

На правах рукописи

Никитин Юрий Евгеньевич

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С АНЕМИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

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

Пермь – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Шкляев Алексей Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Официальные оппоненты:

Хамитов Рустэм Фидагиевич

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой внутренних болезней №2

Баев Валерий Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи дополнительного профессионального образования

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №2

Защита состоится « » 2015 г. в часов на заседании диссертационного совета Д.208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, www.pasma.ru, а с авторефератом на сайтах: www.vak.ed.gov.ru и www.pasma.ru

Автореферат разослан « » 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

Общая характеристика работы

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 (Фесенко О. В., 2011, Чучалин А. Г., 2014, Sliq1 W. I., 2013, Woodhead M., 2011).

ВП встречается у 2–15 человек на 1000 населения, госпитализации подлежит 20–50% больных, из которых около 2% требуют лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (Чучалин А. Г., 2010, Woodhead M., 2011). 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 (Дворецкий Л.И., 2013, Хамитов Р. Ф., 2014).

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 (Павлов А. Д., 2011, Doshi S. M., 2011, Woodhead M., 2011). Анемия встречалась у 47,5% больных ВП, госпитализированных в лечебные учреждения г. Москвы (А.Л. Черняев, 2009). 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- α (ФНО- α) и др. (Костюшко А. В, 2010, Raats M. S., 2013). К медиаторам воспаления с прямым бактерицидным действием относится и пептидный гормон гепцидин, выделенный в 2000 году А. Krause и соавт. в плазме крови, а в 2001 году С. Н. Park и соавт. в моче больных (Смирнов О. А., 2010). Наряду с антибактериальной 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 (Павлов А. Д., 2011, Смирнов О. А., 2010, Kim H. R., 2010). В последние годы появились публикации о клинической роли медиатора воспаления и ключевого регулятора обмена железа гепцидина в развитии анемии у беременных (Никифорович И. И. 2010), при ревматоидном артрите и ряде других воспалительных заболеваний (Kim H.R., 2010, Галушко Е.А., 2012). 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- α , 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- α , 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- α) 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 дифференцированно 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 результатов исследования в практику. 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».

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета стоматологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 1 от 26.10.2010 г. Диссертационная работа выполнялась по плану НИР.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В работе изучены клинические и лабораторные особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с анемией, а также предложены предикторы развития анемии, затяжного течения и благоприятного исхода внебольничной пневмонии. Данная диссертационная работа соответствует специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

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).

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.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиография включает 115 отечественных и 103 иностранных источников.

Личный вклад соискателя. Личное участие автора выразилось в определении цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования пациентов, анализе данных лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработке и оценке полученных материалов, обобщении результатов, подготовке публикаций и оформлении диссертации.

Содержание диссертационного исследования

Материалы и методы исследования. Обследовано 180 больных (112 мужчин и 68 женщин) внебольничной пневмонией в возрасте от 18 до 63 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. Ко второй группе (сравнения) отнесены 60 больных ВП без анемии. Группу контроля с нормальными показателями периферической крови сформировали 95 (мужчин – 53, женщин – 42) практически здоровых людей (доноры крови) в возрасте от 19 до 60 лет.

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. Абсолютное большинство пациентов с ВП имело анемию легкой (55,83%) и средней (40,0%) степени тяжести. Средняя концентрация гемоглобина в крови пациентов обоего пола составила $108,15 \pm 2,73$ г/л.

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) (Чучалин А. Г., 2010). Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (WHO, 2011), содержание гемоглобина в периферической крови у мужчин менее 130 г/л и у женщин менее 120 г/л считалось характерным для анемии.

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 (Чучалин А. Г., 2010). Лечение анемии не проводилось. Продолжительность лечения пациентов группы наблюдения составила $32,49 \pm 0,69$ дней, а больных группы сравнения – $25,0 \pm 0,86$ дней ($p < 0,05$). 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.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на аппаратах Диагност – 56, РУМ-20М с УРИ и CR-25 (фирма AGFA). Компьютерная томография (КТ) выполнялась на спиральном компьютерном томографе PQ 5000 «PICKER» и компьютерном томографе SCT-4500 TE. Фибробронхоскопия проводилась фибробронхоскопом Olympus BF-20. Насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) оценивалось пульсоксиметрами ОП-32 (Россия) и МЕК-110 Plus (Корея). Параметры периферической крови определялись с помощью гематологического анализатора (Sysmex, Япония), лейкоцитарная формула изучалась в окрашенных мазках крови под световой микроскопией. 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- α) 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 АВХ Pentra 400 (Великобритания). Белковые фракции исследовались методом гелевого электрофореза на анализаторах Bio Sciences SAS 4 компании Helena (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.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета программ Microsoft Excel 2007, StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21, MedCalc 12.5.0.0.

