная пневмония / С. Н. Авдеев // Consilium medicum. – 2003. - № 2. – С. 316–327.
3. Авдеев, С. Н. Лечение внебольничных пневмоний / С. Н. Авдеев // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 70–75.
4. Авдеев, С. Н. Осложнения внебольничной пневмонии / С. Н. Авдеев. - М.: Экономика и информатика, 2003. – 81 с.
5. Авдеев, С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. - 2005. - Т. 13, № 5. – С. 33 – 48.
6. Агеева, Т. С. Клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительные процессы в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничных пневмониях / Т. С. Агеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. - № 3. – С. 31-37.
7. Альпидовский, В. К. Макроцитоз эритроцитов и мегалобластная анемия при острых и хронических заболеваниях / В. К. Альпидовский // Гематология и трансфузиология. – 1989. – №9. – С. 45-50.
8. Анемии / Под ред. О. А. Рукавицына и А. Д. Павлова. – СПб.: Д.-П., 2011. – 278 с.
9. Балабина, Н. М. Роль загрязнения атмосферного воздуха в развитии железодефицитной анемии у взрослого городского населения / Н. М. Балабина // Гигиена и санитария. – 2006. – №6. – С. 12-14.
10. Белошевский, В. А. Анемии при хронических заболеваниях / В. А. Белошевский, Э. В. Минаков. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1995. – 96 с.
11. Богданов, А. Клиническая гематология / А. Богданов. – СПб.: Фолиант, 2008. – 538 с.

12. Бурневич, Э. Анемии при злоупотреблении алкоголем / Э. Бурневич, Л. Козловская // Врач. – 2008. – №8. – С. 16-18.
13. Бухарин, О. В. Особенности взаимодействия бактерий с эритроцитами и их роль в развитии инфекционной анемии / О. В. Бухарин, А. А. Стадников, Б. Я. Усвяцов, Е. А. Ханина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – №4. – С. 25-28.
14. Визель, А. А. Особенности ведения больных внебольничной пневмонией в Республике Татарстан / А. А. Визель, Г. В. Лысенко // Фарматека. – 2014. – № 15 (288). – С. 31-34.
15. Воробьев, П. А. Анемический синдром в клинической практике / П. А. Воробьев. – М.: Медицина, 2001. – 168 с.
16. Вуд, Мари Э. Секреты гематологии и онкологии / Мари Э. Вуд, Пол А. Банн. – СПб: Невский диалект, 2001. – 558 с.: ил.
17. Гавалов, С. М. Анемия у реконвалесцентов тяжелой пневмонии: нецелесообразность использования ферропрепаратов / С. М. Гавалов [и др.] // Пульмонология. – 1992. – № 1. – С. 79-84.
18. Галушко, Е. А. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом / Е. А. Галушко, Д. А. Беленький, Е. Н. Александрова, Л. Н. Кашникова // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 3 (52). – С. 19-24.
19. Гельцер, Б. И. Клиническая оценка эффективности применения прогностических шкал у пациентов с внебольничной пневмонией / Б. И. Гельцер, Л. В. Куколь // Клиническая медицина. – 2003. – № 11. – С. 62-66.
20. Гельцер, Б. И. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б. И. Гельцер, Е. В. Проселкова. – Владивосток: Дальнаука, 2005. – 320 с.
21. Говорин, А. В. Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных внебольничной пневмонией во время эпидемии гриппа типа А (H1N1) / А. В. Говорин [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 41-45.
22. Горшунова, Н. Синдром гипохромной анемии в практике ВОП / семейного врача / Н. Горшунова // Врач. – 2008. – № 9. – С. 27- 30.



