

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АМИРОВА ЭЛЬМИРА ФИДРАТОВНА

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

14.01.25 – Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор У.Р. Фархутдинов

Уфа – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Клинические и эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких..	12
1.2. Процессы свободнорадикального окисления при болезнях органов дыхания	19
1.2.1. Активные формы кислорода в патогенезе заболеваний легких.....	19
1.2.2. Антиоксидантная система в патогенезе заболеваний легких.....	25
1.2.3. Метаболизм оксида азота в патогенезе заболеваний легких.....	28
1.3. Роль иммунной системы в формировании воспалительного процесса при заболеваниях легких.....	32
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1. Дизайн исследования.....	38
2.2. Клинические методы исследования.....	40
2.3. Методы исследования активных форм кислорода и общего антиоксидантного статуса крови.....	45
2.4. Определение метаболитов оксида азота в сыворотке крови.....	47
2.5. Иммунологические методы исследования.....	47
2.6. Методы статистического анализа.....	48
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	50
3.1. Сравнительная клиническая характеристика больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией	50
3.2. Сравнительная клиническая характеристика больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ.....	59
3.3. Процессы свободнорадикального окисления в группах обследованных	68

3.3.1. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови у здоровых лиц.....	68
3.3.2. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией.....	69
3.3.3. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ.....	71
3.3.4. Метаболизм оксида азота у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией.....	73
3.3.5. Метаболизм оксида азота у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ.....	74
3.4. Состояние системного иммунитета в группах обследованных больных	76
3.4.1. Показатели системного иммунитета у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией.....	76
3.4.2. Показатели системного иммунитета у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ...	81
3.5. Взаимосвязи клинических и лабораторных показателей у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ.....	85
3.5.1. Исходы заболевания и прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ.....	88
Заключение.....	97
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	112
Список сокращений.....	113
Список литературы.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, приносящих значительный ущерб современному обществу [30,115]. Это обусловлено высокими показателями летальности, сложностями в своевременной диагностике, экономическими затратами, связанными с оказанием медицинской помощи больным [11,168]. Большое влияние на характер течения ВП и ее исходы оказывает наличие сопутствующей патологии [115,188]. Частым коморбидным состоянием у больных ВП является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [157, 158]. Сочетание ВП и ХОБЛ характеризуется склонностью к затяжному течению, развитием различных осложнений и высоким риском летальности [24, 155, 224]. В свою очередь, перенесенная пневмония является предиктором повторных обострений ХОБЛ и его неблагоприятного прогноза [79,213]. Все вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего совершенствования диагностических методов у больных при коморбидном течении ВП с ХОБЛ.

В патогенезе воспалительного процесса у больных с заболеваниями легких принимают участие различные механизмы. Одной из ведущих причин развития функциональных и морфологических изменений при заболеваниях легких, является нарушение продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками [112]. Избыточная генерация АФК, при несостоятельности антиоксидантной системы, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани [60, 146]. В то же время недостаточное образование метаболитов кислорода, обладающих бактерицидным действием, приводит к формированию вялотекущего воспаления [13, 113]. Важная роль в развитии и прогрессировании болезней органов дыхания отводится оксиду азота [101]. Оксид азота (NO) выполняет функцию неспецифической защиты в реакциях фагоцитоза, но при высоких концентрациях его метаболиты способствуют развитию ряда патоло-

гических состояний [45]. Уровень NO меняется в различных биологических субстратах и объективно отражает активность воспаления [36, 75].

Особенности течения ВП у больных ХОБЛ во многом связаны с состоянием клеточного и гуморального звеньев иммунитета, продукцией цитокинов, активностью фагоцитов [88, 122]. Дефекты в состоянии иммунной системы у больных ХОБЛ способствуют персистенции воспалительного процесса в легких, являются частой причиной обострений заболевания, снижают эффективность проводимой терапии [81, 162].

В настоящее время в литературе не представлены данные о комплексном исследовании клинических проявлений во взаимосвязи с показателями СРО и иммунного статуса у больных ВП с ХОБЛ.

Исходя из вышеизложенного, является актуальным изучение клинических особенностей и патогенетических механизмов воспаления у больных ВП с ХОБЛ, установление показателей, позволяющих оценить характер течения заболевания и осуществлять его прогноз.

Цель исследования: Установить особенности и прогностическую значимость клинико-лабораторных показателей при внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинической картины внебольничной пневмонии у больных ХОБЛ в сравнении с больными внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ.
2. Изучить продукцию активных форм кислорода и состояние общего антиоксидантного статуса в крови у больных с сочетанием внебольничной пневмонии и ХОБЛ в сравнении с больными внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ.
3. Изучить содержание метаболитов оксида азота в крови у больных с сочетанием внебольничной пневмонии и ХОБЛ в сравнении с больными внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ.

4. Оценить состояние иммунного статуса у больных с сочетанием внебольничной пневмонии и ХОБЛ в сравнении с больными внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ.
5. Установить взаимосвязи клинических данных с показателями процессов свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных с сочетанием внебольничной пневмонии и ХОБЛ.
6. Установить прогностическую значимость клинических и лабораторных показателей у больных с сочетанием внебольничной пневмонии и ХОБЛ.

Методология и методы исследования. В исследование приняли участие 134 пациента, находившиеся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ№21г. Уфы в период с 2014 - 2016гг. Из них женщин – 16 (11,9%), мужчин – 118 (88,1%). Включенные в исследование больные были разделены на три группы: основную и две группы сравнения. Основную группу составили 54 пациента с сочетанием ВП и ХОБЛ, в 1 группу сравнения вошли 40 больных с ВП, во 2 группу сравнения – 40 больных с обострением ХОБЛ, имевшие 2 и более признаков обострения заболевания по N. R. Anthonisen et al. [137]. Критериями включения больных в исследование были: возраст ≥ 40 лет, наличие подписанного информированного согласия.

Критериями исключения больных из исследования были: исходная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); наличие в анамнезе других заболеваний легких, сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения, острых форм сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний, туберкулеза, гепатита В и С, ВИЧ, заболеваний крови, онкологических заболеваний, отказ больного от участия в исследовании.

В контрольную группу были включены 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст составил $45,3 \pm 10,4$ лет).

Для решения поставленной цели и задач исследования больным в динамике в первые дни поступления в стационар и перед их выпиской проводили общеклинические, инструментальные, рентгенологические, иммунологические методы исследования, регистрировали спонтанную и индуцированную пироге-

налом люминолзависимую хемилюминесценцию цельной крови, оценивали состояние общего антиоксидантного статуса крови, определяли содержание активных метаболитов оксида азота в крови.

С помощью программы республиканской медицинской информационно-аналитической системы (РМИАС) Промед мониторировались данные о повторных госпитализациях больных в стационар по поводу обострений ХОБЛ и случаев летальности от всех причин.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора. Для реализации поставленных задач и цели обследования были использованы современные высокоинформативные методы диагностики. Изложенные в диссертации результаты, научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на анализе проведенных клинических и экспериментальных исследований. Количество обследованных больных, объем исследований и методы статистической обработки позволили достигнуть достоверных результатов.

Достоверность научных результатов и обоснованность выводов подтверждается достаточным объемом клинических исследований, использованием современных методов, адекватных поставленным целям и задачам, актами проверки первичной документации и внедрения результатов работы в учебный процесс, клиническую практику; статистической обработкой полученных данных и публикацией материалов диссертации в статьях, докладах на научных конференциях.

Основные положения диссертационной работы представлены на 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013; Москва, 2014; Москва, 2015; Москва, 2016; Москва, 2017; Москва,

2018); на XI Всероссийской научно-практической конференции и VII Международном конгрессе IMEOF по озонотерапии (Нижний Новгород, 2018).

Представленные в работе данные получены лично автором или при его непосредственном участии во всех этапах исследований: анализ литературы, обработка и интерпретация клинико-лабораторных, инструментальных данных, статистическая обработка полученных результатов, подготовка основных публикаций по диссертационной работе.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и обострением ХОБЛ, выше интенсивность клинических симптомов заболевания, воспалительный процесс носит пролонгированный характер, чаще повторные госпитализации и высокий риск летальности в течение 12 месяцев после стационарного лечения.
2. ВП на фоне ХОБЛ сопровождается нарушением продукции АФК и снижением АОС крови. После стационарного лечения, эти изменения у больных ВП с ХОБЛ носят более выраженный характер, чем у больных с ВП и обострением ХОБЛ.
3. У больных ВП с ХОБЛ повышается содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Интенсивность нитрозивного стресса у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и с обострением ХОБЛ, остается на высоком уровне и после проведенного стационарного лечения.
4. ВП у больных с ХОБЛ характеризуется нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, продукции цитокинов, активности фагоцитоза. Расстройства иммунного ответа у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и с обострением ХОБЛ, носят более стойкий характер.
5. У больных ВП с ХОБЛ имеются корреляционные взаимосвязи клинических показателей с маркерами СРО и иммунным статусом, что отражает особенности течения воспалительного процесса.

6. Клинические и лабораторные показатели больных ВП с ХОБЛ указывают на риск неблагоприятного прогноза в течение 12 месяцев после стационарного лечения.

Научная новизна. Впервые у больных ВП с ХОБЛ в динамике заболевания проведена комплексная оценка клинических симптомов, показателей СРО и иммунного статуса в сравнении с данными больных ВП и обострением ХОБЛ. Показано, что течение заболевания у больных ВП с ХОБЛ характеризуется высокой интенсивностью клинической симптоматики, пролонгированным течением воспалительного процесса, неблагоприятным прогнозом.

У больных ВП с ХОБЛ установлены особенности продукции АФК и состояния общего АОС крови. Показано, что в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ в динамике сохраняются выраженные нарушения генерации АФК и низкие значения АОС крови.

В результате исследования у больных ВП с ХОБЛ выявлены нарушения метаболизма оксида азота в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии нитрозивного стресса. Установлено, что ее интенсивность у больных ВП с ХОБЛ после стационарного лечения сохраняется на более высоком уровне, чем у больных ВП и обострением ХОБЛ.

Обнаружено, что у больных ВП с ХОБЛ состояние клеточного и гуморального иммунитета, продукция провоспалительных цитокинов, активность фагоцитов имеют отличия с данными больных ВП и обострением ХОБЛ. Расстройства иммунной системы у больных ВП с ХОБЛ носят более выраженный характер.

Впервые у больных ВП с ХОБЛ представлена характеристика корреляционных взаимосвязей клинических показателей с маркерами процессов СРО и иммунным статусом. Получены данные, отражающие особенности течения болезни.

У больных ВП с ХОБЛ установлена диагностическая значимость клинических проявлений, показателей СРО и иммунной системы в оценке риска неблагоприятного прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. У больных ВП с ХОБЛ комплексная сравнительная оценка клинической картины заболевания, исследование состояния СРО и иммунного статуса позволяют установить глубину возникающих расстройств гомеостаза и особенности течения воспалительного процесса.

2. Проведенные исследования выявили значимые клинико-лабораторные показатели, которые могут быть использованы для осуществления контроля над динамикой заболевания и эффективностью проводимого лечения.

3. В результате исследования были установлены факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных ХОБЛ перенесших ВП, что может быть использовано в клинической практике для выбора тактики ведения пациентов.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследований, внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГKB №21(450071 ул. Лесной проезд 3, тел. 8(347)232-32-88), в практику научной и учебной деятельности кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и в практическую работу центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ, из них - 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 5 статей в журналах местного издания, 12 тезисов на конгрессах по болезням органов дыхания, 1 статья в межрегиональном сборнике научных трудов.

Объем и структура диссертации таблицы. Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 15 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя ссылки на 129 отечественных и 106 зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинические и эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Внебольничная пневмония (ВП) представляет собой актуальную проблему в современной клинической медицине [30, 63, 144]. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости и летальности, сложностями в своевременной диагностике, большими экономическими затратами связанными с лечением больных [43, 122]. Многочисленные клинические рекомендации, направленные на совершенствование подходов к ведению пациентов с ВП не всегда позволяют улучшить прогноз при данном заболевании [16, 32, 154].

Внебольничная пневмония – это “острое заболевание, возникшее вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или возникшее у больного, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥ 14 сут, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (кашель, лихорадка, выделение мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими изменениями в виде “свежих” очагово-инфильтративных изменений в легких [16].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения ВП является одной из ведущих причин госпитализации, а так же летальности среди лиц, помещенных в стационар [24, 65, 179, 220]. При этом заболеваемость населения ВП подвержена сезонным колебаниям и имеет тенденцию к росту в период эпидемии гриппа и острых респираторных инфекций [11, 162, 165].

Важное значение в развитии и характере течения ВП придается наличию факторов риска [16, 24, 144, 204]. К этим факторам относятся: возраст [24, 86,

122], пол [198], курение, прием лекарственных препаратов, наличие коморбидной патологии [24, 80, 156, 185, 202].

К числу наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных ВП нуждающихся в госпитализации является – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [24, 134, 156, 199, 225].

ХОБЛ – распространенное заболевание, характеризующееся персистирующими симптомами и ограничением воздушного потока, связанными с аномалиями дыхательных путей и или альвеол, причиной которых обычно является значительное воздействие раздражающих частиц или газов [7, 18, 110].

В настоящее время, ХОБЛ является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения [8, 92, 159, 199, 235].

Литературные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ВП у больных с обострением ХОБЛ встречается чаще, чем у пациентов в общей популяции [24, 92, 159, 167, 178]. Так, например, в течение 3-летнего периода наблюдения за больными с ХОБЛ было выявлено 88 эпизодов ВП у 75 человек, из них у 64 пациентов имел место 1 эпизод ВП, у 9 пациентов – 2 и у 2 пациентов – 3 случая пневмонии [24, 80]. Аналогичные результаты были получены за 4-летний период наблюдения за 2630 больными ХОБЛ. У них ВП была выявлена в 15,3% случаев [225]. Высокая частота сочетания ВП с ХОБЛ подтверждается и при патологоанатомических исследованиях. ВП была обнаружена в 46,5-70,9% случаев у умерших больных с ХОБЛ [68, 86].

Риск развития ВП у больных ХОБЛ увеличивается у лиц пожилого возраста [24, 86, 201], при низком индексе массы тела [156], курении [212, 213].

В исследовании, охватившем 40 414 больных ХОБЛ, было выявлено, что ВП у них встречалась с частотой 22,4 случаев на 1000 человек-лет, которая существенно возрастала у лиц старше 65 лет [24, 225].

Так, Jordi Rello et al. [167] провели мультицентровое проспективное исследование больных в возрасте старше 65 лет, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с диагнозом ВП. У этих больных одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний оказался ХОБЛ.

К предикторам развития ВП у больных с ХОБЛ относятся тяжесть течения заболевания, предшествующие госпитализации по поводу обострений ХОБЛ, хроническая дыхательная недостаточность, требующая проведения длительной кислородотерапии (ДКТ) на дому [24, 79, 169, 225]. Установлена тесная взаимосвязь между развитием ВП у больных ХОБЛ и низкими значениями $ОФВ_1$, частотой предшествующих госпитализаций [24, 31, 179]. ВП осложняет течение ХОБЛ при наличии в анамнезе больных рака легкого [156], бронхоэктазов [156, 170], дисфагии [157], деменции [24].

В настоящее время активно обсуждается роль ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в развитии ВП у больных ХОБЛ. Данные различных авторов свидетельствуют о том, что использование ИГКС повышает вероятность развития ВП у больных ХОБЛ [24, 34, 180, 181, 182, 188, 224], а исходы заболевания зависят от дозы применяемого препарата [181, 182, 211]. По другим данным, использование ИГКС отдельно или в комбинации с β_2 -агонистом пролонгированного действия увеличивает риск развития ВП у пациентов с ХОБЛ, но не влияет на общую смертность [147, 156, 179]. Имеются и результаты рандомизированных исследований, которые не показали, что применение высоких доз ИГКС отражается на риске развития ВП у больных ХОБЛ и на ее исходе [151, 177].

