

*На правах рукописи*

**Лихачева Надежда Сергеевна**

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Пермь 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Барламов Павел Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Мишланов Виталий Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России

Чичерина Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Рочев Валерий Павлович

**Ведущая организация**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится 26 марта 2015 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета (Д 208.067.03) при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru), а с авторефератом – на сайте [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Малютинa Наталья Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, поэтому до настоящего времени остается актуальной проблемой. Заболеваемость ВП в России увеличивается ежегодно (Чучалин А.Г., 2010).

В патогенезе ВП участвуют факторы агрессии микроорганизмов и противоинфекционной защиты дыхательных путей. Известно, что механизмы системной воспалительной реакции могут играть роль не только факторов защиты, но и дополнительной агрессии, усиливать повреждение аппарата дыхания. В последние годы появились новые данные о связи выявляемых в крови маркеров воспалительного процесса с тяжестью течения заболевания, риском возникновения осложнений. Наибольший интерес ученых вызывает изучение концентраций в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП. Например, известно, что ИЛ-8 и некоторые другие цитокины активируют нейтрофилы и вместе с молекулами адгезии участвуют в их привлечении в пневмонический очаг (Азнабаева Л.Ф., 2010, Костюшко А.В., 2009 и др.).

Нейтрофилы оказывают комплексное действие по осуществлению противомикробной защиты. Наиболее изучена способность нейтрофилов к фагоцитозу. Но, как показали последние клинические исследования, нейтрофил способен синтезировать ряд белков, вызывающих гибель микробов. К таким белкам относятся: дефензины, каталепцидины, белок, повышающий проницаемость мембран. В последние годы изучалась способность нейтрофилов синтезировать белки, которые, соединяясь с холестерином, образуют белково-липидные комплексы. Данная функция изучалась у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также атеросклерозом различных локализаций и получила название «липидвысвобождающая способность лейкоцитов» (ЛВСЛ) (Туев А.В., Мишланов В.Ю., 2014). Дефензины также обладают способностью связывать молекулы холестерина. Их синтез и секрецию можно считать одним из вариантов осуществления ЛВСЛ (Мишланов В.Ю., 2014). Тем не менее, состояние ЛВСЛ, механизмы синтеза и секреции дефензинов, их влияние на состояние противоинфекционной защиты у больных ВП ранее не были изучены. Можно сделать предположение о взаимосвязях между состоянием ЛВСЛ, активностью синтеза дефензинов и нарушением противоинфекционной защиты у больных ВП. Не изучено изменение ЛВСЛ в зависимости от тяжести течения, фазы и сроков разрешения ВП. Малоизученным остается вопрос о влиянии курения на ЛВСЛ и развитие ВП.

## **Цель работы**

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

## **Задачи исследования**

1. Методом анкетирования изучить распространенность клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты (НПЗ) у больных внебольничной пневмонией в зависимости от их возраста и тяжести течения заболевания.

2. Изучить изменения липидвысвобождающей способности лейкоцитов при внебольничной пневмонии в зависимости от клинической фазы течения болезни.

3. Проанализировать характер нарушений липидвысвобождающей способности лейкоцитов в зависимости от тяжести течения и сроков разрешения внебольничной пневмонии.

4. Определить концентрации СРП, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией и проанализировать их взаимосвязи с тяжестью течения заболевания.

5. Исследовать влияние курения на клиническую картину, состояние противоинфекционной защиты и липидвысвобождающую способность лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией.

## **Научная новизна**

С целью детализации нарушений противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией впервые применен метод опроса с использованием оригинальной стандартизированной анкеты. Установлено, что распространенность клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты у таких больных составила 48 %. Впервые изучено изменение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии. Установлено ее снижение в период разгара и восстановление в период реконвалесценции у пациентов с тяжелым течением заболевания. Снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов менее 0,12 ммоль/л выявлено в случаях развития парапневмонического плеврита и затяжного течения внебольничной пневмонии. Впервые у больных при данном заболевании установлены взаимосвязи между сывороточными биомаркерами воспаления крови интерлейкином-6, интерлейкином-8, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивным протеином, клиническими критериями тяжести течения заболевания и величиной липидвысвобождающей способности лейкоцитов. В том числе установлены различия в изменениях сывороточных

концентраций ФНО- $\alpha$  в зависимости от тяжести течения заболевания с относительным дефицитом у больных с тяжелым течением ВП. Определено отрицательное влияние курения, проявляющееся в увеличении липидвысвобождающей способности лейкоцитов и нарушении ее динамики в процессе течения внебольничной пневмонии, а также в увеличении количества клинических симптомов нарушений противoinфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией.