23. Дворецкий, Л. И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска / Л. И. Дворецкий // *Consilium Medicum: справочник поликлинического врача.* – 2002. – №4. – С. 24-29.
24. Дворецкий, Л. И. Больной с инфекцией нижних дыхательных путей. Ключевые вопросы антибактериальной терапии / Л. И. Дворецкий // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 21, № 29. – С. 1433-1439.
25. Дворецкий, Л. И. Внебольничные стафилококковые пневмонии / Л.И. Дворецкий, С. В. Яковлев, В. В. Каминский // *Инфекции и антимикробная терапия: рациональная антимикробная терапия для практического врача.* – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 44-46.
26. Дворецкий, Л. И. Железодефицитная анемия в практике терапевта / Л. И. Дворецкий // *Русский медицинский журнал.* – 2009. – № 23. – С. 1517-1521.
27. Дворецкий, Л. И. Избыточная масса тела и инфекция: проблемы выбора антибактериального препарата / Л. И. Дворецкий // *Consilium medicum.* – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 47-49.
28. Дворецкий, Л. И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии / Л. И. Дворецкий, М. А. Александрова // *Русский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 18, № 9. – С. 522-529.
29. Дворецкий, Л. И. Пневмонии у сложных больных / Л. И. Дворецкий // *Трудный пациент.* – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 45-52.
30. Демихов, В. Г. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических болезней / В. Г. Демихов, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов // *Гематол. и трансфузиол.* – 2006. – Т. 51, № 5. – С. 31-34.
31. Денисевич, Е. П. Факторы риска и особенности течения пневмоний у детей на Европейском Севере России / Е. П. Денисевич // *Экология человека.* – 2008. – № 2. – С. 22-24.
32. Денхэм, М. Дж. Болезни крови у пожилых: Пер. с англ. / Под ред. М. Дж. Денхэма, И. Чанарина, под ред. Г. М. Бутенко. — М.: Медицина, 1989. – 352 с: ил.
33. Димов, А. С. Пневмония как общеврачебная проблема / А. С. Димов, О. А. Волкова // *Терапевтический архив.* – 2008. - № 8. – С. 89-91.

34. Закс, Л. Статистическое оценивание: пер. с немец. / Л. Закс. – М.: Статистика, 1976. – 598 с.
35. Земсков, А. Клиническая иммунология / А. Земсков, В. Земсков, А. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.
36. Зубков, М. Н. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых / М. Н. Зубков // Пульмонология. – 2005. – №5. – С. 53-60.
37. Зюбина, Л. Ю. Клинико-функциональная характеристика сердца при железодефицитной анемии / Л. Ю. Зюбина, С. В. Третьяков, М. И. Лосева, Л. А. Шпагина // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 6. – С. 66-69.
38. Караулов, А. В. Направленная иммунотерапия в профилактике и лечении заболеваний человека / А. В. Караулов, С. И. Сокуренок // Иммунология, аллергия, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 7-13.
39. Кетлинский, С. Цитокины / С. Кетлинский, А. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
40. Козлов, Р. С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999 – 2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, К. В. Шпынев // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – Т. 8. – С. 33–47.
41. Козловская, Л. Анемия хронических заболеваний / Л. Козловская, В. Рамеев, Н. Чеботарева, Ю. Милованов, И. Саркисова // Врач. – 2007. – №6. – С. 17- 20.
42. Колобаева, О. В. Клинико-диагностическое значение некоторых показателей метаболизма эритроцитов при острой пневмонии: авторефер. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Колобаева. – М., 1988. – 24 с.
43. Коричкина, Л. Н. Особенности эндогенного ауторозеткообразования в периферической крови у больных пневмонией / Л. Н. Коричкина, Л. В. Лавриненко // Терапевтический архив. – 2011. – № 3. – С. 37-40.
44. Корячкин, В. А. Клинические, функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии / В. А. Корячкин, В. И. Страшнов, В. Н. Чуфаров. – СПб: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2004. – 304 с.