Важная роль в развитии ВП принадлежит этиологическому возбудителю [42, 163, 214, 233]. При этом этиология ВП у больных ХОБЛ имеет свои особенности [80]. По сравнению с больными с обострением ХОБЛ, у них заболевание чаще ассоциируется с *Str.pneumoniae*, атипичными возбудителями, реже – с грамотрицательными энтеробактериями [79, 124, 188]. По данным С.Н. Авдеева и соавт. [2] у больных ВП с ХОБЛ в 21,7% случаев возбудителем являлся *Str.pneumoniae*. В исследованиях Н.М.Бисеновой [12] выявляемость *Str.pneumoniae* у больных ВП с ХОБЛ была значительно чаще. В мокроте этих больных данный возбудитель высеивался в 42,8% случаев.

Значимость *Str. pneumoniae*, как этиологического фактора, подтверждается тем, что предшествующая пневмококковая вакцинация является защитным фактором от ВП у больных ХОБЛ [152, 188, 224].

Существенная роль в этиологии ВП у больных ХОБЛ отводится *H.influenzae*. Данный возбудитель у больных ВП с ХОБЛ, согласно литературным данным, выявляется чаще, чем у больных ВП [94, 140, 161, 184, 227].

В других работах, проведенных А.А. Астафьевым [5], показана этиологическая роль грамположительной микрофлоры (*Streptococcus spp.* и *Enterococcus spp.*), а также вирусно-бактериальных ассоциаций при ВП у больных ХОБЛ.

У больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, высокая вероятность выделения и *Pseudomonas aeruginosae* [79, 188]. При этом ассоциации возбудителей *Pseudomonas aeruginosae* и *Staphylococcus aureus* встречаются при наиболее агрессивном течении ВП с ХОБЛ [49, 188]. В развитии ВП у больных ХОБЛ участвует широкий спектр возбудителей: *Str.pneumoniae*, *K.pneumoniae*, *S.aureus* и *P.aeruginosae* [79, 179].

В 38% случаев в мокроте больных ВП с ХОБЛ высевался *Candida albicans*, что является следствием бесконтрольного приема антибиотиков по поводу обострений ХОБЛ [49].

Диагноз ВП у этих больных определяется как появление «новых» инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки, наличием симптомов инфекционного заболевания нижних дыхательных путей, выделения мокроты [2, 24, 31, 211].

Признаки пневмонии могут маскироваться основными клинико-лабораторными критериями обострения ХОБЛ [124]: лихорадкой, кашлем, одышкой, лейкоцитозом в крови, продукцией гнойной мокроты, болями в грудной клетке [2, 126, 188].

Нередко течение ВП при ее сочетании с ХОБЛ характеризуется стертой клинической картины, редкой регистрацией лейкоцитоза в общем анализе крови, затяжным течением, длительным сохранением рентгенологических изменений [154, 188, 211].

В типичных случаях у больных ВП с ХОБЛ отмечаются более выраженные клинические симптомы и лабораторные данные, полисегментарное поражение легочной ткани, развитие дыхательной недостаточности, более длительное пребывание в стационаре, чем у больных с ХОБЛ [2, 31, 98, 157, 188].

Так, например, Г.Е. Баймаканова и соавт. [80] установили, что тяжесть состояния у больных ВП с ХОБЛ по критериям N.R. Anthonisen et al. [138] была выше, по сравнению с больными ХОБЛ. У этих больных более значимо повышалась температура тела, чаще возникали озноб и кровохарканье, было выше содержание СРП в крови [80]. У больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, выше показатели индекса тяжести пневмонии PSI (Pneumoniae Severe Index) и CURB-65 [161].

Внебольничная пневмония у больных ХОБЛ зачастую характеризуется неблагоприятным прогнозом [18, 24, 31, 147, 150]. При сравнительном анализе в группе больных ВП с ХОБЛ тяжесть течения пневмонии, сроки госпитализации и летальность была достоверно выше по сравнению с больными ВП без клинически значимых коморбидных состояний [178, 194, 202]. В свою очередь, согласно литературным данным, перенесенная пневмония повышает риск смерти от ХОБЛ в 4 раза [147, 178, 188]. Поэтому в настоящее время уделяется большое внимание установлению факторов риска, влияющих на прогноз заболевания.

Наличие ХОБЛ у больных с ВП является независимым предиктором летальности [150, 178, 206]. M.I. Restrepo et al. [229] показали, что у пациентов ХОБЛ при присоединении ВП отмечается более высокая 30- и 90-дневная летальность, чем у больных ВП без ХОБЛ (ОШ 1,32 и 1,34 соответственно). В связи с этим было предложено включить ХОБЛ в список факторов, влияющих на летальность больных ВП [211, 212].

Данные о неблагоприятном прогнозе у пациентов ВП при ее сочетании с ХОБЛ были представлены и в других исследованиях [24, 178, 188, 224].

Неблагоприятными прогностическими факторами у больных ХОБЛ при присоединении ВП являются пожилой возраст, мультилобарное поражение лег-

ких, низкие значения $ОФВ_1$ [24, 188], декомпенсация сопутствующей патологии, развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН) [2, 38, 153, 154, 156, 179, 225].

Так, по данным С.Н. Авдеева и соавт. [2] в 15% случаев ВП являлась причиной развития ОДН у больных с ХОБЛ. Другие авторы приводят еще более высокие показатели распространенности ОДН у больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ – она достигала 23-36% случаев [24, 188]. При этом у больных ВП с ХОБЛ прогрессирование гиперкапнии и гипоксемии ассоциировались с неблагоприятными результатами лечения и с летальным исходом [6, 24, 31, 154, 214].

В настоящее время для оценки состояния больных и характера течения ВП и ХОБЛ широко используются клинические маркеры воспаления.

Высокочувствительным маркером неспецифического воспаления является сывороточный С-реактивный протеин (СРП), уровень которого повышается через 12-48 часов от начала воспаления [14, 122]. Концентрация СРП тесно связана с уровнем провоспалительных цитокинов. Показано, что выработка СРП регулируется ИЛ-6, ИЛ-1 и $TNF-\alpha$ [14, 33]. СРП взаимодействует с ядерными антигенами апоптических и некротизированных клеток, активирует функцию нейтрофилов и синтез иммуноглобулинов, взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулирует функции этих клеток в условиях воспаления [21, 14]. В литературных источниках показана большая диагностическая значимость содержания С-реактивного протеина и, в меньшей степени – $TNF-\alpha$ и IL-6 у пациентов с ВП и ХОБЛ [2, 21, 32, 222].

Содержание СРП крови является диагностическим и прогностическим маркером при оценке состояния больных с ВП [231]. Было установлено, что содержание СРП коррелирует с показателями клинических шкал: PSI, NHAP (Nursing Home Associated Pneumoniae), шкалы Missouri; и значимо ассоциируется с повышенной смертностью больных [139]. По данным исследования Y.A.Que et al. [189] у больных с ВП содержание СРП в крови повышается с развитием септического шока, а низкий его уровень был значимо связан с увеличением смертности. Повышенный уровень СРП у пожилых лиц с ВП ассоции-

ровался с 30-дневной смертностью, а его снижение было признаком эффективности проводимой антибактериальной терапии [214, 218].

Исследования больных с ХОБЛ показало увеличение у них содержания сывороточного СРП [21], провоспалительных цитокинов [203], суммарного NO [226], фибриногена [203]. При этом уровень СРП в крови больных имел прямую взаимосвязь с тяжестью ХОБЛ и толерантностью к физической нагрузке [220]. Примечательно, что при крайне тяжелой и тяжелой степени ХОБЛ уровень СРП не влиял на летальность больных, напротив, при умеренной и легкой степени ХОБЛ содержание СРП указывало на риск неблагоприятного прогноза [125].

Высокие концентрации СРП и других биомаркеров воспаления наблюдаются при развитии ВП у больных ХОБЛ [6, 26, 221].

По данным П.А. Зубаировой [34] СРП является чувствительным и специфичным маркером для диагностики бактериальной инфекции и пневмонии у больных ХОБЛ. Автором установлено, что у больных ХОБЛ с нозокомиальной пневмонией снижение содержания сывороточного СРП в течение 48 часов определяет летальность в 15% случаев, а тогда как высокий уровень СРП в течение 48 часов ассоциировался с летальностью в 61% случаев.

Установлено, что у больных ВП с ХОБЛ независимыми предикторами 30-дневной летальности являются высокий уровень СРП в крови, частота обострений ХОБЛ и индекс коморбидности Charlson [2, 80, 189].

Кроме того, независимыми факторами риска летальности у пациентов ВП с ХОБЛ являются госпитализация в ОРИТ, высокий уровень D-димеров в крови, сопутствующая ишемическая болезнь сердца, значения прогностической шкалы CURB-65 ≥ 3 баллов [224].

Исследование, проведенное П.А. Зубаировой, с использованием ROC-анализа показали диагностическую ценность значений шкалы APACHE II, содержания СРП и IL-6 в крови в прогнозировании летальности у больных с сочетанием ХОБЛ и нозокомиальной пневмонии [34].

Определенные сложности возникают при лечении ВП у больных ХОБЛ в связи с тяжестью состояния, частым развитием антибиотикорезистентности [24, 94, 188]. Это лечение требует больших затрат по сравнению с пневмонией у пациентов без коморбидного состояния [178, 188]. Ее эффективность у больных ВП с ХОБЛ зависит от выбора антибактериальной терапии с учетом наиболее вероятных возбудителей [3, 4, 49, 193, 223], а так же коррекции сопутствующих заболеваний [2, 168, 212].

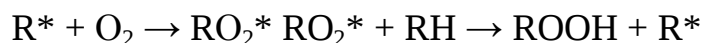
Таким образом, у больных ВП с ХОБЛ является актуальным изучение патогенетических механизмов воспалительного процесса, установление факторов, влияющих на характер течения заболевания и его прогноз.

1.2. Процессы свободнорадикального окисления при болезнях органов дыхания

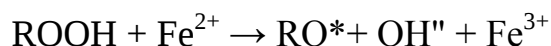
1.2.1. Активные формы кислорода в патогенезе заболеваний легких

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) занимают одно из ведущих мест в метаболизме клеток [95, 187]. Они необходимы для нормальной жизнедеятельности организма, а их нарушения являются патогенетическим механизмом в развитии заболеваний органов дыхания [13, 15, 41, 101, 197].

СРО представляет собой самоускоряющийся процесс, в котором выделяют три фазы: зарождение цепей, развитие цепных реакций и обрыв цепей окисления. На стадии зарождения цепей происходит образование свободного радикала (R^*). На следующей стадии происходит быстрое взаимодействие R^* с O_2 , выступающим в качестве акцептора электронов в силу незаполненности молекулярных орбиталей, вследствие чего образуется пероксирадикал RO_2^* , среднее время жизни которого в биологических средах составляет около 7 секунд. В свою очередь RO_2^* атакует ненасыщенные липиды, возникновение в результате этой реакции наряду с органической перекисью нового радикала R^* способствует продолжению окислительной цепи [15, 197].



Накапливающиеся в результате окисления органические перекиси ROOH могут включаться в процесс образования радикалов, так как в присутствии металлов переменной валентности (преимущественно Fe²⁺) наблюдается образование реакционного алкоксильного радикала:



Часть радикалов рекомбинирует с образованием неактивных продуктов:



В биологических средах образование свободных радикалов чаще всего происходит в реакциях одноэлектронного восстановления кислорода и одноэлектронного окисления органических молекул, в первую очередь – ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов. Первый из этих процессов протекает в митохондриях и микросомах клеток растительного и животного происхождения, фагоцитах [48, 120]. Он заключается в присоединении к кислороду последовательно от одного до четырех электронов в окислительных реакциях, катализируемых ферментами класса оксигеназ. В результате образуются супероксидный анион-радикал, анион-радикал гидроксила, синглетная форма кислорода, перекись водорода и гипохлорит. Эти соединения получили название активные формы кислорода (АФК) [152].

Изучение продукции АФК в живых организмах является сложной задачей в связи с нестабильностью АФК, их время жизни составляет доли секунды [101, 210].

Одним из перспективных методов исследования состояния процессов СРО – является регистрация хемилюминесценции (ХЛ) в биологических средах [63]. Использование метода регистрации ХЛ крови у больных ВП с ХОБЛ позволяет изучить механизмы развития и особенности течения воспалительного процесса в легких, обосновать патогенетическую терапию и контролировать ее эффективность [63, 113, 114]. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность, выявление наиболее реакционно-способных радикалов,

отсутствие необходимости в специальной подготовке исследуемого биологического материала [63, 112].

Во временной характеристике свечения выделяют латентный период, крутизну нарастания и время достижения максимума свечения, величину максимальной светимости и светосумму хемилюминесценции. Характеристикой фагоцитарной активности клеток является величина пика ХЛ. Опсонизирующая способность крови определяется временем достижения максимума ХЛ и ее амплитудой, светосумма свечения за время измерения является интегральным показателем интенсивности генерации АФК, а крутизна нарастания свечения отражает скорость активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов [63, 114].

При добавлении в биологические среды полисахаридных частиц, бактерий, иммуноглобулинов, латексов происходит усиление интенсивности ХЛ фагоцитирующих клеток [63, 123]. Интенсивность спонтанной ХЛ отражает интенсивность продукции АФК, а индуцированной – резервные возможности фагоцитирующих клеток. Интенсивность ХЛ соизмеримо с потреблением клетками кислорода и степенью завершенности фагоцитоза [63, 112]. Изменения интенсивности свечения ХЛ позволяет получить информацию о состоянии неспецифических и специфических механизмах защиты, изучить особенности метаболизма клеток при патологических состояниях [112, 113].

В настоящее время имеется большое количество клинических и экспериментальных исследований по изучению процессов СРО при заболеваниях органов дыхания.

Установлено, что нарушения процессов СРО под влиянием факторов внешней и внутренней среды, при несостоятельности защитных антиоксидантных механизмов, способствуют развитию и прогрессированию заболеваний органов дыхания [19, 39, 232]. Активация СРО в легочной ткани происходит при действии табачного дыма, многих химических примесей и поллютантов, загрязняющих атмосферу [19, 100], медиаторов воспаления: катехоламинов, брадикинина, серотонина и других биологически активных веществ [63]. При вос-

палительной реакции происходит высвобождение каталитически активного двухвалентного железа, инициирующего СРО [48, 114, 120]. Инициатором перекисного окисления липидов (ПОЛ) является гипоксия, которая приводит к накоплению в тканях доноров электронов, снижению активности ферментативных антиоксидантов (АО), накоплению прооксидантов [39, 103, 200].

Наконец, в процессе фагоцитоза наблюдается «респираторный взрыв», сопровождающийся повышенной продукцией АФК фагоцитирующими клетками [9, 39, 40, 52]. Суть «респираторного взрыва» заключается в активации ферментного комплекса плазматической мембраны – НАДФ*Н-оксидазы фагоцитов, что сопровождается быстрым и многократным повышением содержания O_2 и H_2O_2 в клетках с одновременным увеличением потребления ими кислорода и высвобождением АФК в биологические среды [51, 89, 200].

Способностью стимулировать продукцию АФК фагоцитами обладают различные микроорганизмы, в том числе – *Str.pneumoniae* и *H.influenzae* [142].

При интенсивном и неконтролируемом выделении АФК способны участвовать в патогенезе заболеваний легких, повреждая клеточные мембраны и усиливая их проницаемость, потенцируя воспаление бронхов, инициируя развитие гиперкоагуляции [47, 62, 69]. Прямой токсичностью АФК обусловлены деструкция легочной ткани, повреждение фибробластов, снижение активности сурфактанта [63, 101, 204].