Определение прогностической значимости некоторых диагностических тестов проводилось методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинической картины показал, что течение ВП с анемией и без анемии различное. У пациентов группы наблюдения ВП начиналась остро, часто с гектической температуры, развивалась и протекала тяжелее и дольше по времени. Температура тела 39°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 ($41,67\pm 6,37\%$). Лихорадка у большинства больных группы наблюдения сопровождалась ознобом и потливостью. Достоверно большему количеству больных ВП и анемией были характерны слабость и утомляемость, одышка, бледность кожных покровов, тахикардия и тахипноэ, склонность к гипотонии, что можно объяснить респираторной и гемической гипоксией, нарушениями гемодинамики (Хиллман Р., 2002).

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 сегментов), нередко сливной, долевого или субтотальный характер. Двусторонний воспалительный процесс выявлялся в 40,83%

случаев. При ВП без анемии выявлялась полисегментарная инфильтрация (до трех сегментов) в пределах одной или нескольких долей легких чаще с одной стороны.

В группе наблюдения сопутствующие заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы встречались у 61,67% больных и 41,66% - группы сравнения ($p<0,01$). Также достоверно ($p<0,05$) чаще развивались осложнения: острая дыхательная недостаточность, экссудативный плеврит, деструктивное поражение легких, инфекционно-токсический шок, токсический гепатит.

Сатурация артериальной крови кислородом (SaO_2) у больных ВП с анемией оказалась достоверно ($p<0,001$) ниже, чем у больных без анемии и составила, соответственно, $91,2\pm 0,34\%$ и $94,44\pm 0,22\%$. Этот показатель в обеих группах был достоверно ($p<0,001$) ниже нормальных величин ($98,7\pm 0,1$).

В процессе лечения у больных ВП с анемией наблюдалось достоверно ($p<0,05$) более медленное 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. К концу лечения SaO_2 у больных обеих групп достоверно ($p<0,01$) повысилась и нормализовалась в группе пациентов без анемии, а у больных ВП с анемией оказалась ниже нормы, что указывало на сохранение явлений гипоксемии и, очевидно, было связано с сохранением остаточной местной воспалительной реакции бронхолегочной системы.

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) или лейкопения менее $4,0\times 10^9/\text{л}$, оказалось достоверно ($p<0,05$) больше таковой в группе пациентов без анемии. 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. 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. Тромбоцитоз является защитной реакцией, направленной на уничтожение возбудителя ВП, регулирование местной воспалительной реакции, иммунитета и репарации поврежденных тканей (Шиффман Ф.Дж., 2009).

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 малокровием. Фракция γ -глобулинов 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 у больных ВП с анемией не противоречило этому факту и в целом отражало депрессию белковообразовательной функции печени в условиях тяжелого легочного воспалительного процесса.

К моменту выписки из стационара у больных обеих групп нормализовалось общее содержание лейкоцитов и нейтрофилов, снизились, но оставались повышенными, относительно референтных величин, показатели СОЭ. Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина (таблица 1) у больных группы наблюдения достоверно ($p < 0,01$) возросли по сравнению с исходными значениями, но оставались достоверно ($p < 0,001$) сниженными по отношению к показателям нормы 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. 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 γ -глобулинов у больных обеих групп увеличилось (достоверно в группе наблюдения), что говорило 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 с малокровием, что согласуется с литературными данными (Чучалин А. Г., 2010). Отсутствие полного восстановления к моменту выписки больных количества эритроцитов и тромбоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина и белков «острой фазы», вероятно, было следствием затяжного течения и незавершенности легочного воспалительного процесса и регенерации поврежденных тканей у больных ВП с анемией.

В работе установлено, что риск возникновения анемии оказался выше у пациентов с тяжелой пневмонией, мультилобарным, двусторонним либо деструктивным поражением легких. Возраст >40 лет, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ), злоупотребление алкоголем, тромбоцитоз $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$, ускоренное СОЭ ≥ 50 мм/ч, неэффективная антибактериальная терапия ВП в первые 3 дня лечения.