45. Костюшко, А. В. Цитокиновый профиль энтеробактериальной пневмонии в эксперименте / А. В. Костюшко, Е. В. Маркелова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – №4. – С. 27-31.
46. Кукес, В. Г. Биомаркеры воспаления у больных пневмонией с признаками синдрома системного воспалительного ответа / В. Г. Кукес, А.А. Игонин // Пульмонология. – 2003. – №4. – С. 14-16.
47. Курная, И. Актуальные проблемы современной пульмонологии: тромбоэмболия лёгочной артерии, рак лёгкого, абсцесс лёгкого / И. Курная, Н. Гюнтер, С. Султанова. – СПб: Человек, 2010. – 48 с.
48. Лазебник, Л. Б. Железодефицитные анемии у людей пожилого и старческого возраста / Л. Б. Лазебник [и др.] // Клиническая геронтология. – 2001. – Т. 7, №12. – С. 19-29.
49. Левин, Г. Я. Влияние фибрин- мономера на спонтанную агрегацию тромбоцитов / Г. Я. Левин, М. Н. Егорихина, И. А. Тараненко, А. П. Момот // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №3. – С. 39-41.
50. Левина, А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №1. – С. 67–74.
51. Лещенко, И. В. Внебольничная пневмония: клинико-организационное руководство / И. В. Лещенко, З. Д. Бобылева; под ред. А. Г. Чучалина. – Екатеринбург: УГМА, 2005. – 51 с.
52. Лещенко, И. В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А / Н1N1 / 09 / И. В. Лещенко, А. В. Кривоногов // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 62-68.
53. Маколкин, В. Внутренние болезни / В. Маколкин, С. Овчаренко, В. Сулимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 768 с.
54. Мартынов, А. И. Анемии / А. И. Мартынов, Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. С. Галявич // Внутренние болезни. – 2005. – Т. 2. – С. 852-878.
55. Мартынов, А. И. Пневмония / А. И. Мартынов, Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. С. Галявич // Внутренние болезни. – 2005. – Т. 1. – С. 372-391.

56. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, департамент развития медицинской помощи и курортного дела, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации информатизации здравоохранения» Росздрава. Заболеваемость населения России в 2009 году. – М., 2010. – 120 с.
57. Московчук, А. Ф. Пневмония: актуальная проблема медицины / А. Ф. Московчук, В. А. Болотникова // Сб. резюме 19 национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2009. – № 217. – С. 193.
58. Муконин, А. А. Гнойно-деструктивные заболевания легких: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: информационное пособие для практических врачей / А. А. Муконин [и др.]. – М.: АБОЛмед, 2005. – 40 с.
59. Недоспасов, С. А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль / С. А. Недоспасов // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 2. – С. 207-214.
60. Никитин, Е. Н. Гематологическая картина анемий / Е. Н. Никитин. – Ижевск: ИГМА, 2012. – 74 с.
61. Никитин, Е. Н. Железодефицитные состояния у населения в регионе Среднего Предуралья: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Никитин Евгений Николаевич. – М., 2001. – 43 с.
62. Никитин, Е. Н. Опыт лечения железодефицитной анемии препаратом феррофольгамма / Е. Н. Никитин, О. В. Красноперова, Ю. Е. Никитин // Клиническая медицина. – 2009. – № 3. – С. 64-67.
63. Никитин, Е. Н. Эритропоэтин у больных железодефицитной анемией / Е. Н. Никитин, Л. Н. Красноперова, Ю. Е. Никитин // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 5-8.
64. Никифорович, И. И. Роль гепсидина в развитии анемии у беременных / И. И. Никифорович, А. В. Литвинов, А. Н. Иванян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 1. – С. 11-14.

65. Новиков, Ю. К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии / Ю. К. Новиков // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 7. – С. 47 – 62
66. Новоселов, В. И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стрессе в органах дыхания / В. И. Новоселов // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 83-87.
67. Ноников, В. Е. Дифференциальная диагностика и лечение внебольничной пневмонии / В. Е. Ноников // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 268–272.
68. Ноников, В. Е. Микоплазменные инфекции / В. Е. Ноников, М. Г. Воробьева // Consilium medicum. – 2008. – №10. – С. 38-45.
69. Ноников, В. Е. Пневмонии: выбор антибактериальной терапии / В. Е. Ноников // Пульмонология. – 2010. – №1. – С. 7-9.
70. Овчинников, А. А. Диагностическое значение трахеобронхоскопии при бронхолегочных заболеваниях / А. А. Овчинников // Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 3. – С. 28–31.
71. Овчинников, А. А. Острые и хронические гнойные заболевания легких / А. А. Овчинников // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 23. – С. 1073–1079.
72. Огороков, А. Н. Диагностика болезней органов дыхания / А. Н. Огороков // Диагностика болезней внутренних органов. – 2008. – Т. 3. – С. 447.
73. Огороков, А. Н. Диагностика болезней системы крови / А. Н. Огороков // Диагностика болезней внутренних органов. – 2008. – Т. 4. – С. 502.
74. Павлов, А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщак, А. Г. Румянцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
75. Патология физиология в 3-х томах / Под ред. А.И. Воложина, Г. В. Порядкина. – М.: Академия, 2006. – Т. 1. – 272 с.
76. Преображенский, Д. В. Частота обнаружения анемии и ее причины у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 47, №10. – С. 68.