Высокая реакционная способность АФК делает их чрезвычайно токсичными для биологических систем, что в условиях снижения антиоксидательной активности может привести к значительным структурно-функциональным повреждениям [39] и явиться пусковым механизмом развития и неблагоприятного течения ХОБЛ [66, 69].

АФК могут участвовать в патогенезе ХОБЛ, как непосредственно повреждая различные клеточные структуры легочной ткани, так и через стимуляцию продукции $TNF-\alpha$, высвобождение провоспалительных цитокинов и интерлейкинов, угнетение клеточного звена иммунной системы [39, 66]. АФК могут нарушать сократительную способность диафрагмы и адгезивные

свойства субэндотелиального матрикса, участвовать в избыточном фиброобразовании легочной ткани, формировании гранулем, дисплазии легких, стимулировать образование тромбосана, повышать проницаемость эпителия, ухудшать функцию ресничек [63, 103, 205, 208]. Кроме того, АФК способствуют расщеплению коллагена, что вызывает ремоделирование легочных сосудов с развитием легочной гипертензии [57, 173, 206, 208].

Процессам СРО принадлежит ведущая роль в развитии острого воспаления в легких. По данным различных авторов при ВП продукция АФК нейтрофилами повышается [67, 69, 148, 174]. АФК оказывают непосредственное влияние на реактивность иммунной системы [39, 63, 84, 114, 146], стимулируют продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [146]. Так, были установлены взаимосвязи между интенсивностью ХЛ крови больных ВП с нарушениями в Т-клеточном и гуморальном звене иммунитета, содержанием в крови TNF- α [63].

В то же время АФК выполняют важные физиологические функции в регуляции гомеостаза. Их образование является защитным механизмом неспецифического иммунитета на уровне фагоцитоза [9, 39], что определяет характер и длительность воспалительного процесса [88, 119]. АФК разрушают бактерии, злокачественные клетки, стимулируют апоптоз клеток [52]. Они активируют ряд мембранных белков и иммуноглобулинов, а также ферментов, регулирующих синтез макроэргических соединений в клетке [63, 104]. Метаболиты кислорода участвуют в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, играют важную роль в реализации микробицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного действия фагоцитов [63, 114].

Ослабление «респираторного взрыва» сопровождается снижением активности фагоцитоза и внутриклеточной гибели патогенов [113, 118]. Пониженное образование АФК фагоцитирующими клетками приводит к снижению резистентности организма к бактериальным, грибковым инфекциям и развитию сепсиса [44, 51, 123]. Недостаточная продукция АФК способствует развитию рецидивирующих бактериальных и грибковых поражений органов дыхания,

абсцессов легких [63, 208], длительной персистенции воспалительного процесса и хроническому течению воспаления [113, 114, 119, 207]. Установлено, что некоторые микроорганизмы вырабатывают ферментативные антиоксиданты (АО), ингибирующие внутриклеточную защиту [52, 143, 204, 207]. К дефициту фагоцитоза и снижению генерации АФК приводит нарушение ферментативной активности миелопероксидазы (МПО) [10, 93, 114]. Активность МПО снижается в период поглощения патогенов гранулоцитами [52, 114], при воздействии оксида азота и реактивных кислород- и хлорсодержащих метаболитов [93, 105, 114, 196]. Ослабление «дыхательного взрыва» в нейтрофилах происходит с возрастом, что приводит к нарушениям фагоцитоза, снижению апоптоза клеток, длительной персистенции бактерий [39, 51, 122].

Таким образом, как повышенная, так и пониженная продукция АФК могут иметь патогенетическое значение в формировании воспалительного процесса при заболеваниях легких [10, 20, 57, 63].

Подтверждением тому являются результаты исследований А.А.Савченко [118], в которых были установлены особенности продукции АФК нейтрофилами крови больных пневмонией в зависимости от степени тяжести заболевания. Уровень генерации АФК у больных с тяжелой степенью пневмонии оказался ниже, чем у больных со средней степенью тяжести заболевания. Это позволило автору сделать вывод о том, что низкий уровень интенсивности ХЛ крови являются дополнительным маркером тяжелого течения ВП. В других работах по изучению процессов СРО у больных с ВП и ХОБЛ было показано, что интенсивность генерации АФК в цельной крови находится в прямой взаимосвязи с клиническими и лабораторными показателями воспалительного процесса. Высокая активность воспаления у больных сопровождалась усилением люминол-зависимой ХЛ крови и напротив, снижение показателей ХЛ было характерным для длительного, вялотекущего процесса [63, 66, 113, 114].

Таким образом, нарушение образования АФК и воспаление – взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии, прогрессировании и неблагоприятном течении заболеваний легких.

1.2.2. Антиоксидантная система в патогенезе заболеваний легких

Неконтролируемое усиление процессов свободнорадикального окисления возникает при нарушении соотношения прооксидантных и антиоксидантных систем организма [36, 71, 101, 117, 232]. Поэтому устранение нарушений равновесия в состоянии процессов СРО является важной составляющей при респираторных заболеваниях [1, 63, 66, 113, 114, 119].

К срыву защитной антиоксидантной системы (АОС) могут привести пониженное поступление в организм экзогенных антиоксидантов и микроэлементов, возрастное снижение АОС, курение, повышенное поступление в организм прооксидантов, физические факторы, вирусные и бактериальные инфекции, врожденные энзимопатии [1, 10, 38, 85, 101]. В свою очередь, дефицитные по содержанию антиоксидантов состояния приводят к нарушению барьерной функции легких, повышают риск развития инфекционных поражений легких и новообразований, сопровождаются деструкцией соединительнотканного остова легких и избыточным фиброобразованием [29, 164].

Легкие обладают большим запасом АО ферментов для противодействия свободным радикалам [19, 187]. Установлено, что АО ферменты образуются в дыхательных путях человека. Они обеспечивают защиту эпителия трахеи, бронхов, легких от оксидативного повреждения [103]. К основным ферментам относятся: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион-пероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глутамилцистеин-синтетазы, глутаредоксины, перокси-редоксины [71, 83, 103].

СОД является одним из основных ферментов антиоксидантной защиты, переводящим супероксидные радикалы O_2^- в перекись водорода, которая уже менее активна и разлагается при участии других ферментов [71, 130, 163].

Каталазы – гемсодержащие ферменты, участвуют в реакции разложения H_2O_2 на воду и молекулярный кислород [71].

Одним из основных природных неферментативных антиоксидантов является витамин Е (α -токоферол). Он участвует в формировании адаптационной

системы организма, влияет на клеточную пролиферацию, систему гемостаза и микроциркуляцию, иммунную систему, метаболизм гормонов и белков, нуклеиновых кислот, обладает антиаллергическим и антиканцеронным действием, способствует защите легочного сурфактанта от окислительного повреждения [22]. Данные свойства α -токоферола явились основанием для его назначения больным с респираторными заболеваниями [22, 60].

Антиоксидантом немедленного действия – «ловушкой радикалов» является витамин С (аскорбиновая кислота) [35, 233]. Аскорбиновая кислота участвует в синтезе коллагена, гиалуроновой кислоты, стероидных гормонов, норадреналина, активации металлоферментов, образовании активных метаболитов витамина D [35, 36, 201].

У больных ВП установлена зависимость изменений процессов СРО и активности АОС от стадии и степени тяжести болезни, наличия сопутствующих заболеваний, а также от полноты выздоровления [36, 103, 209]. У больных ВП средней степени тяжести повышение активности СРО носит контролируемый характер вследствие компенсаторного повышения уровня ферментативной и неферментативной АО защиты. При тяжелом или осложненном течении ВП уровень АО защиты у больных снижался [118]. У пациентов с ВП тяжелой степени выявлено значительное снижение содержания в крови СОД и, напротив, повышение продукции АФК, уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6.

У больных ХОБЛ исходно уровень АОС снижен. Сохраняющийся после проведения терапии у больных высокий уровень гидроперекисей в полиморфоядерных лейкоцитах крови свидетельствовал о не завершенности воспалительного процесса [39]. У этих больных выявлены обратные взаимосвязи между показателями оксидативного стресса и АОС крови, а так же их зависимость от степени выраженности обструктивных нарушений [83]. Следует особо отметить, что АОС крови у этих больных снижался параллельно тяжести процесса [39].

Кроме того, у больных ХОБЛ была выявлена зависимость между соотношением продукции АФК и активностью АОС от давности заболевания и возраста [101, 103], курения [83, 84], наличия сопутствующей патологии, выра-

женности гемодинамических расстройств [36]. Выраженный дисбаланс между генерацией АФК и активностью АОС наблюдается у больных с частыми обострениями ХОБЛ, при развитии тяжелой дыхательной недостаточности и деструктивных изменениях в легких [83, 84, 101, 103, 107]. Согласно результатам исследования Y.Zeng et al. [232], окислительный стресс подавляет экспрессию глюкокортикоидных рецепторов, которые необходимы для связывания кортикостероидов и их перемещения в гены-мишени. Следовательно, в прооксидантной среде кортикостероиды мало эффективны, что может объяснить низкую лечебную эффективность ИГКС при ХОБЛ.

Поскольку окислительный/антиокислительный дисбаланс участвует в патогенезе заболеваний легких, то введение антиоксидантов для коррекции этих нарушений может повысить терапевтический эффект [101, 103, 129]. Введение антиоксидантов приводит к детоксикации свободных радикалов и способствует ослаблению воспалительных реакций в легких [106, 129, 232]. К примеру, у пациентов ВП тяжелой степени использование витамина С снижало продукцию АФК, содержание TNF- α и IL-6, оказывало заметный клинический эффект [233]. Ряд авторов отмечают, что использование у больных с заболеваниями легких с высокими показателями ХЛ крови в комплексе лечения препаратов с антиоксидантной активностью способствует снижению интенсивности генерации АФК в крови, повышению активности антирадикальных ферментов, улучшению клинического течения заболевания [40, 106, 113].

Следовательно, состояние антиоксидантной системы имеет патогенетическое значение при заболеваниях легких и во многом определяет их прогноз.

1.2.3. Метаболизм оксида азота в патогенезе заболеваний легких

В реакциях СРО кроме АФК активное участие принимает оксид азота (NO) [111]. Молекулы NO, как и большинство АФК, имеют неспаренный электрон на внешней орбите и являются свободными радикалами. Оксид азота и его активные метаболиты совместно с АФК играют ведущую роль в патологических процессах [17, 28, 37].

Оксид азота донедавнего времени рассматривали как токсичный газ в атмосфере [102]. Проведенные исследования в области патофизиологии, нейрологии, биохимии, фармакологии, иммунологии показали, что NO радикал, синтезируемый в организме, обладает широким спектром биорегуляторного действия [69, 75, 82, 128, 160].

NO синтезируется практически во всех клетках организма, в том числе и клетками дыхательных путей [45, 76]. Оксид азота вырабатывается ферментативным путем из L-аргинина. Образование монооксида азота NO происходит в результате окисления атомом кислорода L-аргинина в присутствии специфического фермента NO-синтазы.

$2\text{L-аргинин} + 3\text{НАДФН} + 4\text{O}_2 + 3\text{H}^+ \rightarrow 2\text{L-цитруллин} + 2\text{NO} + 3\text{НАДФ}^+ + 4\text{H}_2\text{O}$
[76, 102, 116].

Фермент NO-синтаза представляет собой цитохром P-450 подобный гемопротейн. В настоящее время в зависимости от локализации и эффекта выделяют 3 изоформа фермента NO-синтаз (NOS): эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS) [78, 163].

Нейрональная конститутивная NO-синтаза (сNOS) присутствует в нейронах мозга. Регуляция этого фермента осуществляется при участии ионов Ca^{2+} . Под влиянием сNOS образуются малые количества NO [45, 55]. Активация сNOS наблюдается при гипоксических состояниях организма, при вазоконстрикции сосудов [45, 90].

Эндотелиальная (eNOS) – синтаза присутствует в эндотелиальных клетках и ее активность зависит от ионов Ca^{2+} [45]. Установлено, что высокие концентрации NO возникают при активации индуцибельной формы NO-синтазы (iNOS) [105, 127]. Данный изотип синтаз iNOS содержатся в макрофагах, ней-

трофилах, кератиноцитах, фибробластах, хондроцитах, остеокластах его уровень повышается после индукции этих клеток бактериальными эндотоксинами и медиаторами воспаления.

В свою очередь, именно iNOS является источником гиперпродукции молекул NO, обладающих деструктивным потенциалом и ответственных за прогрессирование воспалительного ответа при многих заболеваниях [17, 45].

Разнообразие эффектов оксида азота обусловлено взаимодействием его активных метаболитов с различными молекулярными мишенями и носит дозозависимый характер [25, 45, 128, 141].

В настоящее время установлено участие NO в регуляции базального тонуса и проницаемости сосудов, реактивности бронхов, антимикробной защите, секреции бронхиальной слизи [74, 101]. Оксид азота вызывает релаксацию кровеносных сосудов [141] и гладкомышечной ткани [25, 206], обладает нейромодулирующей и противоопухолевой активностью, регулирует синтез и секрецию гормонов, активность тромбоцитов, взаимодействие лейкоцитов со стенками сосудов, антимикробное действие [69, 116, 128, 163].

Активные метаболиты NO увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, ускоряют движение ресничек реснитчатого эпителия, способствуют механической элиминации инфекционных агентов. Малые физиологические концентрации NO оказывают цито- и нейропротективное, антиапоптотическое действие. При цилиарной дискинезии, муковисцидозе, дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина, легочной артериальной гипертензии наблюдается снижение содержания NO в выдыхаемом воздухе [101, 111].

Синтез NO снижается в крови у лиц пожилого возраста, что позволило считать дефицит NO одним из физиологических механизмов старения. Причиной этих нарушений могут быть возрастные изменения в эндотелиоцитах, снижение экспрессии генов, накопление кальция, оксидативный стресс, перестройкой липидного слоя мембран [90, 186].

При низких концентрациях NO повышает активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов [90, 102]. Антиоксидантный

эффект NO позволил предположить, что его взаимодействие с супероксид-анионом может быть одним из биологических путей детоксикации АФК [17, 163].

Высокие концентрации NO, оказывают бактерицидное, антибактериальное, противовирусное, противогрибковое действие, но могут и активировать инфекционно-воспалительный процесс [69, 75, 128]. В основе антимикробного действия NO лежит способность реактивных промежуточных продуктов оксида азота вызывать нитрозилирование и дезаминирование белков, окислительное повреждение и нарушение системы репарации ДНК [25, 69]. Показано, что NO, вступая в реакцию с железо- и тиолсодержащими фрагментами ферментов митохондриального дыхания, проявляет прямое бактерицидное действие, ингибирует вирусные протеиназы и факторы транскрипции и репликации, усиливает противовирусное действие γ -интерферона [97, 229]. Опосредованное влияние на инфекционные агенты связано с ингибированием фермента АОС – каталазы, которое приводит к накоплению перекиси водорода и гидроксильного радикала, образованию пероксинитрита [90, 171]. Данное образование является более токсичным, чем оксид азота, для большинства бактериальных, вирусных и грибковых инфекционных агентов [111, 128]. Показано, что NO и пероксинитрит оказывают выраженное бактерицидное действие на *St.aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* [75, 133, 190].

Но высокие концентрации NO оказывают повреждающее действие на белки липидов клеточных мембран, увеличивают агрегацию тромбоцитов [90, 130, 186], а также подавляют действие каталазы, что приводит к снижению защитной АОС организма [130, 163].

Установлено, что окислительный стресс, развивающийся при остром воспалении, сопровождается увеличением продукции NO. В условиях гиперпродукции метаболиты NO могут как ингибировать, так и вызывать апоптоз клеток продуцентов NO [105, 111]. Кроме того NO ингибирует пролиферацию лимфоцитов, индуцированную Т- и В-клетками, благодаря чему высокий уровень их генерации макрофагами при некоторых инфекциях может явиться причиной

иммуносупрессии [116, 117]. Следует особо отметить, что содержание NO в сыворотке крови повышается у здоровых курящих лиц. Этот результат свидетельствует о том, что курение приводит к системному окислительному стрессу [19, 172].