Важным разделом работы было изучение клинического значения пептидного гормона гепцидина при ВП, во взаимосвязи его с содержанием в крови больных медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) и показателей обмена железа (Таблица 1). Содержание гепцидина в крови больных обеих групп в острый период легочного воспаления было достоверно ($p < 0,001$) увеличено, что связано с защитными, антимикробными свойствами этого пептида, обладающего прямым бактерицидным действием (Krause A., 2000, Park C. H., 2001), однако это повышение в группе наблюдения было в достоверно ($p < 0,05$) меньшей степени (в 1,6 раза), чем в группе сравнения, что говорит о возможном ингибирующем эффекте анемии на выработку гепцидина.

Концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови больных обеих групп были достоверно ($p < 0,05$) повышены, чем у здоровых людей. Однако, уровни повышения ФНО- α и ИЛ-10 между группами не отличались, а ИЛ-6 у больных ВП с анемией достоверно превышали таковые у больных ВП без анемии, что свидетельствовало о более выраженной активности и тяжести патологического процесса у больных ВП, протекающей с малокровием.

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 (Park С. Н., 2001, Wrighting D.M., 2006, Симбирцева А. С., 2004). Достоверных корреляций между гепцидином и содержанием ФНО- α 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 анемии и гипоксии (эритропоэтической активности костного мозга) над синтезом гепцидина.

Таблица 1. 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
ФНО- α , 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)*
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.

Это согласовывалось с тем, что уровень ЭПО в крови больных ВП и анемией был достоверно выше показателей нормы и пациентов с ВП без анемии, что связано с гемической и тканевой гипоксией (Павлов А. Д., 2011, Шиффман Ф. Дж. 2009). 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 (таблица 2), что свидетельствовало о состоянии функционального дефицита железа в организме больных, более выраженном у больных ВП с анемией (Павлов А. Д., 2011). 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.

Таблица 2. Показатели обмена железа в крови больных ВП в процессе лечения, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели	Норма (n=30)	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
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;836,1 5)*,**	*117,00 (35,38;185,00) **

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

Чрезмерному накоплению железа ферритина в депо противодействовало регулирующее влияние противовоспалительного цитокина ИЛ-10, свидетельством чему могли быть их обратные корреляционные взаимоотношения ($\rho=-0,867$, $p=0,001$). 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: он

снижает доступность железа для размножения и жизнедеятельности микробов в очаге воспаления (Nemeth E., 2006, Левина А. А., 2008).

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 сохранение нормальных концентраций гемоглобина.

Аналогичных корреляций между концентрацией СФ и количеством эритроцитов, между СФ и уровнем гемоглобина у больных ВП и анемией не оказалось, что связано с дисбалансом между чрезмерным депонированием железа в макрофагах и недостаточным обеспечением этим микроэлементом процессов эритропоэза в костном мозге. Наличие 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- α ($\rho=-0,563$, $p=0,04$), не исключает участия указанных цитокинов в преждевременной деструкции нормальных эритроцитов активированными моноцитами и макрофагами (Павлов А. Д., 2011, Weiss, G., 2005). У больных ВП без анемии такие корреляции были несущественными.

Концепция формирования анемии (рисунок 1) у больных ВП 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- α), реализующих различные патофизиологические эффекты. Повышенные уровни ФНО- α 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- α . 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: снижает чувствительность эритроидных клеток-предшественников к действию ЭПО, тормозит их пролиферацию и дифференцировку, снижает биосинтез гема.