77. Проценко, Д. Н. Значение цитокинеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких / Д. Н. Проценко // Проблемы клинической мед. – 2008. – №3(15). – С. 92-97.
78. Рочев, В. П. Влияние лекарственных средств и микробного антигена на анти-микробную активность эритроцитов / В. П. Рочев // Вестник Пермского университета. – 2014. – № 1. – С. 53-56.
79. Самсонова, М. В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа / М. В. Самсонова // Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 8–12.
80. Сепетлиев, Д. М. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. М. Сепетлиев. – М.: Медицина, 1968. – 419 с.
81. Симбирцева, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцева // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16-21.
82. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых / А. И. Синопальников // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, №3. – С. 5-16.
83. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества, 2007) / А. И. Синопальников, С. И. Чикина, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 15-47.
84. Синопальников, А. И. Лечение внебольничной пневмонии у взрослых: место «респираторных» фторхинолонов / А. И. Синопальников, А. А. Зайцев // Справочник поликлинического врача. – 2011. – № 3. – С. 16-21.
85. Синопальников, А. И. Макролиды в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей / А. И. Синопальников // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 22. – С. 1588–1596.
86. Синопальников, А. И. Медленно разрешающаяся / неразрешающаяся внебольничная пневмония / А. И. Синопальников, А. А. Зайцев // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – 361-367.

87. Синопальников, А. И. Пневмония в домах престарелых: современный взгляд на проблему / А. И. Синопальников, И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9. – С. 4-19.
88. Смирнов, О. А. Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета / О. А. Смирнов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 5. – С. 10-15.
89. Стецюк, О. У. Место внутривенной формы азитромицина в лечении внебольничной пневмонии / О. У. Стецюк, И. В. Андреева, Р. С. Козлов // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 103-110.
90. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 67 с.
91. Струтынский, А. В. Опыт применения компьютерной томографии высокого разрешения легких в диагностике и оценке результатов лечения внебольничной пневмонии / А. В. Струтынский [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 68-70.
92. Стуклов, Н. И. Анемии. Клиника, диагностика и лечение / Н. И. Стуклов, В. К. Альпидовский, П. П. Огурцов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 264 с.
93. Тарасова, И. В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины / И. В. Тарасова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – №1 (24). – С. 36-40.
94. Терентьева, В. П. Справочник по пульмонологии / В. П. Терентьева. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 384 с.
95. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2001. – 231 с.
96. Тюрин, И. Е. Лучевая диагностика внебольничной пневмонии / И. Е. Тюрин // Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Л.С. Страчунского. – М.: Медицинское информационное агенство, 2006. – С. 50-80.

97. Федорова, О. И. Реакции периферической крови у больных пожилого возраста при распространенных заболеваниях / О. И. Федорова [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – №2. – С. 48-51.
98. Фесенко, О. В. Современные подходы к оценке степени тяжести внебольничной пневмонии / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников // Клиническая медицина. – 2011. – № 6. – С. 27-32.
99. Хамитов, Р. Ф. М. pneumoniae и С. Pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения / Р. Ф. Хамитов, Л. Ю. Пальмова // Казань, 2001. – 64 с.
100. Хамитов, Р.Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода / Р. Ф. Хамитов // Пульмонология. – 2014. – №1. – С. 23-26.
101. Хиллман, Р. Железодефицитная и другие гипорегенераторные анемии / Р. Хиллман // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. В двух томах. Том 1. Пер. с англ. – М.: Практика - Мак – Гроу – Хилл, 2002. – С. 769 -778.
102. Чернеховская, Н. Е. Лечебные бронхоскопии и применение Флуимуцила - антибиотика ИТ / Н. Е. Чернеховская // Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 36–38.
103. Черняев, А. Л. Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных (по данным историй болезни) / А. Л. Черняев, Е. П. Лукашенко, С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 44-49.
104. Черняк, А. В. Исследование респираторной функции / А. В. Черняк // Пульмонология: клинические рекомендации / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 1–37.
105. Чичерина, Е. Н. Табакокурение – эпидемия 21 века / Е. Н. Чичерина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 8-11.
106. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А. Г.



- Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.]. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 80 с.
107. Чучалин, А. Г. Затяжная пневмония / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 5-10.
108. Чучалин, А. Г. Клинические рекомендации. Пульмонология / А. Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 240 с.
109. Чучалин, А. Г. Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 464 с.
110. Шевченко, О. П. Высококчувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии / О. П. Шевченко // Лабораторная мед. – 2003. – №6. – С. 35-41.
111. Шиффман, Ф. Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шиффман. – М.: Бином, 2009. – 448 с.
112. Шманева, И. А. Системная цитокиноterapia в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / И. А. Шманева, И. А. Снимщикова, В. С. Анцупова, Е. П. Новикова // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2008. – № 3. – С. 98-103.
113. Шпрыков, А. Влияние интенсивного табакокурения на течение внебольничных пневмоний / А. Шпрыков // Врач. – 2010. – №4. – С. 5-6.
114. Яковлев, В. Н. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии. Вопросы и ответы / В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев // М.: Высшая школа, 2002. – 285 с.
115. Яковлев, С. В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии / С. В. Яковлев // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 132 – 154.
116. Akter, S. Community acquired bacterial pneumonia: aetiology, laboratory detection and antibiotic susceptibility pattern / S. Akter, S. M. Shamsuzzaman, F. Jahan / Malays. J. Pathol. – 2014. – Vol. 36, N. 2. – P. 97-103.
117. Alberti, C. Influence of inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients / C. Alberti, C. Brun-Buisson, S. H Goodman // Am.

- J. Resp. Crit. Care. – 2003. – Vol. 168. – P. 77-84.
118. Allewelt, M. Diagnosis and therapy of abscess forming pneumonia / M. Allewelt, H. Lode // Ther. Umsch. – 2001. – Vol. 10. – P. 599-603.
119. Andrijevic, I. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia / I. Andrijevic [et al.] // Ann. Thorac. Med. – 2014. – Vol. 3. – P. 162-167.
120. Antunes, G. Systemic cytokines levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity / G. Antunes., S. A. Evans, J. L. Lordan, A. J. Frew // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20. – P. 990-995.
121. Babitt, J. L. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression / J. L. Babitt, F.W. Huang, D.M. Wrighting [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38, N 5. – P. 531–539.
122. Babitt, J. L. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance / J. L. Babitt, F.W. Huang, Y. Xia [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 7. – P. 1933–1939.
123. Bauer, T.T. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls / Bauer T. T., Monton C., Torres A. // Thorax. – 2000. – Vol. 55, N. 1. – P. 115-125.
124. Beaumont, C. Iron metabolism: State of the art / C. Beaumont, Z. Karim // Rev. Med. Interne. – 2013. – Vol. 34 (1). - P. 17-25.
125. Bellido, T. Detection of receptors for IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M, and ciliary neurotrophic factor in bone marrow stromal osteoblastic cells / T. Bellido [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 218. – P. 431-437.
126. Borish, L. C. Cytokines and chemokines / L. C. Borish, J. W. Steinke // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - Vol. 111. - P. 460- 475.
127. Brunkhorst, F. M. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia / F. M. Brunkhorst [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2002. – Vol. 8. – P. 93-100.