### **Значимость для науки и практики**

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

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

1. Развитие внебольничной пневмонии ассоциировано с наличием симптомов нарушения противoinфекционной защиты, частота выявления которых увеличивается при тяжелом течении заболевания.

2. Период разгара внебольничной пневмонии сопровождается снижением липидвысвобождающей способности лейкоцитов, а период разрешения – тенденцией к нормализации. Наиболее выраженное ее снижение наблюдается при тяжелом и затяжном течении болезни.

3. Дисбаланс иммунной системы при внебольничной пневмонии проявляется увеличением С-реактивного протеина, а также провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови. Однако при тяжелом течении заболевания наблюдается менее выраженное увеличение интерлейкина-8и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , по сравнению с нетяжелым.

4. У курящих пациентов наблюдается увеличение количества пораженных сегментов легочной ткани, более частое выявление клинических

признаков нарушения противоинфекционной защиты и более высокие величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов, чем у некурящих.

### **Внедрение в практику**

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

### **Апробация работы**

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

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии № 1, факультетской терапии № 2, пропедевтики внутренних болезней № 1, скорой медицинской помощи факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ от 09.09.2014 г. (протокол №8).

### **Публикации**

Всего по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 – в рекомендуемых ВАК РФ изданиях.

Получен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких» № 2444015 от 27.02.2012 г., соавт. П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов, О.П. Барламов, Н.С. Морозова.

### **Связь работы с научными программами**

Диссертация работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМА им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.003.05.520.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1, 2, 3 паспорта по специальности 14.01.04 – внутренние болезни и разделу, посвященному разработке и усовершенствованию методов диагностики и профилактики иммунопатологических процессов паспорта специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

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

Автор лично осуществляла курацию больных, отбор пациентов в исследование, назначение необходимых исследований до, во время и после лечения, а также сбор и систематизацию полученного клинического материала с составлением статистических таблиц и статистическую обработку полученных результатов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 116 машинописных страниц и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 217 наименований работ, из них 132 отечественных и 85 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 14 рисунками.

### **Содержание работы**

Работа выполнена на базе пульмонологического отделения МУЗ КМСЧ №1 г. Перми. Всего в исследовании приняли участие 89 человек, из них в возрасте 20–40 лет (среднее значение 26,4 лет) – 14 обследованных, от 41 до 60 лет (среднее значение 57,4лет). Больных ВП – 64 человека. В группу сравнения вошли 25 здоровых. Все обследованные являлись городскими жителями. Профессиональной вредности не имел ни один обследуемый.

Были сформированы четыре основные группы.

В первую группу вошли 21 больной ВП в возрасте от 20 до 40 лет с нетяжелым течением пневмонии.

Вторая группа состояла из 8 больных ВП в возрасте 20–40 лет с тяжелым течением внебольничной пневмонии.

В третью группу вошли 14 больных ВП в возрасте от 41 до 60 лет, у которых течение ВП было нетяжелым.

В четвертую группу вошли 9 больных ВП в возрасте 41–60 лет с тяжелым течением пневмонии.

В отдельную группу были включены 12 человек с затяжным течением ВП. Дизайн работы представлен на рисунке 1.

Критерии исключения: бронхиальная астма, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся застойной хронической сердечной недостаточностью, острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в анамнезе, возраст старше 60 лет.

На первом этапе всем больным ВП, включенным в исследование, было проведено стандартное обследование согласно МЭС (опрос, изучение объективного статуса, рутинных параклинических тестов – общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки), а также определение величины ЛВСЛ, сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП. Всем было предложено ответить на вопросы анкеты для выявления НПЗ.

У практически здоровых лиц на первом этапе определяли величину ЛВСЛ.

На втором этапе (через 10-14 дней) изучали ЛВСЛ.



Рисунок 1. Дизайн исследования



## Методы исследования

Сывороточные концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  определяли с помощью иммуноферментного анализа. Использовались наборы фирмы ЗАО «Вектор-Бест-Урал» (Россия, г. Новосибирск). Согласно данным инструкций по применению тест-наборов нормальные величины ИЛ-8 составляют менее 2 пг/мл, ИЛ-6 – 2 пг/мл, ФНО- $\alpha$  в норме не определяется. Концентрацию СРП в сыворотке крови определяли турбодиметрическим методом с латексом. Для постановки реакций использовались наборы фирмы Spinreact.