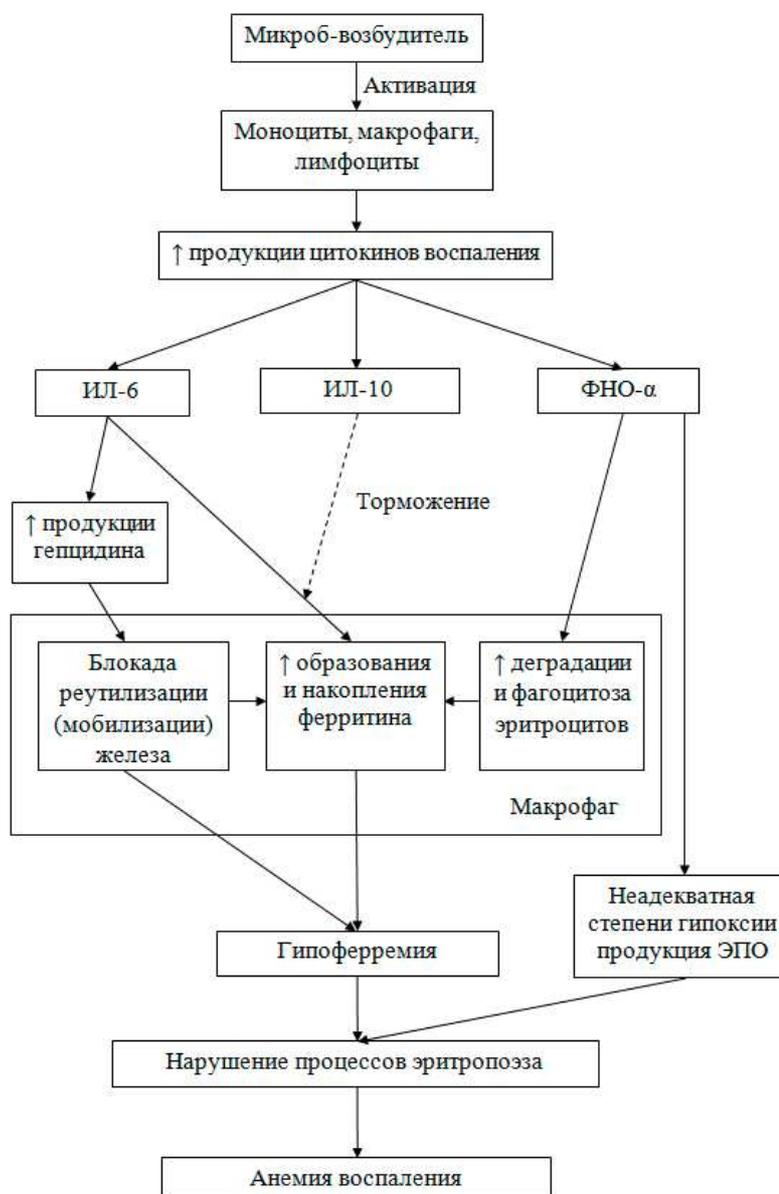


Рисунок 1. Схема патогенеза анемии при внебольничной пневмонии

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 (Павлов А. Д., 2011, Хиллман, Р. 2002, Козловская Л., 2007, Weiss G., 2005).

В процессе лечения показатели уровня ФНО- α 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 ($\rho = 0,90$, $p = 0,037$), 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- α) и нейтрализацию их повышенных уровней, а также на торможение чрезмерной пролиферации лимфоцитов и регулирование ИЛ-6-опосредованного синтеза антител В-лимфоцитами и плазмócитами (Симбирцева А. С., 2004, Endeman Н., 2011, Montero J., 2000). 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.

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.

У пациентов с ВП и анемией отмечалось достоверно ($p < 0,01$) более медленное исчезновение клинических признаков болезни и разрешение воспалительной инфильтрации на рентгенограммах. Затяжное течение ВП 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 выписано с выздоровлением ($p < 0,01$). Определение зависимости затяжного течения и исходов пневмоний (случаев выздоровления и клинического улучшения) от уровня гемоглобина показало, что анемия отрицательно влияет на исходы ВП (случаи выздоровления), а также способствует развитию затяжного течения ВП ($\chi^2 = 10,24$, $p < 0,01$, $\chi^2 = 6,53$, $p < 0,01$, соответственно), и, наоборот, нормальные значения гемоглобина благоприятно влияют на исходы пневмоний (случаи выздоровления) ($\chi^2 = 10,24$, $p < 0,01$).