128. Castillo, R. L. Relationship between severity of adult community-acquired pneumonia and impairment of the antioxidant defense system / R. S. Castillo [et al.] // *Biol. Res.* – 2013. – Vol. 2. – P. 207-213.
129. Cengiz, A. B. Fatal necrotizing pneumonia caused by group A streptococcus / A. B. Cengiz, G. Kanra, M. Caglar // *J. Paediatr. Child Health.* – 2004. – Vol. 40. – P. 69–71.
130. Chia, C. S. Targeting the Hepcidin-Ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation / C. H. Sun [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2012. – Vol. 4. – P. 392-400.
131. Chiesa, C. C-Reactive protein, interlekin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. / C. Chiesa [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49 (1). – P. 60-68.
132. Crisafulli, E. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD / E. Crisafulli [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 143, N. 4. – P. 1009-1017.
133. Daoud, E. Are antibiotics indicated for the treatment of aspiration pneumonia? / E. Daoud, J. Guzman // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2010. – Vol. 77, N. 9. – P. 573-576.
134. Dellinger, R. P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 580-637.
135. Desai, H. Pulmonary emergencies: pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess and empyema / H. Desai, A. Aqrawal // *Med. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 6. – P. 1127-1148.
136. Dockrell, D. H. Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution / D. H. Dockrell, M. K. B. Whyte, T. J. Mitchel // *Chest.* – 2012. – Vol 142, N 2. – P. 482-491.
137. Donnelly, S. C. The association between mortality rates and decreased concentrations of IL-10 and IL-1 receptor antagonist in the lung fields of patients with the adult respiratory distressed syndrome / S. C. Donnelly, R. M. Strieter, P. T. Reid [et

- al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 191-196.
138. Doshi, S. M. Anemia and community-acquired pneumococcal pneumonia / S. M. Doshi [et. al.] // *Infection.* – 2011. – Vol 4. – P. 379-383.
139. Endeman, H. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia / H. Endeman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol 6. – P. 1431-1438.
140. Esposito, S. Cytokine secretion in children with acute Mycoplasma pneumonia infection and wheeze / S. Esposito, R. Droghetti, S. Bosis, L. Claut, P. Varchisio, N. Principi // *Pediatr. Pulmonol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 122-127.
141. Estella, A. Intrapulmonary inflammatory response in critically ill patients with pneumonia / A. Estella // *Med. Intensiva.* – 2010. – Vol. 9. – P. 590-594.
142. Faith, R. E. Cytokines: stress and immunity / R. E. Faith [et al.]. – London: CRC Press, 2012. – 405 p.
143. Fein, A. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections / A. Fein [et al.]. – NY: Professional Communications, Inc., 2012. – 320 p.
144. Fernandez-Serrano, S. Molecular Inflammatory Responses Measured in Blood of Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia / S. Fernandez-Serrano, J. Dorca, M. Coromines [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* - 2003. – Vol. 10, N. 5. – P. 813 - 820.
145. Fioretto, J. R. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock / J. R. Fioretto [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2010. – Vol. 8. – P. 581-586
146. Fleming, R. E. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases / R. E. Fleming, W. S. Sly // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 15. – P. 8160–8162.
147. Ganz, T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, N. 3. – P. 783–788.
148. Ganz, T. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / T. Ganz // *Curr. Opin. Hematol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 251–254.
149. Garbers, C. Plasticity and cross-talk of interleukin 6-type cytokines / C. Garbers [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2012. – Vol. 3. – P. 83-97.

150. Giaï, C. Shedding of tumor necrosis factor receptor 1 induced by protein A decreases tumor necrosis factor alpha availability and inflammation during systemic *Staphylococcus aureus* infection / C. Giaï [et al.] // *Infect. Immun.* – 2013. – Vol. 81, N. 11. – P. 4200-4207.
151. Glynn, P. Circulating interleukin 10 in community-acquired pneumonia. / P. Glynn, R. Coakley, I. Kigallen [et al.] // *Thorax.* – 1999. – V. 54. – P. 51-55.
152. Harris, M. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis / M. Harris, A. Costarino, J. Sullivan // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 396-402
153. Hauser, A. R. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* / Hauser A. R. [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, N. 3. – P. 521-528.
154. Hedlung, M. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis / M. Hedlung, L. Hansson // *Infection.* – 2000. – Vol. 28. – P. 68-73.
155. Holm, A. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care / A. Holm [et al.] // *Br. J. Gen.* – 2007. – Vol. 57. – P. 547-554.
156. Hunter, H. N. The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis / H. N. Hunter, D. B. Fulton, T. Ganz, H. J. Vogel // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N. 40. – P. 37597–37603.
157. Jokinen, C. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland / C. Jokinen, L. Heiskanen, H. Juvonen // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1141–1154.
158. Kashyap, S. *Mycoplasma pneumoniae*: clinical features and management / S. Kashyap, M. Sarkar // *Lung India.* – 2010. – Vol. 2. – P. 75-85.
159. Kemna, E. Time\_course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, N. 5. – P. 1864-1866.
160. Kepa, L. Usefulness of plasma C-reactive protein (CRP) estimation in patients