Таким образом, механизмы действия NO можно разделить на 3 типа: регуляторное влияние, защитное действие и повреждающее действие.

В доступной литературе практически не представлены данные об изменении уровня нитритов и нитратов и суммарного оксида азота у больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ.

Результаты исследований по содержанию оксида азота у больных ХОБЛ носят весьма противоречивый характер. Согласно одним данным уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови больных ХОБЛ повышается [111, 158].

Тем не менее, наблюдаемое в ряде случаев одновременное нарастающее увеличение содержания стабильных метаболитов NO на системном и топическом уровне у пациентов с обострением ХОБЛ различной степени тяжести, может свидетельствовать о патогенетической роли нитрозивного стресса в прогрессировании хронического воспаления [111, 127, 163]. Не исключено, что снижение уровня NO у больных ХОБЛ, представленное в исследованиях, является следствием повышенной генерации свободных радикалов, способных повреждать клетки, синтезирующих оксид азота [97].

Противоречивый характер носят и данные о зависимости показателей метаболизма оксида азота от состояния функции легких больных.

В проведенных исследованиях у больных БА и ХОБЛ выявлено снижение количества нитритов крови при тяжелом нарушении бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$), по сравнению с пациентами с показателями функции легких $50\% < \text{ОФВ}_1 < 70\%$ [37, 82, 111]. Выявленную связь авторы объяснили тем, что с развитием выраженной гипоксемии у пациентов с тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости происходят нарушения функциональной активности сосудистого эндотелия, с истощением способности к синтезу оксида

азота. Напротив, в работе С. К. Соодаевой и др. [37] у пациентов с ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и хронической ишемией головного мозга выявили не только повышение уровня стабильных метаболитов NO, но обнаружили отрицательную взаимосвязь между содержанием NO_2^- в крови и значениями ОФВ_1 у пациентов с ХОБЛ. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что при ХОБЛ, даже в стадии ремиссии, наблюдаются изменения метаболизма NO, характерные для нитрозивного стресса.

Таким образом, NO обладает многофункциональными свойствами, которые могут влиять на патогенез, течение и исход заболеваний легких. Поэтому, исследование оксида азота и его метаболитов могут быть целесообразными для оценки состояния воспалительного процесса у больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ.

1.3. Роль иммунной системы в формировании воспалительного процесса при заболеваниях легких

Одной из ведущих причин развития воспалительного процесса в легких, затяжного течения ВП и ХОБЛ является нарушения иммунологической реактивности организма [34, 91, 135]. Дефекты в состоянии иммунной системы способствуют персистенции воспалительного процесса в легких, часто приводят к обострениям ХОБЛ [162] и развитию пневмонии [34, 63, 79, 81, 189, 191, 205]. Факторы естественной резистентности дыхательных путей (механизм мукоцилиарного клиренса, иммуноглобулины класса А, сурфактант, функциональная активность альвеолярных макрофагов и Т-клеток, система комплемента) обеспечивают стерильность бронхолегочной ткани и её резистентность к инфицированию [205].

Патогенетические особенности развития ВП при сочетании с ХОБЛ могут быть обусловлены нарушениями в клеточном звене местной защиты легких. Высказываются предположения, что у этих больных реакция альвеолярных макрофагов на бактериальную инфекцию значительно снижена в отличие от

инфекционного обострения ХОБЛ и ассоциируется с другим фенотипом активации альвеолярных макрофагов легочной ткани [24, 79, 114]. Кроме того, у больных ХОБЛ уже имеются патоморфологические изменения слизистой оболочки бронхов, способствующие колонизации органов дыхания микроорганизмами, которые способствуют развитию пневмонии со своеобразным этиологическим спектром и исходами заболевания [7, 34, 91].

В настоящее время установлено, что изменения как в Т-клеточном, так и в гуморальном звене иммунной системы взаимосвязаны с этиологическим возбудителем ВП [7, 34, 63, 91, 94]. Воспалительный процесс в легочной ткани, вызванный *Str.pneumoniae*, сопровождается увеличением количества $CD3^{+}$, $CD4^{+}$ -лимфоцитов, снижением $CD8^{+}$ клеток, увеличением содержания IgA, IgM, IgG в крови [54, 63, 205].

Имеются сведения о влиянии возбудителя и на уровень цитокинов [94, 219]. При энтеробактериальной, микоплазменной инфекции, участии *Pseudomonas aeruginosae* и *Legionella pneumophila* наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 и TNF- α в крови [94].

У больных пожилого возраста с ВП, по сравнению с пациентами молодого возраста активация иммунной системы слабо выражена [54, 94, 194]. У пациентов ВП пожилого возраста установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между содержанием TNF- α в крови и количеством лимфоцитов и Т-хелперов [94].

Характер изменений иммунного статуса больных ВП определяют степень тяжести заболевания [53, 121]. Нарушения клеточного и гуморального механизмов иммунитета, дисбаланс цитокинового звена характеризуют особенности течения данного заболевания. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания отмечено увеличение числа $CD3^{+}$, $CD8^{+}$ клеток и натуральных киллерных клеток [79]. Напротив, тяжелое течение ВП сопровождается снижением числа зрелых $CD3^{+}$, $CD4^{+}$ -лимфоцитов, индекса $CD4/CD8$, В-лимфоцитов и повышением числа натуральных киллерных клеток [53, 121].

При ХОБЛ формируется иммунная недостаточность с нарушением гуморального, клеточного и неспецифического звеньев иммунитета, что в свою очередь ведет к хронизации воспалительного процесса с формированием необратимых изменений в бронхо-легочной системе, с развитием длительных и вялотекущих обострений, ухудшением прогноза и качества жизни [135, 203]. У больных ХОБЛ при большом стаже заболевания отмечаются более выраженные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета [70, 114]. У них степень выраженности иммунологических нарушений может зависеть от вида сенсибилизации. Так, у больных с обострением ХОБЛ в 58,95% случаев выявляются высокие концентрации специфических IgE к бактериальным и/или грибковым антигенам [64].

Обострение заболевания у больных ХОБЛ сопровождается снижением количества $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -лимфоцитов, уровня ИЛ-4, ИНФ- γ и развитием дисиммуноглобулинемии [113].

В исследовании Е.В. Макаровой [54] было установлено, что особенностью фенотипа с частыми обострениями ХОБЛ, по сравнению с больными редкими обострениями ХОБЛ, являлось уменьшение содержания $CD8^{+}$ -лимфоцитов, рецептора интерлейкина-2. Данные иммунные нарушения ассоциировались с продолжительностью ХОБЛ, стажем курения, с выраженностью симптомов и уровнем ОФВ₁, увеличением частоты обострений. Напротив, другими исследователями было показано, что увеличение содержания $CD8^{+}$ -лимфоцитов у больных ХОБЛ является предиктором обострения заболевания, положительно коррелирует со снижением ОФВ₁ и с развитием эмфиземы [54, 176].

У больных ВП с ХОБЛ, так же определялись изменения иммунокомпетентных клеток в виде изменения фенотипа Т-клеток с преобладанием $CD8^{+}$ клеток и увеличением их функциональной активности [26].

Для воспалительных процессов, обусловленных бактериальными возбудителями, характерны изменения в фагоцитарном и гуморальном звене иммунной системы [216, 217]. При этом, для лиц с нормально функционирующей им-

мунной системой ответ на острое воспаление будет в виде повышения показателей, характеризующих поглотительную и переваривающую способность фагоцитов и повышения содержания IgA, IgM, IgG [65, 217]. При хроническом течении воспалительного процесса изменения в иммунном статусе могут быть слабо выраженными и сопровождаться снижением функций макрофагально-моноцитарного звена и антителообразования [43, 96, 216].

В ряде исследований было показано, что течение ВП и ХОБЛ сопровождается нарушением процессов фагоцитоза [43, 65, 96, 125]. Для этих больных является характерным значительное снижение поглотительной активности нейтрофилов крови. При этом использование в комплексе лечения у больных ВП и ХОБЛ препаратов с иммуномодулирующими свойствами приводило к нормализации показателей фагоцитоза и повышало результаты лечения [63, 114].

Воспалительная реакция у больных с заболеваниями органов дыхания возникает в результате активации макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) [43, 137, 144]. Повышенное содержание провоспалительных (IL-1, TNF- α , IL-6) цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции в ответ на повреждающее действие агентов [65, 108]. Каждый из этих цитокинов, воздействуя на гипоталамус, индуцирует лихорадку и продукцию СРП [43].

TNF- α активирует макрофаги, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и его гиперпродукция может стать причиной осложнений воспалительных процессов и развития септического шока [43, 94]. Кроме того, TNF- α способствует избыточному образованию оксида азота [114], что ведет к усилению окислительного стресса [13, 63].

IL-6 можно рассматривать как провоспалительный и противовоспалительный цитокин. IL-6 повышает уровни белков острой фазы воспаления, стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов, сочетает в себе провоспалительные свойства IL-1 и TNF- α , но может и подавлять их секрецию, тем самым способствует регуляции воспалительного процесса [43].

Цитокины имеют не только клиническое, но и прогностическое значение. К примеру, по данным одних авторов, высокое содержание IL-6 в сыворотке крови у больных ВП является диагностическим маркером развития инфекционных осложнений [43, 99, 175], признаком неблагоприятного течения заболевания [72, 94]. Напротив, в другом исследовании, проведенном с участием 201 пациента с ВП, содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в процессе лечения быстро снижалось и не было связано с клиническим исходом [219]. Примечательно, что в этом исследовании было показано, что уровень цитокинов в крови у больных был значительно выше у пациентов с пневмококковой пневмонией. Содержание TNF- α в крови больных так же зависело от характера возбудителя воспалительного процесса. Его уровень значительно повышался у больных при наличии грамотрицательной микрофлоры [94, 99].

Высокие концентрации TNF- α , ИЛ-6 в сыворотке крови определялись и у пациентов с ВП на фоне ХОБЛ [191, 205]. У этих больных и после выписки из стационара определялась гиперцитокинемия. Вероятно, что гиперпродукция цитокинов может способствовать длительному сохранению инфильтрата в легочной ткани и формированию фиброзных изменений при ВП у пациентов с ХОБЛ [5].

В другом исследовании при развитии ВП у больных ХОБЛ было выявлено снижение провоспалительных цитокинов в разгар заболевания и повышение содержания противовоспалительных цитокинов при стихании воспаления [94]. У больных ВП снижение уровня провоспалительных цитокинов TNF α , IL-2, IL-8 и повышение уровня рецептора sTNF α -RI (p55) ассоциировалось с высоким риском тяжелого течения и развитием осложнений, а у больных ХОБЛ - с формированием фиброза легочной ткани [94].

Определенное влияние на содержание цитокинов в крови больных оказывает возраст пациентов. Так, например, установлено, что содержание TNF- α в крови больных снижалось с их возрастом, тогда как увеличение уровня TNF- α и ИЛ-8 у пожилых лиц в динамике заболевания являлось признаком длительного разрешения инфильтрации легочной ткани [94, 99].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ВП у больных ХОБЛ развивается на фоне вторичной иммунной недостаточности [70, 114, 135, 203]. Это проявляется снижением активности Т-клеточного звена иммунитета, дисиммуноглобулинемией, угнетением фагоцитарной активности клеток, нарушением продукции цитокинов. Указанные нарушения в иммунном статусе у больных ХОБЛ создают благоприятные условия для развития ВП.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан ГБУЗ РБ ГКБ№21 г. Уфы и в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

2.1. Дизайн исследования

Исследование носило открытый, контролируемый, проспективный характер. В исследовании участвовали 134 пациентов находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ№21г. Уфы в период с 2014 по 2016гг. Из них женщин – 16 (11,9%), мужчин – 118 (88,1%). Включенные в исследование больные были разделены на три группы: основную и две группы сравнения. Основную группу составили 54 пациента с сочетанием ВП и ХОБЛ, в 1 группу сравнения вошли 40 больных с ВП, во 2 группу сравнения – 40 больных с обострением ХОБЛ, имевшие 2 и более признаков обострения заболевания по N. R. Anthonisen et al. [138] (усиление одышки, увеличение продукции мокроты, увеличение гнойности мокроты).

Диагноз ВП выставлялся согласно стандартам диагностики и лечения больных внебольничной пневмонией [16]. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения «Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких» [170].

Критериями включения больных в исследование были:

- больные ВП с ХОБЛ, ВП и обострением ХОБЛ, госпитализированные в пульмонологическое отделение;

- возраст больных ≥ 40 лет;
- наличие подписанного больным информированного согласия.

Критериями исключения больных из исследования были следующие:

- сходная госпитализация больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- другие заболевания легких (бронхиальная астма, бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит, пневмоторакс);
- сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения;
- острые формы сердечно - сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия);
- инфекционные заболевания, туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ;
- заболевания крови, онкологические заболевания;
- отказ больного от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст $45,3 \pm 10,4$ лет). В эту группу были включены лица, соответствующие критериям здоровья, разработанным Н.Н. Канаевым (1973) [63]. Критериями их включения были следующими:

- отсутствие в анамнезе хронических заболеваний бронхов, легких, сердечно-сосудистой системы;
- отсутствие острых бронхо-легочных заболеваний в течение последних двух лет, ОРВИ не менее чем за три месяца до исследования;
- отсутствие одышки при выполнении физических нагрузок в быту и на производстве;
- отсутствие заболеваний органов и систем в фазе суб- и декомпенсации, включая ожирение II степени;
- отсутствие изменений при рентгенологическом исследовании грудной клетки;
- показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы.

Здоровые лица были включены в исследование с их информированного согласия в соответствии со статьей 31 кодекса РФ «Об охране здоровья граждан».

Первичной контрольной точкой исследования был день выписки пациента из стационара. Вторичной контрольной точкой – 365 день после выписки больного из стационара. В течение этого времени с помощью программы республиканской медицинской информационно-аналитической системы (РМИАС) Промед мониторировались данные о повторных госпитализациях больных в стационар по поводу обострений ХОБЛ и случаев летальности от всех причин.

При госпитализации и в динамике заболевания пациентам проводились клинические, лабораторные, инструментальные и рентгенологические методы исследования. У больных проводили забор крови для иммунологических исследований, регистрации люминолзависимой ХЛ, определения общего антиоксидантного статуса и содержания метаболитов оксида азота.

В период нахождения в стационаре больные получали стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям по лечению ВП и ХОБЛ [16, 168]. После выписки из стационара больные наблюдались амбулаторно без вмешательств со стороны исследователя.

2.2. Клинические методы исследования

Клинические методы обследования пациентов соответствовали медико-экономическим стандартам Российской Федерации и Республики Башкортостан. Проводился сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование, оценивали демографические показатели, индекс курящего человека, сопутствующие заболевания. Всем больным в динамике выполнялись: общий клинический анализ крови с лейкограммой, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением содержания СРП, бактериологическое исследование мокроты, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию, регистрацию электро-

кардиограммы. По показаниям больным проводились эхокардиография, фибробронхоскопия, компьютерная томография легких.

Из анамнеза курильщиков проводился подсчет индекса курения – «пачки/лет» (pask/years, PY). Этот показатель рассчитывался по формуле: число выкуриваемых сигарет в день, умноженное на количество лет и деленное на 20.

$$PY = N * n / 20$$

где: PY (pask/years) – пачки/лет, N – количество сигарет выкуриваемых в день, n – стаж курения, лет, 20 – число сигарет в одной пачке.

Для оценки питательного статуса больных проводился расчет индекса массы тела (ИМТ, BMI) по формуле: $I = m/h^2$

где: I – индекс массы тела в $кг/м^2$, m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах.