В соответствии с задачами определяли ЛВСЛ сыворотки крови по методу профессоров А.В. Туева и В.Ю. Мишланова (патент РФ № 2194995, 2002 г.). Из венозной крови пациента выделяли суспензию лейкоцитов, обогащенную нейтрофилами в концентрации 50000 клеток в 1 мкл, инкубировали в течение 62 часов при температуре 37°C, собирали надосадочную жидкость. Определяли в ней уровень общего холестерина холестериноксидазным методом с использованием набора фирмы Human.

С целью диагностики клинических признаков НПЗ выполнялось анкетирование (Мишланов В.Ю. и др., 2002). Анкета включала 20 вопросов, выявляющих как общие признаки НПЗ, так и симптомы хронических очагов инфекции или наличие в анамнезе некоторых известных факторов риска наличия иммунной недостаточности. Оценка анкеты производилась следующим образом. Каждому клиническому признаку НПЗ присваивался один балл и производился подсчет суммы баллов. Наличие у больного 5 клинических признаков НПЗ и более считалось диагностически значимым.

Для оценки выраженности одышки использовали визуально-аналоговую шкалу Borg.

Для определения степени тяжести течения внебольничной пневмонии использовалась шкала SMART-COP.

*Статистическая обработка* материала проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Изучаемые количественные признаки в зависимости от вида распределения представлены в виде средней величины и его среднего квадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) или медианы (Me, 10–90-го перцентилей). Межгрупповое сравнение полученных данных проводилось с применением параметрических ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Вилкоксона, Манна–Уитни) критериев. Взаимосвязь признаков оценивалась при помощи метода ранговой корреляции Спирмена.

Размер выборки определялся при помощи программного пакета Statistica 6.0, в модуле анализ мощности. При заданных значениях средней величины ЛВСЛ в группах наблюдения 0,28 и 0,15(соответственно группам наблюдения)

и количестве наблюдений 25 и 21 получено значение стандартизированного эффекта ( $E_s$ ) – 0,84. Построен график определения необходимого количества наблюдений, согласно которому объем выборки должен превышать 20 человек (О.Ю. Реброва, 2006).

## Результаты исследования и обсуждение

### Оценка традиционных критериев тяжести течения внебольничной пневмонии

Среди пациентов, включенных в исследование, нетяжелое течение болезни имели 35, тяжелое – 17.

При оценке тяжести течения ВП по шкале SMART-COP установлено, что в первой группе больных среднее количество баллов по шкале SMART-COP составило  $0,89 \pm 0,65$  баллов, во второй группе –  $1,87 \pm 0,83$  балла ( $p=0,003$ ), в третьей группе –  $0,57 \pm 0,64$  балла и в четвертой группе –  $2,55 \pm 0,72$  балла ( $p=0,0001$ ).

В группе больных с нетяжелым течением заболевания наиболее часто выявлены симптомы: кашель, лихорадка, одышка, общая слабость. В группе пациентов с тяжелым течением ВП преобладали жалобы на кашель, одышку, повышение температуры, но степень их выраженности была более значительной. Они чаще, чем пациенты с нетяжелым течением заболевания, жаловались на боли в грудной клетке, связанные с дыханием. Трое больных с тяжелым течением ВП отмечали кровохарканье (таблица 1).

Таблица .1

Частота выявления жалоб больных ВП в зависимости от тяжести течения заболевания

Жалоба	Нетяжелое течение ( $n=35$ ) %	Тяжелое течение ( $n=17$ ) %
Кашель	100	100
Кровохарканье	–	3
Боли в грудной клетке	23	53
Одышка	77	100
Лихорадка	100	100
Озноб	40	53
Головная боль	49	71
Общая слабость	74	100

Все обследованные предъявляли жалобы на кашель, сопровождавшийся отхождением слизистой, слизисто-гнойной или гнойной мокроты. Мокрота отделялась в основном отдельными плевками, имела слизисто-гнойного характер. Ряд больных имели непродуктивный кашель. У трех больных в группе с тяжелым течением заболевания отмечалось кровохарканье.

Жалобы на боль в грудной клетке чаще предъявляли пациенты с тяжелым течением ВП. Так, в первой группе боли в грудной клетке отмечались в 28,5 % случаев, во второй – в 63 %, в третьей группе – в 14 %, и в четвертой – 44 %. Кровохарканье зафиксировано лишь во второй группе больных. На озноб, головную боль и общую слабость тоже чаще предъявляли жалобы пациенты второй и четвертой групп.

Достоверные различия между пациентами с тяжелым и нетяжелым течением заболевания заключались в увеличении частоты дыхания и сердечных сокращений, снижении сатурации кислорода, выраженности одышки, увеличении числа пораженных сегментов легких (таблица 2).