- with bacterial sepsis / L. Kepa, B. Oczko-Grzesik // *Przegl. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 55. – P. 63-67.
161. Kheir, F. Nonresolving pneumonia / F. Kheir [et al.] // *Am. J. Ther.* – 2011. – Vol. 5. – P. 177-179.
162. Kim, H. R. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis / H. R. Kim, K.W. Kim, S.Y. Yoon [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25, N. 3. – P. 348–352.
163. Krause, A. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity / A. Krause, S. Neitz, H. J Magert. [et al.] // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 480, N. 2. – P. 147–150.
164. Lekkou, A. Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections / A. Lekkou, M. Karakantza, A. Mouzaki [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 161 - 167.
165. Lesbordes-Brion, J. C. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis / J. C. Lesbordes-Brion // *Blood.* – 2006. – Vol. 108, N. 4. – P. 1402-1405.
166. Li, J. Sepsis: the inflammatory foundation of pathophysiology and therapy / J. Li [et al.] // *Hosp. Pract.* – 2011. – Vol. 39, N. 3. – P. 99-112.
167. Lobo, S. M. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically 111 Patients / S. M. Lobo, F. R. Lobo, D. P. Bota [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, N. 6. – P. 2043- 2049.
168. Ludwiczek, S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells / S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl, G. Weiss // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N. 10. – P. 4148-4154.
169. Mandell, L. A. Infectious Diseases Society of America: American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumonia in Adults / L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 27–72.

170. Martin-Loeches, I. Variants at the promoter of the interleukin-6 gene are associated with severity and outcome of pneumococcal community-acquired pneumonia / I. Martin-Loeches [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 2. – P. 256-262.
171. Massague , J. SMAD transcription factors / J. Massague, J. Seoane, D. Wotton // Genes Dev. – 2005. – Vol. 19, N 23. – P. 2783-2810.
172. Mehr, S. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review / S. Mehr, L. W. Doyle // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000. – Vol. 9. – P. 879-887.
173. Menendez, R. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia / R. Menendez [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 6. – P. 1537-1545.
174. Merle, U. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation / U. Merle // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, N. 6. – P. 2663-2668.
175. Miravittles, M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD / M. Miravittles, C. Espinosa, E. Fernandez-Laso // Chest. – 1999. – Vol. 116. – P. 40-46.
176. Miyashita, N. Etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan / N. Miyashita, H. Fukano, Y. Niki // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 1295–1296.
177. Montero, J. Interleukin 10 and Sepsis / J. Montero, C. Ortiz-Leyba C., J. Jiménez-Jiménez [et al.] // Arch. Surg. – 2000. – Vol. 135. – P. 875-876.
178. Monton, C. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study / C. Monton [et al.] // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 1745-1753.
179. Mukamal, K. J. CPR gene variation and risk community-acquired pneumonia / K. J. Mukamal [et al.] //Respirology. – 2010. – Vol. 15, N. 1. – P. 160-164.
180. Nemeth, E. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization / E. Nemeth, M. S. Tuttle, J. Powelson [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 306, N. 5. – P. 2090-2093.