К концу стационарного лечения у $\frac{2}{3}$ пациентов с ВП и анемией нормализации числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гепцидина, параметров обмена железа (СЖ, КНТ, СФ) и концентрации эритропоэтина не происходило, а у $\frac{1}{3}$ эти показатели достигли уровня нормы. Восстановление содержания гепцидина и уровня гемоглобина в пределах нормальных значений у больных ВП с 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 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 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 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. 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- α $>5,68$ 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 (≤ 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 (≤ 15 нг/мл), гемоглобин (>112 г/л), СОЭ (≤ 41 мм/ч), тромбоциты ($\leq 486 \times 10^9$ /л), качество предсказательной ценности которых относилось к категории «хорошее» – 0,71-0,8. Таким образом 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- α , 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- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом влево, тромбоцитозом, ускорением СОЭ, а также повышением уровня «острофазовых» белков (α -1- и α -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 продукции 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.
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 (≤ 110 г/л) и эритропоэтин ($>32,46$ Ме/л), а благоприятного исхода ВП (выздоровление) – гепцидин (≤ 15 нг/мл), гемоглобин (>112 г/л), СОЭ (≤ 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 $\geq 446 \times 10^9$ /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 (≤ 110 г/л) и эритропоэтин ($>32,46$ Ме/л), а благоприятного исхода ВП (выздоровление) – гепцидин ≤ 15 нг/мл, гемоглобин >112 г/л, СОЭ ≤ 41 мм/ч и тромбоциты ($\leq 486 \times 10^9$ /л). Показатели исследуются в первые сутки после установления диагноза ВП.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Никитин, Ю. Е.** Клиническое значение гепцидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев // **Практическая медицина.** – 2014. – № 3. – С. 175-180.
2. **Никитин, Ю. Е.** Роль гормона гепцидина при анемии у больных внебольничной пневмонией / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 20-24.
3. **Никитин, Е. Н.** Содержание гепцидина у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией / Е. Н. Никитин, Ю. Е. Никитин, А. Е. Шкляев [и др.] // **Пульмонология.** – 2014. – № 2. – С. 5-9.
4. **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.
5. **Никитин, Е. Н.** Опыт лечения железодефицитной анемии препаратом ферро-фольгамма / Е. Н. Никитин, Л. Н. Красноперова, Ю. Е. Никитин // **Клиническая медицина.** – 2009. – № 3. – С. 64-67.
6. Никитин, Ю. Е. Эритропоэтин у больных пневмонией и сопутствующей анемией / Ю. Е. Никитин [и др.] // **Материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ., 80-летию профессора А. М. Корепанова.** – Ижевск: ИГМА, 2009. – С.70-74.
7. Никитин, Е. Н. Эритропоэтин у больных железодефицитной анемией / Е. Н. Никитин, М. М. Алексеева, Ю. Е. Никитин // **Вестник гематологии.** – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 58 – 59.
8. Никитин, Е. Н. Динамика эритропоэтина в процессе лечения больных железодефицитной анемией / Е. Н. Никитин, О. В. Александрова, Ю. Е. Никитин // **Вестник гематологии.** – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 61.
9. Никитин, Ю. Е. Эритропоэтин у больных пневмонией и анемическим синдромом / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин [и др.] // **Вестник современной клинической медицины.** – Казань, 2010. – Т.3, приложение I. – С. 129 – 130.
10. Никитин, Ю. Е. Исследование содержания эритропоэтина в крови у больных пневмонией с сопутствующей анемией / Ю. Е. Никитин [и др.] // **Тез. докл. науч.-практ. конф.** – Киров, 2010. – С. 344 – 345.
11. Никитин, Ю. Е. Клинико-лабораторная характеристика внебольничной пневмонии с анемией / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев // **Матер. межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Л. А. Лещинского.** – Ижевск: ИГМА, 2011. – С.180-182.

12. Никитин, Ю. Е. Комплексная оценка течения внебольничной пневмонии, осложненной анемией / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев // Труды ИГМА: сборник научных статей. – 2011. – Т. 49. – С. 77-79.
13. Никитин, Ю. Е. Состояние тромбоцитопоза у больных пневмонией с анемическим синдромом / Ю. Е. Никитин [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 3-1 (50). – С. 95.
14. Никитин, Ю. Е. Клинические особенности внебольничной анемии, осложненной анемией / Ю. Е. Никитин, А. Е. Шкляев, Е. Н. Никитин // Материалы науч.-практ. конф. «Казанская школа терапевтов, посвящ. 180-летию со дня рождения С. П. Боткина «Таргетная терапия в клинической практике» . – Казань, 2012. – С.34
15. Никитин, Ю. Е. Анемия у больных внебольничной пневмонией / Ю. Е. Никитин, А. Е. Шкляев, Е. Н. Никитин // Труды ИГМА: сборник научных статей. – 2012. – Т 50. – С. 57-60.
16. Никитин, Ю. Е. Роль гепцидина в патогенезе анемии при внебольничной пневмонии / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев// Дневник казанской медицинской школы. – 2014. – № 11 (V). – С. 123-124.
17. Никитин, Ю. Е. Гепцидин в патогенезе анемии у больных внебольничной пневмонией / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев [и др.] // Консилиум. – 2014. – № 1. – С. 55-58.
18. Никитин, Ю. Е. Гепсидин у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией / Ю. Е. Никитин, Е. Н. Никитин, А. Е. Шкляев [и др.] // Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2014. – № 1. – С. 86.

Список принятых сокращений

SaO ₂ – насыщение гемоглобина кислородом	СЖ – железо в сыворотке крови
АГ – артериальная гипертензия	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ВП – внебольничная пневмония	СРБ – С-реактивный белок
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ИЛ - интерлейкин	СФ – ферритин в сыворотке крови
КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом	ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
КТ – компьютерная томография	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	ЭПО – эритропоэтин