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

Тяжелое течение ВП сопровождалось более выраженной одышкой. В первой группе больных ВП среднее количество баллов по шкале Borg было  $1,3 \pm 1,16$ . Данный показатель достоверно отличался от такового во второй группе –  $3,2 \pm 1,31$  ( $p < 0,05$ ). В третьей группе больных ВП степень одышки по шкале Borg была значимо меньше, чем в четвертой: среднее количество баллов по данной шкале  $1,2 \pm 0,69$  и  $3,7 \pm 1,09$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2.

## Клинические показатели тяжести течения ВП

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

У больных с тяжелым течением ВП выявлено более значительное увеличение ЧД. В первой группе средняя ЧД в минуту была  $22,6 \pm 1,68$ , во второй группе –  $27,0 \pm 3,38$ , что имело достоверную разницу ( $p = 0,0005$ ). В третьей группе, где течение ВП было нетяжелым, средняя ЧД –  $23,1 \pm 1,70$  в минуту, в четвертой группе –  $26,0 \pm 3,00$ , различия достоверны ( $p = 0,0100$ ).

Для объективизации оценки дыхательной недостаточности использовали пульсоксиметрию. В первой и третьей группах больных ВП SpO<sub>2</sub> оставалось в пределах нормы, ее средняя величина составила  $97,1 \pm 1,37$  в первой группе и  $97,1 \pm 1,32$  – в третьей группе. Во второй и четвертой группе у пациентов были выявлены признаки дыхательной недостаточности. Среднее значение SpO<sub>2</sub> во

второй группе –  $85,1 \pm 2,29$  и в четвертой группе –  $84,3 \pm 2,00$ , что было достоверно меньше, чем в первой и третьей группах соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Клинические показатели тяжести течения ВП в обследованных группах

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

Примечание:  $*p_{1-2} \leq 0,05$  между 1-й и 2-й группами;  $**p_{3-4} \leq 0,05$  между 3-й и 4-й группами.

При оценке реакции сердечно-сосудистой системы отмечено более значительное увеличение ЧСС у больных с тяжелым течением ВП. Так, в первой группе среднее значение ЧСС составило  $85,6 \pm 11,51$  в минуту и было достоверно ниже, чем ЧСС у больных во второй группе –  $94,6 \pm 7,23$ . В третьей группе среднее значение ЧСС было  $84,3 \pm 7,40$  и достоверно отличалось от такового в четвертой группе, где этот показатель был  $96,7 \pm 6,78$  (таблица 3).

Таким образом, анализ клинической картины в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии позволил установить прогрессирующее увеличение интенсивности одышки, ЧД, ЧСС, увеличение количества пораженных сегментов и снижение сатурации кислорода параллельно с нарастанием тяжести болезни.

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

По результатам анкетирования количество больных, у которых выявлено свыше 5 клинических признаков НПЗ, составило 48 % от общего числа больных ВП. Среднее количество баллов среди всех больных ВП составило  $4,4 \pm 1,50$ . Среди пациентов с тяжелым течением ВП признаки НПЗ были обнаружены у 11 человек (65 %). Среди пациентов с нетяжелым течением заболевания признаки НПЗ выявлены у 16 больных (45 %).

Признаки НПЗ в группе 20–40-летних выявлены у 12 пациентов (41,3 %). В первой группе больных ВП признаки НПЗ определялись у 8 человек (38 %),

а среднее количество баллов составило  $3,42 \pm 1,43$ . Во второй группе признаки НПЗ определялись у 4 человек, т.е в 50 % случаев. Среднее количество баллов во второй группе было  $4,62 \pm 1,50$ . Доверительная вероятность ( $p$ ) различий групп по этому признаку составила 0,06.

В группе больных ВП в возрасте 41–60 лет признаки НПЗ выявлены у 14 пациентов (60,8 %), т.е больше чем в половине случаев. При этом у пациентов в третьей группе признаки НПЗ обнаружены в половине случаев и среднее количество баллов после оценки результатов анкетирования составило  $3,64 \pm 1,49$ , а в четвертой группе признаки иммунной недостаточности выявлены в 78 % случаев и среднее количество баллов было  $5,44 \pm 1,51$  с достоверной разницей между третьей и четвертой группами ( $p=0,04$ ).

Среди всех курящих пациентов клинические признаки НПЗ были выявлены в 64 % случаев, среднее количество баллов  $4,5 \pm 1,63$ . В группе некурящих больных ВП – 37 %, среднее количество баллов, согласно результатам анкетирования, составило  $3,55 \pm 1,50$ . Различия между подгруппами курящих и некурящих достоверны ( $p=0,02$ ).