181. Nemeth, E. Hepcidin, a putative mediator of anaemia of inflammation, is a type II acute-phase protein / E. Nemeth, E.V. Valore, M. Territo [et al.] // *Blood*. – 2003. – V. 101. – P. 2461-2463.
182. Nemeth, E. Hepcidin: the principal regulator of systemic iron metabolism / E. Nemeth // *Hematology (EHA Educ. Program)*. – 2006. – N 2. – P. 36-41.
183. Nemeth, E. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabajan [et al.] // *J. Clin. Inv.* – 2004. – Vol. 113, N. 9. – P. 1271-1276.
184. Nguyen, N. B. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages / N. B. Nguyen, K. D. Callaghan, A. J. Ghio, D. J. Haile, F. Yang // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N. 3. – P. 417-425.
185. Nicolas, G. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin / G. Nicolas, M. Bennoun, A. Porteu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99, N. 7. – P. 4596-4601.
186. Nicolas, G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte [et al.] // *J. Clin. Inv.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1037-1044.
187. Ortqvist, A. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community acquired pneumonia / A. Ortqvist, J. Hedlund, B. Wretling [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 27. – P. 457-462.
188. Paats, M. S. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia / M. S. Paats [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1378-1385.
189. Park, C. H. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E.V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N. 11. – P. 7806-7810.
190. Pepe, M. S. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction / M. S. Pepe. – Oxford: Oxford University Press, 2004. – 318 p.



191. Peyssonnaud, C. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible factors (HIFs) / C. Peyssonnaud, A. Zinkemagel, R. Schuepbach, R. Johnson // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, N. 7. – P. 1926-1932.
192. Pigeon, C. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 7811-7819.
193. Pinto, J. P. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, N. 12. – P. 5727-5733.
194. Prather, A. D. Aspiration-related lung diseases / A. D. Prather [et al.] // *J. Thorac. Imaging.* – 2014. – Vol. 5. – P. 304-309.
195. Puren, J. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia / J. Puren, S. Feldman, N. Savage [et al.] // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 1342-1349.
196. Ramirez, P. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia / P. Ramirez [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 10. – P. 2211-2217.
197. Rammelts, H. H. Dexamethazone downregulates the systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia / H. H. Rammelts [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 1532-1538.
198. Roberts, W. L. Evaluation of four automated high sensitivity C-reactive protein method: implications for clinical and epidemiological applications / W. L. Roberts [et al.] // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46. – P. 461-468.
199. Rubini, A. Interleukin-6 and lung inflammation: evidence for a causative role in inducing respiratory system resistance increments / A. Rubini // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* – 2013. – Vol. 5. – P. 315-321.
200. Russell, F. A. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology / F. A. Russell [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1099-1142
201. Sliql, W. I. Severe community-acquired pneumonia / W. I. Sliql, T. J. Marrie // *Crit. Care Clin.* – 2013. – Vol. 3. – P. 563-601.

202. Stupka, J. E. Community-acquired pneumonia in elderly patients / J. E. Stupka [et al.] // *Aging health*. – 2009. – Vol. 5, N. 6. – P. 763-774.
203. Theurl, I. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo / I. Theurl [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 12. – P. 1761-1769.
204. Toikka, P. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children / P. Toikka [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19. – P. 598-602.
205. Torti, F. M. Regulation of ferritin genes and protein / F. M. Torti, S.V. Torti // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, N 10. – P. 3505– 3516.
206. Viasus, D. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia / D. Viasus [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 9. – P. 917-929.
207. Volante, E. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate / E. Volante [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2004. – Vol. 16, N. 2. – P. 13-16.
208. Weinstein, D. A. Inappropriate expression of hepcidin is associated with refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease / D. A. Weinstein, S. N. Roy, M. D. Fleming [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, N 10. – P. 3776-3781.
209. Weiss, G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N. 10. – P. 1011-1023.
210. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version / M. Woodhead [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1-59.
211. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. – Geneva: WHO, 2011. – 6 p.
212. Wrighting, D. M. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT 3 / D. M. Wrighting, N. C. Andrews // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, N. 9. – P. 3204-3209.
213. Wunderink, R. G. Update in sepsis and pulmonary infections 2013 / R. G. Wunderink, K. R. Walley // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 1. –P. 25-31

214. Yang, J. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumonia* / J/ Yang [et al.] // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, N 7. – P. 3649-3655.
215. Yoon, D. Hypoxia inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse / D. Yoon, Y. D. Pastore, V. Divoky [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, N. 35. – P. 25703-25711.
216. Zalacain, R. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study / R. Zalacain, A. Torres, R. Celis // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 294-302.
217. Zarychanski, R. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? / R. Zarychanski, D. S. Houston // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 4. – P. 333-337.
218. Zoller, E. E. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation / E. E. Zoller [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1203-1214.