У всех больных рассчитывали индекс коморбидности Charlson [130]. Он представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия сопутствующих заболеваний. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет - 1 балл, 60 лет - 2 балла, и т.д.). Сумма баллов определяет процент 10-летней выживаемости данного пациента (таблица 1).

Таблица 1 – Индекс коморбидности Charlson

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

У больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ проводили расчет кумулятивного индекса (КИ) с использованием шкалы выраженности основных сим-

птомов (одышка, кашель, хрипы, количество отделяемой мокроты, ночное удушье) [46]. Выраженность симптомов оценивали в баллах:

1. Одышка: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – минимальное проявление, не ограничивающее активность; 2 балла – выраженное проявление, ограничивающая активность; 3 балла – резкое ограничение активности.
2. Кашель: 0 баллов - отсутствие симптома; 1 балл – только утром, 2 балла – редкие эпизоды (2-3) в течение дня; 3 балла – частые (более 3 раз) в течение дня.
3. Хрипы: 0 баллов - отсутствие симптома; 1 балл – единичные, исчезающие при покашливании; 2 балла – единичные, постоянные; 3 балла – множественные, постоянные.
4. Количество отделяемой мокроты: 0 баллов – отсутствие; 1 балл – скудное количество, непостоянный симптом; 2 балла – скудное количество, постоянно; 3 балла – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня; 4 балла – больше 50 мл в течение дня.
5. Ночное удушье: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – иногда, 2 балла – 1 раз в неделю; 3 балла – ежедневно.

Дополнительно, для оценки выраженности одышки у больных использовали модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета mMRC (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire) [230].

Для определения риска неблагоприятного исхода, выбора места лечения пациентов при ВП с ХОБЛ и ВП использовали шкалу CRB-65 [145]. Согласно данной шкале проводили анализ 4 признаков: С - нарушение сознания, обусловленное пневмонией, R - тахипноэ с ЧДД $\geq$ 30/мин, В - снижение систолического артериального давления $<$ 90мм рт.ст. или диастолического $\leq$ 60 мм рт.ст., 65 - возраст больного $\geq$ 65 лет.

Наличие каждого признака оценивается в один балл. Общая сумма баллов составляет от 0 до 4, при этом риск развития летального исхода возрастает по мере увеличения суммы баллов: 0 баллов I группа (летальность 1,2%) – амбула-

торное лечение; 1-2 балла II группа (летальность 8,15%) – наблюдение и оценка в стационаре; 3-4 балла III группа (летальность 31%) – неотложная госпитализация.

Для количественной оценки тяжести состояния больных ВП с ХОБЛ и ВП использовали клинические критерии, предложенные Г.И. Марчуком, Э.П. Барбенцовой [56] (таблица 2).

Таблица 2 – Оценка данных клинических, функциональных и рентгенологических исследований при ВП с ХОБЛ и ВП.

Признак	Оценка, баллы			
	0	1	2	3
Озноб	нет	познабливание	сильный	потрясающий
Температура тела	до 36,9°C	37,0-38,0°C	38,1-39,0°C	Выше 39,0°C
Пульс в 1 мин	до 69	70-80	81-90	более 90
Потливость	нет	умеренная	выраженная	профузная
Слабость	нет	умеренная	выраженная	адинамия
Артериальное давление	норма	умеренно снижено или повышенное	несколько снижено или повышенное	коллапс, криз
Катаральные симптомы	нет	умеренные	выраженные	геморрагические, гнойные
Кашель	нет	сухой	влажный со слизистой мокротой	влажный со слизистой «ржавой» или кровавой мокротой
Характер мокроты	нет	слизистая	гнойная	гнилостная, геморрагическая
Плевральные боли	нет	умеренные	выраженные	«раздирающие»
Одышка	нет	частое дыхание (16-20)	частое дыхание (21-28)	частое дыхание (29 и более)
Голосовое дрожание	не изменено	ослаблено	усилено	не проводится
Перкуторный звук	ясный	умеренное притупление	значительное притупление	тупость
Дыхание	везикулярное	ослабленное, жесткое	бронхиальное	амфорическое, отсутствует
Хрипы	нет	сухие	влажные	крепитация, шум трения плевры
Рентгенологические изменения	инfiltrаций нет	мелкоочаговая инfiltrация	инfiltrация одного сегмента	инfiltrация двух и более сегментов

Клинический индекс тяжести больных рассчитывали по формуле:

$$Пк = 0,06 (Оз+Т+Пу+По+С+Кт) + 0,16 (Хм+К+Пл+Од+Г+П+Д+Х) + 0,24 (Р+Ад), \text{ где:}$$

Пк – показатель клинический; Оз – озноб; Т – температура тела; Пу – пульс; По – потливость; С – слабость; Ад – артериальное давление; Кт – катаральные симптомы; К – кашель; Хм – характер мокроты; Од – одышка; Г – голосовое дрожание; П – перкуторный звук; Д – дыхание; Х – хрипы; Р – рентгенологический изменения; Пл – плевральная боль, боль в трахее.

Клинический индекс здоровых лиц согласно этой формуле составил $Пк = 0,03 \pm 0,001$ балла.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось с помощью прибора «Диамант КМ-АР-01» г. Санкт-Петербург. Оценивались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в % от должной величины для данного возраста, пола, роста и индекс Тиффно - отношение показателей ОФВ₁/ФЖЕЛ. По степени ограничения ОФВ₁ устанавливалась степень тяжести ХОБЛ (таблица 3).

Таблица 3 – Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ₁)

У пациентов с ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,70		
GOLD1	Легкая	ОФВ ₁ ≥ 80% от должного
GOLD2	Средней тяжести	50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного
GOLD3	Тяжелая	30% ≤ ОФВ ₁ < 50% от должного
GOLD4	Крайне тяжелая	ОФВ ₁ < 30% от должного

Больным ежедневно проводилась пульсоксиметрия (SpO₂) с помощью напалечного пульсоксиметра MD300C21C (Singapore).

Для этиологической верификации возбудителя пневмонии использовали световую микроскопию и бактериологическое исследование мокроты путем ее посева на питательные среды (кровяной агар, желчно-солевой агар, среда Эндо) [59]. Полученный материал инкубировали в течение суток при температуре

37⁰С, затем индентифицировали возбудителей, определяли их чувствительность к антибиотикам. Исследование проводилось в бактериологической лаборатории ГБУЗ РБ ГКБ№21 г.Уфы.

Для определения наличия возбудителей атипичной инфекции (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) использовали иммуноферментный анализ (ИФА) с применением тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). В крови больных определяли антитела (IgA, IgM, IgG) к антигенам атипичных возбудителей спектрофотометрически при длине волны 450 нм.

Определение концентрации СРП в сыворотке крови проводили латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор «Cobas 6000») с использованием набора реагентов «С-реактивный белок-Ново (латекс)» (Россия). Действие набора основано на формировании иммунного комплекса С-реактивного протеина со специфическими антителами к С-реактивному протеину человека, в результате чего образуется преципитат, рассеивающий свет. Интенсивность рассеивания света пропорциональна концентрации СРП в образце и определяется фотометрически при длине волны 540 нм.

2.3. Методы исследования активных форм кислорода и общего антиоксидантного статуса крови

Для изучения продукции АФК были использованы хемилюминесцентные (ХЛ) методы исследования цельной крови пациентов. Регистрацию ХЛ крови исследуемых групп больных проводили на аппарате «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением. Утром натощак у обследуемых производили забор крови из локтевой вены в количестве 3 мл в пластмассовую пробирку с гепарином из расчета 50 ед. на 1 мл. Затем, к 2,0 мл физиологического раствора, содержащего 10⁻⁵ М люминола, добавляли 0,1 мл цельной крови и помещали в камеру термостата с постоянно поддерживаемой температурой 37⁰С и в течение 10 минут проводили регистрацию спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции (СПХЛ). Для оценки индуцированной люминолзависимой хемилю-

минесценции (ИНХЛ) в качестве стимулятора фагоцитоза в кровь добавляли раствор пирогенала в концентрации 1 мг/мл [123]. В иммунологической планшете смешивали 0,1 мл крови с 0,01 мл раствора пирогенала и инкубировали в течение 2 минут. После этого в содержимое планшеты добавляли 2 мл физиологического раствора с люминолом и помещали в прибор. Запись свечения проводили в течение 10 минут. Оценивали светосумму свечения (СС) – площадь под кривой ХЛ, которая представляет собой интегральный показатель интенсивности свечения за время регистрации. Полученные результаты измеряли в относительных единицах (отн.ед.), сопоставляли с эталоном свечения СФХМ-1 ГОСТ 9411-81 с суммарным световым потоком – $5,1 \times 10^5$ квант/сек.

Пирогенал представляет собой липополисахарид, выделенный из микробных клеток *Salmonella typhi*. Он является высокоактивным неспецифическим иммуномодулятором широкого спектра действия. Пирогенал активирует макрофаги, усиливает фагоцитоз, стимулирует продукцию интерлейкина-1, вызывающего пролиферацию целого ряда клеток организма (фибробластов, эндотелиальных клеток, кроветворных клеток др.), интерлейкина-2, необходимого для поддержания роста лимфоцитов (в первую очередь Т-клеток), фактора некроза опухоли (ФНО), индукцию эндогенного интерферона (ИФ), продукцию активных форм кислорода.

Определение общего АОС сыворотки крови больных проводилось с использованием набора TAS RANDOX (TOTAL ANTIOXIDANT STATUS) (RANDOX laboratory Ltd., Великобритания) [132]. В исследуемую сыворотку крови добавляют хромоген (ABTS[®] (2,2 - Азино-ди-[3-ethylbenzthiazoline сульфонат])), что продуцирует образование радикала ABTS^{®*}. При этом, происходит относительно стабильное сине-зеленое окрашивание среды, которое измерялось спектрофотометрически при длине волны 600 нм на приборе SP ULTRA (Санкт-Петербург). Антиоксиданты в крови обуславливают подавление этой цветной реакции до такой степени, которая пропорциональна их концентрации. Полученные результаты отражают уровень активности общего антиоксидантного статуса крови. Единица измерения общего АОС крови – ммоль/л.

2.4. Определение метаболитов оксида азота в сыворотке крови

Состояние метаболизма оксида азота у больных оценивали по содержанию стабильных метаболитов оксида азота: нитрат- и нитрит-анионов (NO_2^- и NO_3^-), а так же их суммарной концентрации ($\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) в сыворотке крови.

Образцы хранились при температуре $\leq -20^\circ\text{C}$, исключались повторные заморозки-разморозки образцов.

Определение концентраций NO в сыворотке крови проводилось с использованием набора ParametrTM Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite (USA& Canada R&D Systems, Inc.) [195]. Определение концентрации нитритов осуществлялось спектрофотометрически с помощью реакции Грисса. Нитраты, содержащиеся в образцах, предварительно восстанавливались до нитритов нитрат – редуктазой. Цветная реакция оценивалась спектрофотометрически при длине волны 540 нм. Единица измерения содержания метаболитов оксида азота в крови - мкмоль/л.

2.5. Иммунологические методы исследования

Иммунологические методы исследования проводились в клинικο-диагностической лаборатории ГБУЗ РБ ГКБ№21 г. Уфы, в иммунологической лаборатории РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы и в сети лабораторий «МедиаЛаб» г.Уфы.

Иммунологическое исследование включало фенотипирование основных популяций и субпопуляций лимфоцитов крови: Т-клеток ($\text{CD}3^+$), В-клеток ($\text{CD}19^+$), Т-хелперов ($\text{CD}4^+$), Т-цитотоксических лимфоцитов ($\text{CD}8^+$), естественных киллерных клеток ($\text{CD}16^+$, $\text{CD}56^+$) методом проточной цитофлуориметрии на приборе Cytomics FC-500 (США) с использованием моноклональных антител («Beckman Coulter», США) [77].

Количественное определение иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови больных изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле [192].

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации с 3,75% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) [59].

С помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) определяли содержание ИЛ-6, TNF- α в сыворотке крови больных.

Изучали фагоцитарную активность нейтрофилов крови по их способности поглощать частицы латекса с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [58]. Лейкоциты, выделенные из периферической крови, смешивали с суспензией частиц латекса и инкубировали при 37⁰С в течение 30 минут. Далее готовили мазки, фиксировали и окрашивали их по Романовскому-Гимзе. Рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) - процент нейтрофилов, поглотивших частицы латекса и фагоцитарное число (ФЧ) - среднее число частиц латекса, поглощенных в расчете на один нейтрофил.

2.6. Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы «Statistica 6.0». Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по χ^2 -критерию Пирсона. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M - выборочное среднее, m - стандартная ошибка среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения факторов риска был проведен расчет отношения относительных рисков (ОР). Для определения диагностической ценности клинических и лабораторных показателей использован ROC-анализ. Для оценки выживаемости пациентов в исследуемых группах использовался метод Каплана-Майера.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Сравнительная клиническая характеристика больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией

Больные в исследуемых группах ВП с ХОБЛ и ВП были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 4). Средний возраст больных ВП с ХОБЛ составил $63,5 \pm 1,7$ лет, а больных ВП – $61,3 \pm 1,2$ лет.

Таблица 4 – Характеристика больных ВП с ХОБЛ и больных ВП

Параметры	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ВП (n=40)
Средний возраст, лет	$63,5 \pm 1,7$	$61,3 \pm 1,2$
Пол (м/ж)	48/6	32/8
Госпитализация, n (%): экстренная	54 (100)	34 (85)
плановая	-	6 (15)
От начала заболевания: в первые 3 суток	14 (25,9)	31 (77,5)
>3 суток	40 (74,1)	9 (22,5)
Коморбидные состояния, n (%): сердечно-сосудистые заболевания	44 (81,5)	21 (52,5)
цереброваскулярные заболевания	12 (22,2)	8 (20)
сахарный диабет	10 (18,5)	2 (5)
прочие заболевания	6 (11,1)	9 (22,5)
Индекс коморбидности Charlson (баллы)	$5,5 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2^1$
CRB – 65, баллы	$2,1 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2^1$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП		

В экстренном порядке были госпитализированы 100% больных ВП с ХОБЛ и 85% больных ВП. В плановом порядке поступили в пульмонологическое отделение 15% больных ВП. В первые трое суток от начала заболевания были госпитализированы 14 (25,9%) пациентов ВП с ХОБЛ, остальные 40 (74,1%) больных обратились за медицинской помощью в более поздние сроки. Больные с ВП, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, в большинстве случаев

обратились за медицинской помощью раньше. В течение первых 3 суток от начала заболевания были госпитализированы 77,5% этих больных.

При анализе клинической картины у больных ВП с ХОБЛ и ВП были выявлены различные сопутствующие заболевания (ИБС, гипертоническая болезнь, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет и др.). В структуре сопутствующей патологии у больных ВП с ХОБЛ и ВП преобладали сердечно-сосудистые заболеваниями (соответственно 81,5% случаев и 52,5% случаев). В целом, у больных ВП коморбидная патология встречалась реже. В связи с этим индекс коморбидности Charlson у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных ВП и составил $5,5 \pm 0,3$ балла vs $2,3 \pm 0,2$ балла соответственно ($p < 0,05$).

При оценке прогноза заболевания и выбора места лечения у больных ВП, согласно шкале CRB-65, средняя сумма баллов составила $1,4 \pm 0,2$ балла. Данный показатель был достоверно выше в группе больных ВП с ХОБЛ и составил $2,1 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,05$).