Среди всех пациентов до развития ВП чаще всего выявлялись такие клинические признаки НПЗ, как утомляемость (48 %), хронический бронхит (33 %), повторные ОРИ (80 %), множественный кариес (4 %), стоматит и герпес. Качественный анализ клинических проявлений НПЗ показал, что тяжелое течение ВП сопровождалось увеличением частоты таких симптомов и синдромов, как хронический тонзиллит, хронический бронхит с обострениями, гнойничковые высыпания на коже, грибковое поражение кожи стоп. Преобладающими симптомами НПЗ у курящих больных ВП были множественный кариес (64 %), частые ОРИ (69 %), рецидивирующий бронхит (80 %), быстрая утомляемость (52 %).

Методом корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь средней степени силы между количеством клинических признаков НПЗ и количеством баллов по шкале SMART-COP,  $r=0,34$ ,  $p=0,02$ .

Таким образом, около половины больных ВП имели различные клинические проявления НПЗ, чаще выявляемые у больных в возрасте 41–60 лет и при тяжелом течении заболевания, а также среди курящих пациентов.

### **Результаты анализа сывороточных концентраций**

#### **ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , СРП и других маркеров тяжести течения ВП**

При изучении результатов общего анализа крови установлено, что тяжелое течение пневмонии сопровождалось лейкоцитозом и увеличением индекса сдвига ядра (ИСЯ). В первой группе среднее количество лейкоцитов в общем анализе крови (ОАК) было меньше  $7,4 \pm 4,23 \cdot 10^9$ /л в сравнении со второй группой, в которой среднее количество лейкоцитов было  $12,43 \pm 9,66 \cdot 10^9$ /л ( $p=0,02$ ). При этом достоверной разницы между абсолютным количеством

нейтрофилов между первой и второй группами найдено не было. Однако ИСЯ во второй группе был достоверно больше, чем в первой группе больных ВП ( $p=0,005$ ). На 14-е сутки от начала госпитализации в ОАК у больных в первой группе отмечено снижение общего количество лейкоцитов до среднего значения  $6,4 \pm 6,16 \cdot 10^9/\text{л}$ , хотя это снижение не являлось достоверным ( $p=0,69$ ). При более углубленном анализе было выявлено достоверное уменьшение количества нейтрофилов с  $5334,9 \pm 3694,69$  до  $2733,4 \pm 1384,9$  кл/мкл ( $p=0,02$ ), уменьшился ИСЯ с  $0,09 \pm 0,105$  до  $0,02 \pm 0,021$  ( $p=0,005$ ). Снизилось количество моноцитов и лимфоцитов. Причем к моменту выздоровления в данной группе даже появилась моноцитопения. Также уменьшилась СОЭ с  $34,2 \pm 15,25$  до  $19,6 \pm 14,21$  мм/ч ( $p=0,002$ ).

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

Показатели красной крови между первой и второй группами не отличались. В первой группе у двух больных выявлена анемия легкой степени тяжести. Во второй группе также у одного пациента была выявлена анемия легкой степени тяжести и еще у одного – средней степени тяжести.

В третьей группе количество лейкоцитов в ОАК было меньше  $6,7 \pm 2,11 \cdot 10^9/\text{л}$  в сравнении с четвертой группой, в которой среднее количество лейкоцитов было  $10,4 \pm 2,47 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p=0,002$ ). Среднее количество сегментоядерных нейтрофилов было также достоверно меньше, чем в четвертой группе. Кроме этого, был достоверно более выражен ИСЯ в четвертой группе больных в сравнении с третьей – ( $0,13 \pm 0,15$  и  $0,04 \pm 0,032$  соответственно ( $p=0,03$ )). В то же время количество лимфоцитов и моноцитов значимых различий не имело.

Показатели красной крови в третьей и четвертой группах больных достоверных различий не имели.

На 14-е сутки от момента поступления в стационар у пациентов третьей и четвертой групп был повторно исследован ОАК. Удалось выявить, что у пациентов третьей группы с нетяжелым течением заболевания достоверно уменьшились: ИСЯ – с  $0,04 \pm 0,032$  до  $0,02 \pm 0,019$  ( $p=0,02$ ) и СОЭ – с  $32,1 \pm 12,37$  до  $22,7 \pm 9,5$  мм/ч. У пациентов четвертой группы через 14 дней от момента госпитализации выявлено достоверное снижение общего количества лейкоцитов с  $10,4 \pm 2,11 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $6,2 \pm 2,07 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p=0,001$ ), уменьшение среднего количества нейтрофилов с  $6781,3 \pm 1485,73$  до  $3917,6 \pm 1736,03$  ( $p=0,0005$ ).