При поступлении в стационар у большинства больных ВП с ХОБЛ и ВП отмечалось повышение температуры тела (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические симптомы у больных ВП с ХОБЛ и больных ВП при госпитализации

Клинические симптомы	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ВП (n=40)
Температура тела:		
лихорадка свыше 38°C , n (%)	16 (29,6)	30 (75)
лихорадка до 38°C , n (%)	28 (51,8)	8 (20)
в пределах нормы, n (%)	10 (18,5)	2 (5)
Кашель:		
с выделением мокроты, n (%)	43 (79,6)	29 (72,5)
сухой, n (%)	11 (20,3)	11 (27,5)
Мокрота:		
слизистая, n (%)	18 (33,3)	22 (75,8)
гнойная, n (%)	26 (48,1)	5 (17,2)
ржавого характера, n (%)	10 (18,5)	2 (6,9)
Одышка:		
в покое, n (%)	34 (62,9)	3 (7,5)
при физической нагрузке, n (%)	20 (37,0)	11 (27,5)
Плевральные боли, n (%)	30 (55,5)	14 (35)
Частота дыхания, в минуту	$24,01 \pm 1,1$	$19,2 \pm 0,2^1$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП		

У больных ВП с ХОБЛ в 29,6% случаев отмечалась гипертермия свыше 38°C, в 51,8% случаев температура тела у них поднималась до 38°C. У больных ВП лихорадка свыше 38°C регистрировалась чаще – в 75% случаев.

При госпитализации все больные предъявляли жалобы на кашель. У больных ВП с ХОБЛ в 48,1% случаев отмечался кашель с гнойной мокротой, в 33,3% случаев со слизистой мокротой и в 18,5% случаев с мокротой ржавого характера. Для сравнения, у большинства больных с ВП кашель сопровождался выделением слизистой мокроты – 75,8% случаев. Только у 17,2% больных ВП мокрота была гнойного характера и у 6,9% больных – ржавой.

Больные ВП с ХОБЛ чаще предъявляли жалобы на одышку в покое (62,9% случаев) и плевральные боли (55,5% случаев). У больных ВП одышка в покое и плевральные боли отмечались реже соответственно в 7,5% случаев и 35% случаев. При объективном обследовании у больных ВП с ХОБЛ частота дыхания (ЧД) составила $24,01 \pm 1,1$ в мин., а у больных ВП $19,2 \pm 0,2$ в мин ($p < 0,05$).

Воспалительный процесс у больных сопровождался изменениями некоторых гематологических и биохимических показателей (таблица 6).

Таблица 6 – Гематологические и биохимические показатели у больных ВП с ХОБЛ и больных ВП при госпитализации

Параметры	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ВП (n=40)
Гемоглобин, г/л	$128,9 \pm 11,5$	$143,8 \pm 18,7^1$	$121,7 \pm 24,8^2$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,8 \pm 0,2$	$5,55 \pm 0,1^1$	$4,04 \pm 0,3^2$
Лейкоциты в крови, $10^9/л$	$6,8 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,3^1$	$13,6 \pm 0,5^{1,2}$
СОЭ, мм/ч	$6,1 \pm 0,02$	$22,0 \pm 1,3^1$	$27,6 \pm 2,9^{1,2}$
Креатинин, мкмоль/л	$70,5 \pm 2,1$	$111,9 \pm 4,7^1$	$74,8 \pm 3,5^2$
Мочевина, ммоль/л	$3,3 \pm 0,2$	$7,88 \pm 0,4^1$	$3,9 \pm 0,3$
СРП, мг/л	$4,08 \pm 0,1$	$34,1 \pm 3,3^1$	$72,4 \pm 6,1^{1,2}$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия по сравнению со здоровыми; ² – $p < 0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП			

Так, у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами и больными ВП, были выше содержание эритроцитов и уровень гемоглобина в крови

($p < 0,05$). Кроме того, у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, было повышено содержание креатинина и мочевины в крови (соответственно в 1,5 и 2 раза).

У больных ВП с ХОБЛ и ВП отмечался лейкоцитоз в периферической крови, ускоренное СОЭ. Уровень лейкоцитов в крови и СОЭ у больных ВП были выше, чем у больных ВП с ХОБЛ (соответственно $13,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $27,6 \pm 2,9$ мм/ч vs $9,8 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ и $22,0 \pm 1,3$ мм/ч; $p < 0,05$).

У больных ВП с ХОБЛ и ВП были выявлены изменения в содержании сывороточного СРП. При этом, содержание СРП у больных ВП оказалось выше, чем у больных ВП с ХОБЛ более чем в 2 раза ($72,4 \pm 6,1$ мг/л vs $34,1 \pm 3,3$ мг/л; $p < 0,05$).

При культуральном исследовании мокроты у больных ВП с ХОБЛ в 25,9% случаев высевался *Str. pneumoniae*. У больных ВП *Str. Pneumoniae* выявлялся реже – в 15,5% случаев.

У больных ВП с ХОБЛ и ВП методом ИФА был проведен этиологический поиск атипичных возбудителей пневмонии. В крови у 40,3% больных ВП с ХОБЛ были выявлены антитела к атипичной бактериальной инфекции. Из них в 19,1% случаев антитела к *Chlamydia pneumoniae* и в 21,2% случаев – к *Mycoplasma pneumoniae*. В группе больных ВП антитела к атипичной инфекции были обнаружены реже – у 20% больных: в 8,3% случаев к *Chlamydia pneumoniae* и в 11,7% случаев – к *Mycoplasma pneumoniae*.

Исследование функции легких больных ВП с ХОБЛ показало снижение показателей спирометрии (таблица 7). У этих больных ФЖЕЛ в среднем составила $43,4 \pm 3,3\%$, ОФВ₁ – $26,2 \pm 2,3\%$ от должных величин. У больных ВП эти показатели были выше и составили соответственно ФЖЕЛ $92,6 \pm 2,1\%$ и ОФВ₁ $87,6 \pm 3,2\%$ от должных величин. Таким образом, нарушения функции легких у больных ВП с ХОБЛ были более выраженными, чем у больных с ВП. Это отразилось на показателях оксигенации крови. Значения SpO₂ крови у пациентов ВП с ХОБЛ оказались ниже, чем у больных ВП ($88,2 \pm 2,2\%$ vs $94,8 \pm 0,2\%$; $p < 0,05$).

Таблица 7 – Данные инструментальных и рентгенологических методов исследования у больных ВП с ХОБЛ и больных ВП при госпитализации

Виды исследования	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ВП (n=40)
Спирография: ФЖЕЛ, % долж. ОФВ ₁ , % долж. ОФВ ₁ /ФЖЕЛ%	43,4±3,3 26,2±2,3 42,44±1,2	92,6±2,1 ¹ 87,6±3,2 ¹ 78,08±1,1 ¹
Пульсоксиметрия: SpO ₂ , %	88,2±2,2	94,8±0,2 ¹
Электрокардиография: Синусовая тахикардия, n (%): Перегрузка правых отделов сердца, n (%): Нарушения: метаболических процессов, n (%): проводимости, n (%): ритма, n (%):	24 (44,4) 13 (24,0) 29 (53,7) 18 (33,3) 10 (18,5)	15 (37,5) - 18 (45) 7 (17,5) 3 (7,5)
Рентгенография легких: Объем инфильтрации легочной ткани, n (%): долевой один сегмент более одного сегмента Локализация процесса, n (%): двустороннее правое легкое левое легкое	 32 (59,2) 14 (25,9) 8 (14,8) 7 (12,9) 32 (59,2) 15 (27,7)	 9 (22,5) 12 (30) 16 (40) 3 (7,5) 29 (72,5) 11 (27,5)
Примечание: ¹ – p<0,05 различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП		

При электрокардиографическом исследовании у больных ВП с ХОБЛ были зарегистрированы следующие изменения: в 44,4% случаев синусовая тахикардия, в 53,7% случаев нарушения метаболических процессов в миокарде, в 18,5% – нарушения ритма, в 24% – перегрузка правых отделов сердца и в 33,3% случаев нарушения проводимости. Для сравнения, у больных ВП не было зарегистрировано случаев перегрузки правых отделов сердца, а нарушения ритма и проводимости выявлялись в 2 раза реже: соответственно в 7,5% и 17,5% случаев.

При проведении рентгенологического исследования легких у 59,2% больных ВП с ХОБЛ выявился долевой характер инфильтрации легочной ткани, у 25,9% – объем инфильтрации составил один сегмент, у 14,8% – более одного сегмента. Воспалительный процесс у больных чаще локализовался в правом

легком – 59,2% случаев, двустороннее поражение отмечалось в 12,9 % случаев. В группе больных с ВП долевым характер инфильтрации легочной ткани выявлялся реже – в 22,5% случаев. По локализации воспалительного процесса отличий между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП не было выявлено.

Течение заболевания у ряда больных ВП с ХОБЛ сопровождалось развитием осложнений: кровохарканье отмечалось в 18,5% случаев, экссудативный плеврит в 7,4%, абсцедирование в 3,7% случаев (рисунок 1).



Рисунок 1 – Частота встречаемости осложнений в группе больных внебольничными пневмониями с ХОБЛ (%) при госпитализации

У больных ВП экссудативный плеврит отмечался в 12,5%, кровохарканье в 7,5%, гнойно-деструктивные процессы в легких в 2,5% случаев (рисунок 2).



Рисунок 2 – Частота встречаемости осложнений в группе больных с ВП (%) при госпитализации

При оценке выраженности симптомов заболевания оказалось, что клинический индекс тяжести состояния (Пк) у больных ВП с ХОБЛ был значимо выше, чем у больных ВП и составил $3,8 \pm 0,02$ балла vs $2,3 \pm 0,05$ балла ($p < 0,05$).

В процессе лечения у больных ВП с ХОБЛ и ВП были выявлены следующие особенности в динамике клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Так, первичная неэффективность антибактериальной терапии, потребовавшая изменения в антибиотикотерапии с расширением ее спектра через ≥ 72 часа в группе больных ВП с ХОБЛ составила 62,9% случаев. Данный показатель в группе больных с ВП оказался значительно ниже и составил 22,5% случаев.

В результате проведенного лечения выраженность респираторных симптомов у больных ВП с ХОБЛ и ВП уменьшилась. Однако, в группе больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, чаще отмечались жалобы на одышку, кашель с выделением мокроты, сохранялись аускультативные изменения в легких (рисунок 3). С остаточными рентгенологическими изменениями в легких были выписаны из стационара 15,6% больных с ВП. У больных ВП с ХОБЛ, такие изменения выявлялись значительно чаще и составили 36,7% случаев.

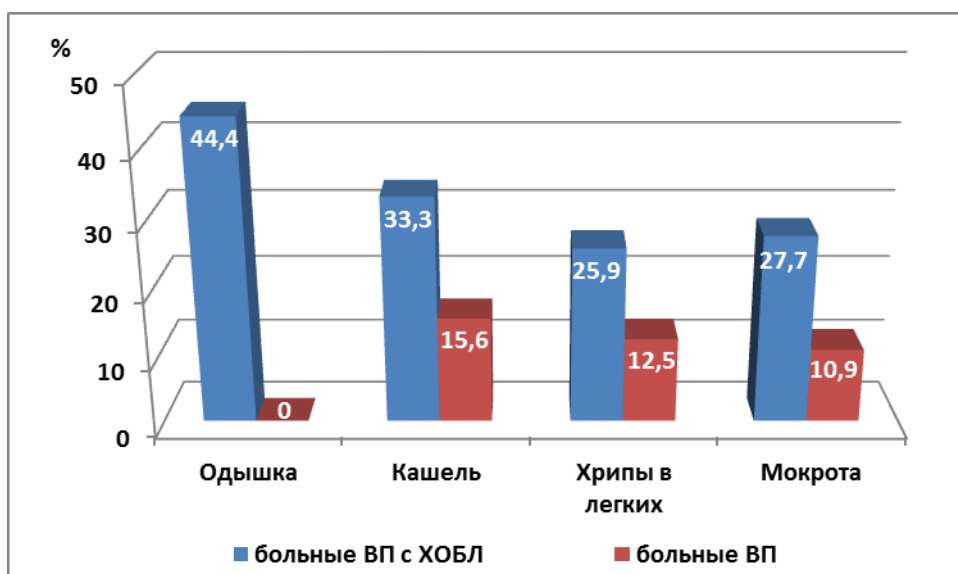


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика клинических симптомов у больных ВП с ХОБЛ и ВП после проведенного лечения

На фоне лечения у больных ВП с ХОБЛ отмечался рост показателей функции легких (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика инструментальных показателей у больных ВП с ХОБЛ и больных ВП

Параметры	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ВП (n=40)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФЖЕЛ,%долж.	43,4±3,3	49,7±2,2 ²	92,6±2,1 ¹	97,08±3,3 ³
ОФВ ₁ ,% долж.	26,2±2,3	30,5±1,8 ²	87,6±3,2 ¹	90,1±2,1 ³
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	42,4±1,2	48,3±1,3 ²	78,08±1,1 ¹	80,5±2,2 ³
SpO ₂ , %	88,2±2,2	93,1±1,2 ²	94,8±0,2 ¹	97,7±0,8 ^{2,3}
Примечание: ¹ – p<0,05 различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП; ² – p<0,05 различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ВП; ³ – p<0,05 различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП.				

Значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ у них повысились соответственно с 43,4±3,3% и 26,2 ± 2,3% до 49,7±2,2% и 30,5±1,8% (p<0,05). У больных с ВП показатели спирометрии оказались выше, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ и составили: ФЖЕЛ 97,08±3,3%, а ОФВ₁ 90,1±2,1% соответственно (p<0,05). Таким образом, показатели функции легких и после лечения у больных ВП с ХОБЛ оставались ниже, чем у больных ВП.

У больных обеих групп отмечалось улучшение оксигенации крови. В группе больных ВП с ХОБЛ SpO₂ повысилась с 88,2%±2,2 до 93,1%±1,2 (p<0,05), а у больных с ВП соответственно с 94,8%±0,2 до 97,7%±0,8 (p<0,05). У пациентов с ВП показатели SpO₂ артериальной крови и после лечения были выше, чем у больных ВП с ХОБЛ. Отличия по этому параметру между группами больных были достоверными (p<0,05) (таблица 8).

В динамике наблюдения у пациентов ВП с ХОБЛ содержание лейкоцитов в крови оставалось высоким (9,8±0,3×10⁹/л vs 9,6±0,5×10⁹/л; p>0,05). Уровень сыывороточного СРП у них понизился в 2,6 раза с 34,1±3,3 мг/л до 13,1±1,3 мг/л (p<0,05) (рисунки 4, 5).

У больных ВП уровень лейкоцитов в крови снизился с 13,6±0,5×10⁹/л до 8,5±0,41×10⁹/л (p<0,05), а содержание сыывороточного СРП с 72,4±6,1 мг/л до 8,1±0,63 мг/л (p<0,05). При этом, у больных ВП с ХОБЛ уровень лейкоцитов в

крови и сывороточного СРП после лечения оказались достоверно выше, чем у больных с ВП ($p<0,05$) (рисунки 4, 5).

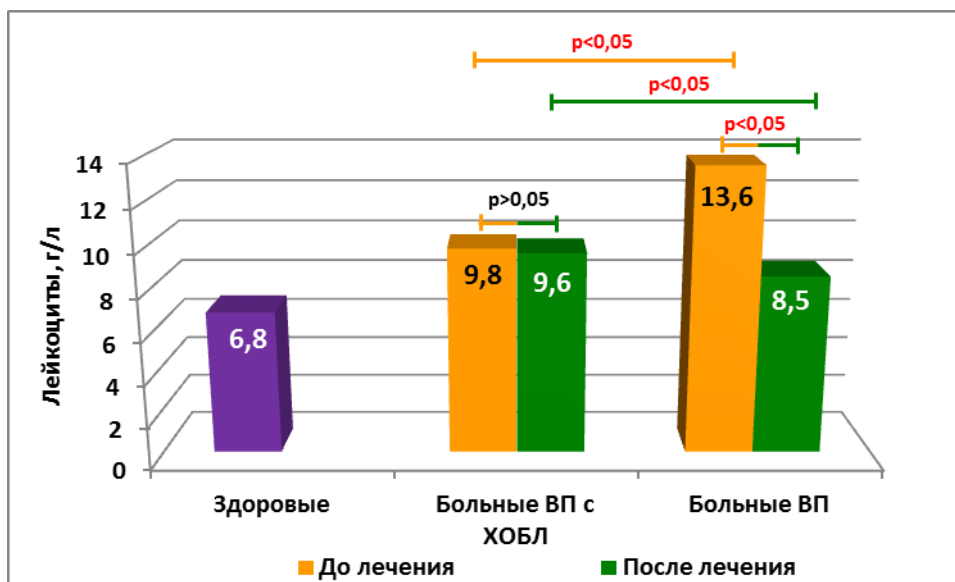


Рисунок 4 – Динамика содержания лейкоцитов в крови у больных ВП с ХОБЛ и ВП

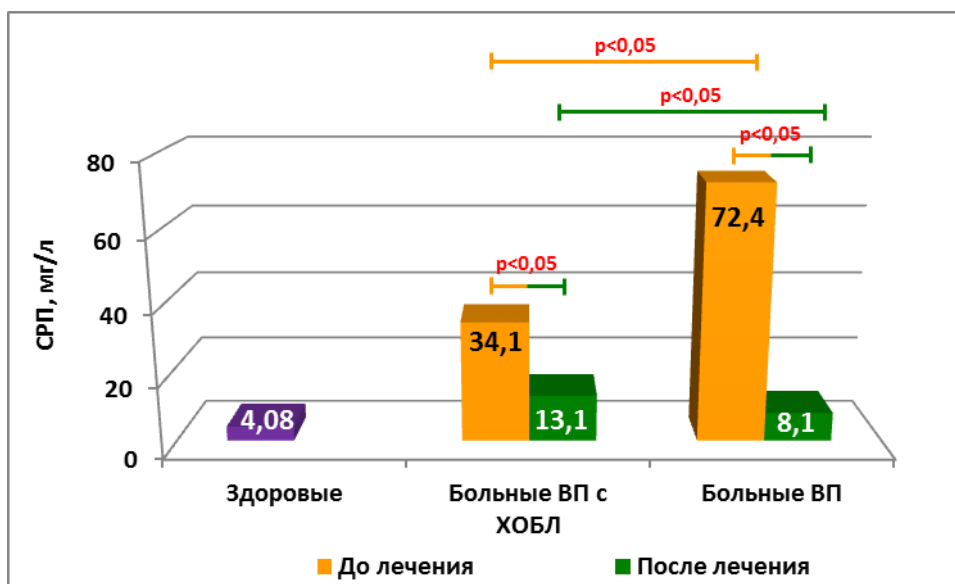


Рисунок 5 – Динамика содержания СРП в крови у больных ВП с ХОБЛ и ВП

В результате лечения у больных в обеих группах снизился клинический индекс тяжести состояния Пк. Однако, у больных ВП с ХОБЛ этот показатель был выше, чем у больных ВП ($2,60 \pm 0,21$ усл.ед. vs $0,96 \pm 0,01$ усл.ед.; $p<0,05$).

Сроки стационарного лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, были длительнее и составили $19,2 \pm 0,7$ дней vs $15,6 \pm 0,6$ дней ($p<0,05$).

Таким образом, при госпитализации у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, были выше показатель прогностической шкалы CRB - 65 и клинический индекс тяжести Пк, оказались выраженные нарушения функции легких, чаще выявлялся долевой характер поражения легочной ткани. Кроме того, у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, чаще в мокроте выявлялся *Str.pneumonia*, а в крови определялись антитела к атипичным возбудителям пневмонии. Сроки пребывания в стационаре у больных ВП с ХОБЛ были дольше, чем у больных ВП. После стационарного лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, сохранялись более выраженными клинические симптомы, было высоким содержание лейкоцитов и СРП в крови.

3.2. Сравнительная клиническая характеристика больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ

Сравниваемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, длительности ХОБЛ в анамнезе, продолжительности курения, питательному статусу (таблица 9).

В экстренном порядке были госпитализированы 30% больных, а в плановом порядке 70% больных с обострением ХОБЛ. Экстренность госпитализации у больных ВП с ХОБЛ была выше, чем у больных с обострением ХОБЛ.

Частота предшествующих в течение года обострений ХОБЛ, повлекших госпитализации в стационар в группе больных ВП с ХОБЛ не имела достоверных отличий с больными ХОБЛ и составила $0,59 \pm 0,01$ случаев против $0,65 \pm 0,03$ случаев на одного больного ($p > 0,05$).

Среди больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ преобладали пациенты с III и IV стадиями ХОБЛ (GOLD 2016). При этом в группе больных ВП с ХОБЛ в основном были пациенты с IV стадией ХОБЛ: 44,4% случаев против 35% в группе больных обострением ХОБЛ.

Таблица 9 – Характеристика больных ВП с ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ

Параметры	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ХОБЛ (n=40)
Средний возраст, лет	63,5±1,7	65,8±1,3
Пол (м/ж)	48/6	38/2
Средняя продолжительность ХОБЛ, лет	5,8±0,8	6,4 ±0,1
Курящие/некурящие	44/10	32/8
Стаж курения, пачка/лет	44,05±2,1	42,9±1,7
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5±1,05	23,1±0,7
Госпитализация, n (%): экстренная плановая	54 (100) -	12 (30) 28 (70)
Частота предшествующих обострений за 12 месяцев:	0,59	0,65
Стадии GOLD, n (%): I стадия II стадия III стадия IV стадия	- 10 (18,5) 20 (37,0) 24 (44,4)	- 4 (10) 22 (55) 14 (35)
Фенотипы ХОБЛ, n (%): бронхитический эмфизематозный смешанный	39 (72,2) 10 (18,5) 5 (9,2)	23 (57,5) 10 (25) 7 (17,5)
Предшествующая терапия ХОБЛ, n (%): Бронхолитики короткого действия Селективные М – холинолитики длительного действия Ингаляционный ГКС+β ₂ агонист длительного действия	 34 (62,9) 10 (18,5) 10 (18,5)	 6 (15) 20 (50) 14 (35)
Коморбидные состояния, n (%): сердечно - сосудистые заболевания цереброваскулярные заболевания сахарный диабет прочие заболевания	44 (81,5) 12 (22,2) 10 (18,5) 6 (11,1)	32 (80) 9 (22,5) 6 (15) 5 (12,5)
Индекс коморбидности Charlson, баллы	5,5±0,3	4,8±0,2 ¹
Примечание: ¹ – p<0,05 различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ		

Клинические проявления ХОБЛ у больных в обеих сравниваемых группах в большинстве случаев соответствовали бронхитическому фенотипу.

При сборе анамнеза было установлено, что у больных с обострением ХОБЛ отмечалась большая приверженность к базисной терапии. Для

сравнения, в группе ВП с ХОБЛ, большинство больных применяли только бронхолитики короткого действия – в 62,9% случаев. В группе больных ХОБЛ, большая часть пациентов использовали М-холинолитики длительного действия – в 50% случаев. В 35% случаев эти пациенты принимали ингаляционные ГКС+β2 агонисты длительного действия. В группе ВП с ХОБЛ с одинаковой частотой встречались больные, применявшие ингаляционные ГКС+β2 агонисты и М-холинолитики длительного действия (по 18,5% случаев).

У больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ были выявлены различные коморбидные состояния. Среди сопутствующей патологии у больных наиболее часто встречались сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Тем не менее, индекс коморбидности Charlson у больных ВП с ХОБЛ был выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($5,5 \pm 0,3$ балла vs $4,8 \pm 0,2$ балла; $p < 0,05$).

При госпитализации у больных с обострением ХОБЛ реже, чем у больных ВП с ХОБЛ отмечалась гипертермия (таблица 10).

Таблица 10 – Клинические симптомы у больных ВП с ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ при госпитализации

Клинические симптомы	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ХОБЛ (n=40)
Температура тела:		
лихорадка выше 38°C, n (%)	16 (29,6)	6 (15)
лихорадка до 38°C, n (%)	28 (51,8)	4 (10)
в пределах нормы, n (%)	10 (18,5)	30 (75)
Одышка:		
в покое, n (%)	34 (62,9)	12 (30)
при физической нагрузке, n (%)	20 (37,0)	28 (70)
Кашель:		
с выделением мокроты, n (%)	43 (79,6)	29 (72,5)
сухой, n (%)	7 (12,9)	11 (27,5)
Мокрота:		
слизистая, n (%)	18 (33,3)	22 (55)
гнойная, n (%)	26 (48,1)	5 (12,5)
ржавого характера, n (%)	10 (18,5)	2 (5)
Плевральные боли, n (%)	30 (55,5)	14 (35,0)
ЧД, в минуту	$24,01 \pm 1,1$	$21,3 \pm 1,2^1$
mMRC, баллы	$3,8 \pm 0,3$	$2,09 \pm 0,3^1$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ		

Лишь у 15% больных обострение ХОБЛ сопровождалось лихорадкой выше 38°C , тогда как у 75% больных температура тела была в пределах нормы.

У всех больных ХОБЛ, включенных в исследование были жалобы на одышку и кашель. Одышку в покое ощущали 30% этих больных, а у 70% она появлялась при ходьбе. У 55% больных ХОБЛ был кашель со слизистой мокротой, у 12,5% с гнойной мокротой и у 5% с мокротой ржавого характера. Боли в грудной клетке, связанные с дыханием, отмечали 27,5% больных с обострением ХОБЛ. Для сравнения, в группе ВП с ХОБЛ больные чаще предъявляли жалобы на одышку в покое, боли в грудной клетке и гнойный характер выделяемой мокроты. При объективном осмотре частота дыхания (ЧД) у больных ВП с ХОБЛ была выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($24,01 \pm 1,1$ в мин. vs $21,3 \pm 1,2$ в мин.; $p < 0,05$). Выраженность одышки по шкале mMRC у больных ВП с ХОБЛ оказалась так же выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($3,8 \pm 0,3$ балла vs $2,09 \pm 0,3$ балла; $p < 0,05$). В дополнение к этому, комплексная оценка выраженности респираторных симптомов в баллах: кашля, одышки, количества выделяемой мокроты, хрипов в легких, ночных симптомов показала, что кумулятивный индекс (КИ) тоже был выше у больных ВП с ХОБЛ. Данный показатель у них составил $2,55 \pm 0,05$ балла, тогда как у больных ХОБЛ – $2,03 \pm 0,08$ балла ($p < 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Выраженность респираторных симптомов у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ при госпитализации

Показатель	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ХОБЛ (n=40)
Одышка, баллы	$2,92 \pm 0,02$	$2,45 \pm 0,01^1$
Кашель, баллы	$3,0 \pm 0,01$	$2,79 \pm 0,05$
Хрипы в легких, баллы	$3,0 \pm 0,02$	$2,61 \pm 0,03^1$
Выделение мокроты, баллы	$3,84 \pm 0,03$	$2,31 \pm 0,01^1$
Ночные симптомы, баллы	0	0
Кумулятивный индекс (КИ), баллы	$2,55 \pm 0,05$	$2,03 \pm 0,08^1$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ		

При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ и с обострением ХОБЛ в гемограмме было повышено содержание эритроцитов и гемоглобина ($p<0,05$) (таблица 12).

Таблица 12 – Гематологические и биохимические показатели у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ при госпитализации

Параметры	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ХОБЛ (n=40)
Гемоглобин, г/л	128,9±11,5	143,8±18,7 ¹	151±24,9 ¹
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,8±0,2	5,55±0,1 ¹	5,20±0,6 ¹
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л	6,8±0,3	9,8±0,3 ¹	9,1±0,2 ¹
СОЭ, мм/ч	6,1±0,02	22,0±1,3 ¹	7,2±1,1 ^{1,2}
Креатинин, мкмоль/л	70,5±2,1	111,9±4,7 ¹	94,2±6,4
Мочевина, ммоль/л	3,3±0,2	7,88±0,4 ¹	5,07±0,9
СРП, мг/л	4,08±0,1	34,1±3,3 ¹	23,4±0,4 ^{1,2}
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ¹ – $p<0,05$ различия по сравнению со здоровыми; ² – $p<0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ			

В периферической крови у больных ВП с ХОБЛ и у больных ХОБЛ отмечался умеренный лейкоцитоз. Достоверных отличий в содержании форменных элементов в крови между больными выделенных групп не было выявлено. Но у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, были выше показатели СОЭ ($p<0,05$).

Уровень креатинина и мочевины в крови у больных с обострением ХОБЛ не отличался от показателей здоровых лиц, тогда как у больных ВП с ХОБЛ содержание продуктов азотистого обмена был повышен.

У больных были выявлены значительные изменения в содержании сывороточного СРП. Его уровень у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ повышался в среднем в 5,7-8,3 раза, по сравнению с контрольными значениями (соответственно 34,1±3,3 мг/л и 23,4±0,4 мг/л vs 4,08±0,1; $p<0,05$). При этом содержание СРП в крови у больных ВП с ХОБЛ оказалось выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($p<0,05$).

При культуральном исследовании мокроты у больных с обострением ХОБЛ только в 5% случаев был выявлен *Str. pneumoniae*. В мокроте больных ВП с ХОБЛ данный возбудитель выявлялся чаще: в 25,9% случаев.

Исследование функции легких больных показало наличие более выраженных нарушений у больных ВП с ХОБЛ (таблица 13). У них значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ были ниже, чем у больных с обострением ХОБЛ и составили $43,4 \pm 3,3\%$ и $26,2 \pm 2,3\%$ против $56,8 \pm 2,1\%$ и $36,5 \pm 1,3\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 13 – Данные инструментальных методов исследования у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ при госпитализации

Виды исследования	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)	Больные ХОБЛ(n=40)
Спирография:		
ФЖЕЛ, % долж.	$43,4 \pm 3,3$	$56,8 \pm 2,1^1$
ОФВ ₁ , % долж.	$26,2 \pm 2,3$	$36,5 \pm 1,3^1$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$42,4 \pm 1,2$	$47,9 \pm 2,2^1$
Пульсоксиметрия:		
SpO ₂ , %	$88,2 \pm 2,2$	$91,1 \pm 2,7$
Электрокардиография:		
Синусовая тахикардия, n (%)	24 (44,4)	16 (40,0)
Перегрузка правых отделов сердца, n (%)	13 (24,0)	6 (15,0)
Нарушения, n (%):		
метаболических процессов	29 (53,7)	20 (50,0)
проводимости	18 (33,3)	10 (25,0)
ритма	10 (18,5)	5 (12,5)
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ		

Развитие дыхательной недостаточности у больных, включенных в исследование, сопровождалось снижением оксигенации артериальной крови. Показатели SpO₂ у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами, были снижены (соответственно $88,2\% \pm 2,2$ и $91,1\% \pm 2,7$ vs $97,6 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$). По этому параметру достоверных отличий между больными этих групп не было выявлено ($p > 0,05$).

При электрокардиографическом исследовании у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, чаще регистрировались перегрузка правых отделов сердца, нарушения проводимости и ритма.

ЭХО-КГ была проведена у 31 пациента ВП с ХОБЛ (57% случаев) и у 33 пациентов с обострением ХОБЛ (82,5% случаев). При этом у больных ВП с

ХОБЛ средние значения СДЛА оказались выше, чем у больных ХОБЛ ($39,1 \pm 0,7$ мм. рт. ст. vs $34,4 \pm 0,5$ мм. рт. ст.; $p < 0,05$).

В таблице 14 представлены данные о динамике клинических и инструментальных показателей у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ.