Достоверной разницы между другими показателями ОАК в четвертой группе в динамике не наблюдалось. Следует также отметить, что среди

пациентов третьей и четвертой групп на фоне проведенного лечения отмечается моноцитопения.

Концентрации СРП превышали норму во всех случаях заболевания ВП. У пациентов с тяжелым течением ВП показатели оказались практически в три раза выше, чем в группе с нетяжелым течением, 115,4 [9,5; 384,0] мкг/мл и 20,5 [1,7; 192,0] мкг/мл соответственно. Так, у больных первой группы медиана концентраций СРП в сыворотке крови составила 96,0 [9,5; 384,0] мкг/мл, а во второй – 28,0 [1,4; 192] мкг/мл. Соответственно в четвертой группе концентрация СРП была 93,2 [9,0; 192] мкг/мл, в третьей группе – 15,2 [1,7; 117,0] мкг/мл.

Выявлено повышение концентрации в сыворотке крови ИЛ-6. Его значения также превышали норму и значительно в большей степени у пациентов с тяжелым течением пневмонии. Так, в общей группе у пациентов медиана концентрации ИЛ-6 у больных с тяжелым течением ВП составила 104,2 [5,2; 244,2] пг/мл и соответственно у пациентов с нетяжелым течением – 20,3 [0,0; 109,4] пг/мл ( $p=0,02$ ).

Концентрация ИЛ-8 в случаях тяжелого течения ВП оказалась ниже, чем у пациентов с нетяжелым течением заболевания. В общей группе пациентов медиана показателя у больных с тяжелым течением ВП была 3,6 [0,0; 92,6] пг/мл и 73,7 [0,0; 253,1] пг/мл – при нетяжелом течении. Во второй группе больных медиана концентрации ИЛ-8 была 3,1 [0,0; 92,6] пг/мл и 85,3 [0,0; 253,1] пг/мл – у пациентов первой группы. У пациентов четвертой группы показатель составил 3,6 [0,0; 4,8] пг/мл и 4,8 [0,0; 102,8] пг/мл – в третьей группе.

У пациентов с тяжелым течением ВП среднее значение концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови было достоверно ниже, чем у пациентов с нетяжелым течением ВП. Так, в общей группе пациентов с тяжелым течением пневмонии медиана концентрации ФНО- $\alpha$  была 9,9 [4,0; 22,0] пг/мл, а в группе с нетяжелым течением – 18,0 [10,4; 30,9] пг/мл ( $p=0,002$ ). Достоверность различий между группами с тяжелым и нетяжелым течением заболевания выявлена как среди больных в возрасте 20–40 лет, так и 40–60 лет. У больных первой группы медиана концентрации показателя составила 8,4 [4,0; 23,5] пг/мл и 20,7 [9,4; 30,9] пг/мл – во второй ( $p=0,04$ ). В четвертой группе медиана концентрации ФНО- $\alpha$  составила 10,9 [7,9; 13,4] пг/мл, в третьей группе – 16,5 [14,1; 32,1] пг/мл ( $p=0,03$ ).

Таким образом, при анализе ОАК было выявлено, что тяжелое течение ВП сопровождается более высоким лейкоцитозом, увеличением индекса сегментации ядра и количества сегментоядерных нейтрофилов, а также ускоренным СОЭ. В динамике отмечается уменьшение общего количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, индекса сегментации ядра и СОЭ. При изучении содержания цитокинов у больных ВП выявлено, что тяжелое течение заболевания сопровождается более значительным увеличением

концентраций ИЛ-6, при недостаточной продукции ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  относительно группы пациентов с нетяжелым течением заболевания. В то же время содержание СРП при тяжелой ВП было достоверно выше, чем при нетяжелой.

### Состояние ЛВСЛ у больных внебольничной пневмонией

Среди больных с ВП выявлено достоверное снижение ЛВСЛ у молодых пациентов (в возрасте 20–40 лет) до  $0,155 \pm 0,07$  ммоль/л в сравнении со здоровыми –  $0,279 \pm 0,128$  ммоль/л ( $p=0,02$ ). В возрастной группе 41–60 лет, наоборот, наблюдалось увеличение ЛВСЛ –  $0,154 \pm 0,05$  ммоль/л – по сравнению со здоровыми соответствующего возраста ( $0,117 \pm 0,05$  ммоль/л,  $p=0,03$ ) (таблица 4).

При анализе величины ЛВСЛ в зависимости от тяжести заболевания выявлено ее значительное снижение у больных с тяжелым течением заболевания.

Также было зафиксировано изменение величины ЛВСЛ в зависимости от сроков течения заболевания. Пациенты, поступившие в первые шесть дней от начала заболевания, имели показатели ЛВСЛ ниже, чем поступившие в более поздние сроки от начала заболевания (табл. 4).

Таблица 4

Различие ЛВСЛ в группах больных ВП в зависимости от сроков госпитализации

Возраст, лет	1–6 дней от начала заболевания	7 дней от начала заболевания и более	<i>p</i>
20–40	$0,152 \pm 0,07 (n=12)^*$	$0,163 \pm 0,07 (n=11)^*$	0,64
41–60	$0,134 \pm 0,06 (n=17)$	$0,175 \pm 0,04 (n=12)^{**}$	0,06

Примечание: \* разница между здоровыми и больными ВП в возрасте 20–40 лет; \*\*разница между здоровыми и больными ВП в возрасте 41–60 лет.

Было установлено изменение величины ЛВСЛ в зависимости от фазы течения заболевания. В фазе разгара ВП величина ЛВСЛ была  $0,144 \pm 0,07$  ммоль/л. В фазе разрешения средняя величина ЛВСЛ увеличивалась до  $0,165 \pm 0,05$  ммоль/л. На этапе реконвалесценции она составила  $0,171 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p=0,004$ ).

В общей группе больных средняя величина ЛВСЛ у курящих составила  $0,17 \pm 0,07$  ммоль/л, а у некурящих –  $0,14 \pm 0,050$  ммоль/л,  $p=0,03$ . В подгруппе пациентов в возрасте 20–40 лет уровень ЛВСЛ у курящих больных был  $0,18 \pm 0,080$  ммоль/л, что достоверно выше средней величины ЛВСЛ в подгруппе некурящих больных ВП того же возраста –  $0,14 \pm 0,050$  ммоль/л



( $p=0,01$ ). Различий величины ЛВСЛ в подгруппе больных в возрасте 41–60 лет между курящими пациентами и некурящими пациентами не выявлено.

Таким образом, обнаружено, что величина ЛВСЛ зависит от возраста пациентов, сроков госпитализации, тяжести заболевания и фазы течения ВП. Также установлено влияние курения на величину ЛВСЛ.

### **Особенности клинической картины, признаков НПЗ и нарушения липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных с затяжным течением внебольничной пневмонии**

Среди обследованных больных ВП было 12 человек, имеющих затяжной (более 4 недель) характер течения болезни. Среднее количество койко-дней в данной группе составило  $39,5 \pm 3,12$ . Средний возраст больных в группе с затяжным течением ВП составил  $34,2 \pm 0,03$  г.

Признаки НПЗ имели 6 человек с затяжным течением ВП. Среднее количество клинических признаков НПЗ в этой группе –  $4,8 \pm 1,03$ . Все имели длительную лихорадку от  $37,5$  до  $39,8^\circ$  С. Беспокоил длительный кашель со скудным отделением мокроты. У всех больных данной группы объем пораженной легочной ткани составил 1–2 сегмента. Отмечено, что несмотря на небольшой объем поражения легочной ткани, рентгенологическая динамика отсутствовала.

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

В данной группе больных величина ЛВСЛ оказалась наиболее низкой ( $0,11 \pm 0,016$  ммоль/л) и значимо ( $p < 0,05$ ) отличалась от таковой как в группе здоровых, так и в группе больных ВП в возрасте 20–40 лет ( $p = 0,02$ ). В динамике к 28-му дню болезни величина ЛВСЛ увеличилась до  $0,14 \pm 0,017$  ммоль/л ( $p = 0,01$ ). Нужно отметить, что скорость увеличения величины ЛВСЛ была значительно меньше, чем зафиксированная у пациентов основных групп.

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

### **Выводы**

1. У больных внебольничной пневмонией наблюдаются клинические симптомы нарушения противoinфекционной защиты. Распространенность симптомов НПЗ у больных внебольничной пневмонией составляла 48 % и чаще она выявлялась у курильщиков (64%) и больных с тяжелым течением заболевания (65 %).

2. У больных в возрасте 20–40 лет установлено снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в период разгара заболевания с тенденцией к нормализации в фазу разрешения болезни. У больных старше 40 лет снижения ЛВСЛ не установлено.

3. Снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ВП в возрасте 20–40 лет зависит от тяжести и характера течения заболевания. Наиболее выраженное ее снижение наблюдается при тяжелом и затяжном течении болезни.

4. Течение внебольничной пневмонии сопровождается системной воспалительной реакцией с увеличением общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, СРП в период разгара, окончание которой может сопровождаться моноцитопенией. Иммунный дисбаланс при ВП проявляется увеличением СРП, провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови. Однако при тяжелом течении заболевания наблюдается менее выраженное увеличение ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , чем при нетяжелом.

5. Доля курящих пациентов среди больных внебольничной пневмонией мужского пола составляет 72 %. У курящих пациентов чаще, чем в группе некурящих, наблюдается увеличение количества пораженных сегментов легочной ткани, более частое выявление клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты и более высокие цифры липидвысвобождающей способности лейкоцитов, чем у некурящих.

6. У больных с затяжным течением внебольничной пневмонии установлено выраженное снижение липидвысвобождающей способности лейкоцитов с последующим нарушением восстановления этого показателя в динамике.

7. Установлено высокое клиническое значение таких критериев тяжелого течения внебольничной пневмонии, как снижение сатурации кислорода менее 94 %, выраженность одышки, превышающей 2 балла по шкале Borg, поражение 3 сегментов легочной ткани и более, а также выявляются множественные клинические признаки нарушений противоинфекционной защиты, выраженное снижение липидвысвобождающей способности нейтрофилов, увеличение концентрации С-реактивного протеина и недостаточное увеличение ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

### **Практические рекомендации**

1. У больных внебольничной пневмонией рекомендуется определение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в начале и через 10 дней заболевания. Отсутствие увеличения признака в динамике указывает на вероятность затяжного течения. Снижение ЛВСЛ менее 0,12 ммоль/л является признаком тяжелого течения заболевания.

2. Наряду с известными лабораторными тестами, отражающими тяжесть течения внебольничной пневмонии (С-реактивный протеин более 58 мкг/мл, количество лейкоцитов более  $10 \cdot 10^9$ /л, индекс сдвига ядра более 0,1 и др.), рекомендуется определять концентрацию ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в начале заболевания. Недостаточное увеличение ФНО- $\alpha$  (менее 10 пг/мл) служит прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания (Se–76,5 %, чувствительность – 88,5 %).

3. Рекомендуется использовать метод анкетирования для диагностики недостаточности противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией и как фактора риска поражения органов дыхания.

4. Отсутствие возвращения ЛВСЛ к нормальным цифрам свидетельствует о необходимости реконвалесцентоВ ВП в дополнительных мероприятиях реабилитации.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендованных ВАК:

1. Мишланов, В.Ю. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и некоторые показатели иммунной недостаточности у больных внебольничной пневмонией / В.Ю. Мишланов, П.Н. Барламов, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)**// Медицинск. иммунология. – 2012. – № 6. – С. 555–560.

2. **Морозова, Н.С.** Динамика липидвысвобождающей способности лейкоцитов в процессе течения пневмонии / **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)** // Пермский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 62–67.

3. Катрецкая, Г.Г. Лабораторные аспекты применения антисептиков при внебольничных пневмониях / Г.Г. Катрецкая, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)**, О.А. Гулая // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4/1 (38). – С. 33.

В других изданиях:

4. Мишланов, В.Ю. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов как фактор противоинфекционной защиты у больных пневмонией / В.Ю. Мишланов, П.Н. Барламов, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)** // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 213.

5. **Морозова, Н.С.** Особенности липидвысвобождающей способности лейкоцитов у курящих больных внебольничной пневмонией / **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)**, П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов // Сборник трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 233.

6. Влияние антисептиков на фагоцитарную активность лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией / Ю.Н. Маслов, О.А. Гулая, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)**, П.Н. Барламов, Г.Г. Катрецкая // Тезисы XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 259.

7. Барламов, П.Н. Первый опыт изучения липидвысвобождающей способности лейкоцитов при внебольничной пневмонии / П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)** // Материалы научной сессии ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. – Пермь, 2009. – С. 38–39.

8. Изменение липидвысвобождающей способности лейкоцитов при различных пульмонологических заболеваниях / В.Ю. Мишланов, И.П. Корюкина, Т.В. Бурцева, Н.Н.Середенко, Н.Б. Ярославцева, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)** // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, № 1. – С. 27–28.

9. Барламов, П.Н. О липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией / П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов,

**Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)** // Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 109.

Патенты:

10. Способ дифференциальной диагностики пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких: патент № 2444015 от 27.02. 2012 г. на изобретение / П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов, О.П. Барламов, **Н.С. Морозова (Н.С. Лихачева)** // Бюл. Федерал. гос. учреждения «Федерал. ин-т пром. собственности» Федерал. службы по интеллект. собственности, патентам и торговым знакам. – М., 2012.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

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

**Лихачева (Морозова) Надежда Сергеевна**

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

---

Подписано в печать 19.01.2015. Формат 90 × 60/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 3/2015.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии издательства «Книжный формат»  
614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.