Таблица 14 – Динамика клинических и инструментальных показателей у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ

Параметры	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ХОБЛ (n=40)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КИ, баллы	$2,55 \pm 0,05$	$1,57 \pm 0,07^2$	$2,03 \pm 0,08^1$	$1,26 \pm 0,05^{2,3}$
mMRC, баллы	$3,8 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,1^2$	$2,09 \pm 0,3^1$	$1,8 \pm 0,1^{2,3}$
ФЖЕЛ, % долж.	$43,4 \pm 3,3$	$49,7 \pm 2,2^2$	$56,8 \pm 2,1^1$	$59,1 \pm 2,1^3$
ОФВ ₁ , % долж.	$26,2 \pm 2,3$	$30,5 \pm 1,8^2$	$36,5 \pm 1,3^1$	$39,1 \pm 1,2^3$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$42,4 \pm 1,2$	$48,4 \pm 1,4$	$47,9 \pm 2,2^1$	$50,1 \pm 2,5^3$
SpO ₂ , %	$88,2 \pm 2,2$	$94,2 \pm 2,4^2$	$91,1 \pm 2,7^1$	$93,1 \pm 2,5$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; ² – $p < 0,05$ различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; ³ – $p < 0,05$ различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ				

В процессе лечения у больных с обострением ХОБЛ и ВП с ХОБЛ уменьшилась выраженность респираторных симптомов. Величина КИ у больных ВП с ХОБЛ снизилась с $2,55 \pm 0,05$ баллов до $1,57 \pm 0,07$ баллов ($p < 0,05$), а у больных ХОБЛ с $2,03 \pm 0,08$ баллов до $1,26 \pm 0,05$ баллов ($p < 0,05$). Данный показатель у больных ХОБЛ после лечения оказался ниже, чем у больных ВП с ХОБЛ ($p < 0,05$).

Интенсивность одышки по шкале mMRC у больных ХОБЛ снизилась с $2,09 \pm 0,3$ баллов до $1,8 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$), а у больных ВП с ХОБЛ с $3,8 \pm 0,3$ баллов до $2,3 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$). Выраженность одышки по этой шкале после лечения у больных ВП с ХОБЛ оказалась так же выше, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

У больных ХОБЛ динамика ФЖЕЛ и ОФВ₁ была статистически не значимой. До лечения они составили соответственно $56,8 \pm 2,1\%$ и $36,5 \pm 1,3\%$, а после лечения соответственно $59,1 \pm 2,1\%$ и $39,1 \pm 1,2\%$ ($p > 0,05$). У больных ВП с ХОБЛ отмечался прирост функциональных показателей. У них значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ повысились с $43,4 \pm 3,3\%$ и $26,2 \pm 2,3\%$ до $49,7 \pm 2,2\%$ и $30,5 \pm 1,8\%$ соот-

ответственно ($p < 0,05$). Тем не менее, между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения сохранялись достоверные различия показателей функции легких. Нарушения ФЖЕЛ и ОФВ₁ были более выраженными у больных ВП с ХОБЛ ($p < 0,05$).

В динамике у больных ХОБЛ и ВП с ХОБЛ повысились показатели оксигенации артериальной крови. Отличия по этому параметру между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения не были достоверными (соответственно $94,2\% \pm 2,4$ vs $93,1\% \pm 2,5$; $p > 0,05$).

На фоне лечения у больных с обострением ХОБЛ содержание лейкоцитов в периферической крови не изменилось и оставалось высоким ($9,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ vs $9,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$; $p > 0,05$). Достоверных отличий в содержании лейкоцитов в крови между группами больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ не было выявлено ($9,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ vs $9,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$; $p > 0,05$) (рисунок 6).

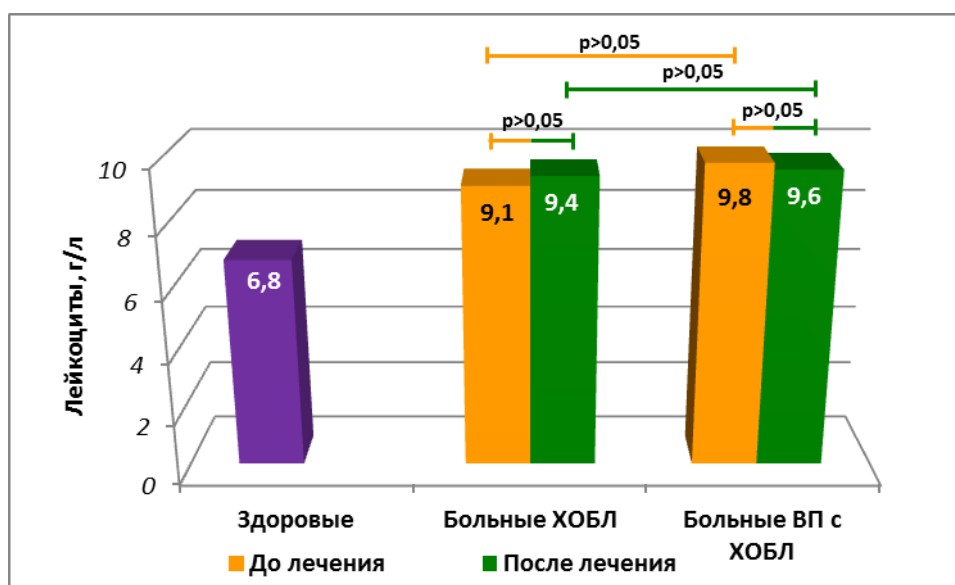


Рисунок 6 – Динамика содержания лейкоцитов в крови у больных с обострением ХОБЛ и ВП с ХОБЛ.

В результате лечения уровень сывороточного СРП у больных ХОБЛ снизился в 2,8 раза (с $23,4 \pm 0,4$ мг/л до $8,2 \pm 0,9$ мг/л; $p < 0,05$) (рисунок 7). У больных ВП с ХОБЛ после лечения содержание СРП в крови тоже снизилось, но оказалось в 2,6 раза выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($34,1 \pm 3,3$ мг/л vs $13,1 \pm 1,3$ мг/л; $p < 0,05$).

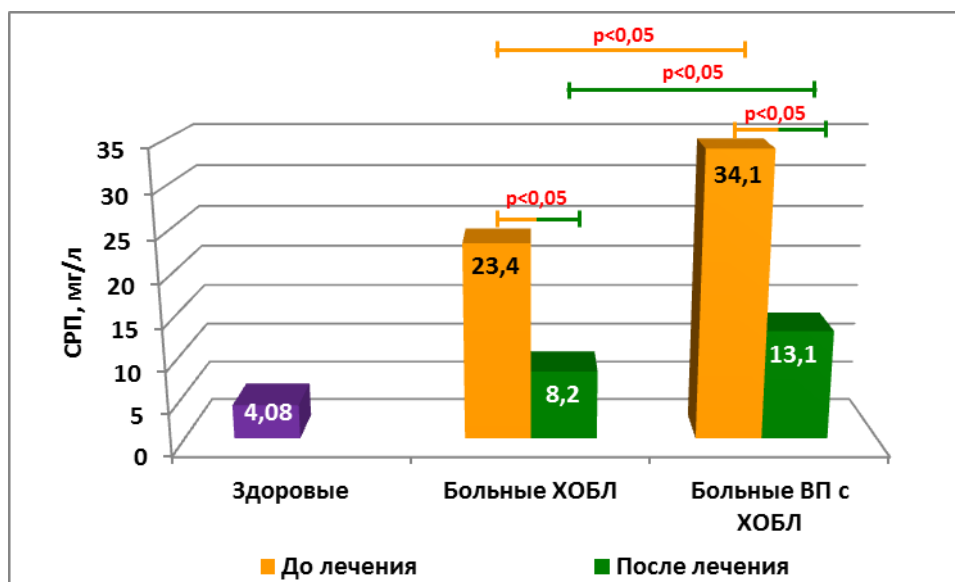


Рисунок 7 – Динамика содержания СРП в крови больных с обострением ХОБЛ и ВП с ХОБЛ.

Длительность стационарного лечения у больных с обострением ХОБЛ, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ была меньше и составила $15,2 \pm 0,6$ дня vs $19,2 \pm 0,7$ дня ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ, при госпитализации были выше индекс коморбидности, кумулятивный индекс (КИ) респираторных симптомов, выраженность одышки по шкале mMRC, уровень сывороточного СРП в крови, ниже показатели функции легких и сатурация артериальной крови. При культуральном исследовании мокроты у них чаще высевался *Str. pneumoniae*. У больных ВП с ХОБЛ были длительнее и сроки стационарного лечения.

После лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, сохранялись более выраженными клинические симптомы заболевания, повышенным содержанием маркера воспаления – сывороточного СРП.

3.3. Процессы свободнорадикального окисления в группах обследованных

3.3.1. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови у здоровых лиц

Дополнительную информацию о функциональном состоянии организма и общих закономерностях развития патологических процессов, в том числе и воспалительного характера, представляет регистрация ХЛ биологических субстратов. ХЛ методы исследования были использованы в комплексе обследования больных. С целью выработки нормальных показателей ХЛ цельной крови были обследованы 30 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Типичные примеры записи спонтанной (СПХЛ) и индуцированной пи-рогеналом люминолзависимой хемилюминесценции (ИНХЛ) цельной крови здоровых доноров приведены на рисунке 8.

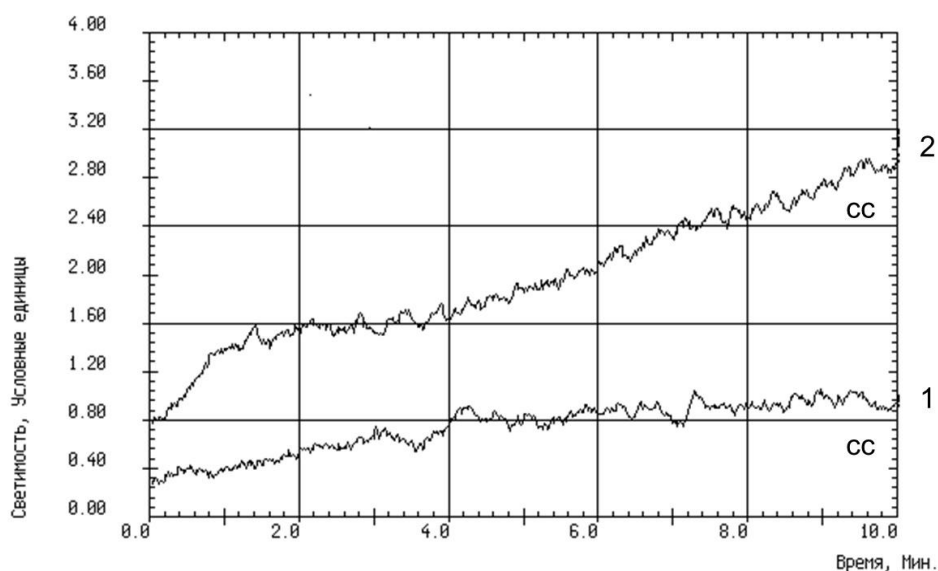


Рисунок 8 – Пример записи спонтанной (1) и индуцированной (2) пи-рогеналом люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови здорового человека.

Примечание: СС – светосумма хемилюминесценции крови

Спонтанная ХЛ представляет информацию об интенсивности генерации АФК в крови, а индуцированная – о резервных возможностях фагоцитирующих

клеток. Светосумма (СС) ХЛ за время измерения является интегральным показателем интенсивности генерации АФК в крови.

У здоровых лиц показатели светосуммы (СС) спонтанной (СП) и индуцированной (ИН) хемилюминесценции крови составили $6,39 \pm 0,47$ отн.ед. и $117,9 \pm 6,31$ отн.ед. соответственно.

В живых системах равновесие в состоянии процессов свободнорадикального окисления осуществляется защитной антиоксидантной системой (АОС). Интегральным показателем ее активности является состояние общего антиоксидантного статуса крови. У здоровых доноров этот показатель составил $1,21 \pm 0,04$ ммоль/л. В дальнейших наших исследованиях, мы использовали результаты, полученные у здоровых доноров в качестве нормативов для сравнения с показателями ХЛ и АОС крови больных.

3.3.2. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией

Исследование ХЛ и АОС крови больных ВП с ХОБЛ и ВП, включенных в исследование, выявило следующее (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика показателей ХЛ и общего АОС крови у больных ВП с ХОБЛ и ВП

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ВП (n=40)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ХЛ крови (отн. ед):					
СС СПХЛ	$6,39 \pm 0,47$	$4,91 \pm 0,31^1$	$4,89 \pm 0,23^1$	$4,82 \pm 0,34^1$	$5,98 \pm 0,33^{3,4}$
СС ИНХЛ	$117,9 \pm 6,31$	$81,1 \pm 7,02^1$	$135,11 \pm 9,21^{1,3}$	$77,4 \pm 4,15^1$	$97,01 \pm 5,52^{1,3,4}$
АОС крови (ммоль/л)	$1,21 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,03^1$	$0,83 \pm 0,03^{1,3}$	$1,82 \pm 0,07^{1,2}$	$1,95 \pm 0,05^{1,4}$
Примечание: ¹ – $p < 0,05$ различия по сравнению со здоровыми; ² – $p < 0,05$ различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП; ³ – $p < 0,05$ различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ВП; ⁴ – $p < 0,05$ различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП					

При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ и ВП, по сравнению со здоровыми лицами, показатели ХЛ крови были низкими ($p < 0,05$). У больных ВП с ХОБЛ величины СС СПХЛ и СС ИНХЛ составили $4,91 \pm 0,31$ отн.ед. и $81,1 \pm 7,02$ отн. ед. соответственно. У больных ВП значения СС СПХЛ и СС ИНХЛ составили соответственно $4,82 \pm 0,34$ отн.ед. и $77,4 \pm 4,15$ отн. ед. Полученные данные свидетельствовали о пониженной продукции АФК фагоцитирующими клетками крови и снижении их микробицидного потенциала. Достоверных отличий в величине СС СПХЛ и СС ИНХЛ между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП до лечения не было установлено ($p > 0,05$).

Исследование общего антиоксидантного статуса (АОС) сыворотки крови показало, что в группе больных ВП с ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами, его значения оказались ниже в среднем 1,2 раза ($p < 0,05$).

Напротив, у больных ВП показатели АОС сыворотки крови при госпитализации были повышены, их средние значения составили $1,82 \pm 0,07$ ммоль/л против $1,21 \pm 0,04$ ммоль/л у здоровых лиц ($p < 0,05$).

В динамике лечения у пациентов ВП показатель СПХЛ крови повысился с $4,82 \pm 0,34$ отн. ед. до $5,98 \pm 0,33$ отн. ед. ($p < 0,05$) и достиг контрольных значений (таблица 15). Интенсивность СС ИНХЛ у них также возросла с $77,4 \pm 4,15$ отн. ед до $97,01 \pm 5,52$ отн. ед. ($p < 0,05$). Значения общего АОС крови у этих больных сохранялись на высоком уровне ($1,82 \pm 0,07$ ммоль/л vs $1,95 \pm 0,05$ ммоль/л; $p > 0,05$).

В процессе лечения у больных ВП с ХОБЛ значения СС СПХЛ оставались без динамики низкими ($4,91 \pm 0,31$ отн. ед vs $4,89 \pm 0,23$ отн. ед; $p > 0,05$). При этом, интенсивность СС ИНХЛ у них возросла в среднем в 1,6 раза (с $81,1 \pm 7,02$ отн. ед до $135,11 \pm 9,21$ отн. ед.; $p < 0,05$) и оказалась выше, чем у больных ВП и у здоровых доноров.

Примечательно, что в этой группе больных произошло дальнейшее снижение общего АОС крови. После лечения показатели общего АОС крови у них оказались ниже, чем у больных ВП и здоровых лиц соответственно в 2,4 и 1,4 раза ($0,83 \pm 0,03$ ммоль/л vs $1,95 \pm 0,05$ ммоль/л и $1,21 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$).

3.3.3. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ

При сравнительном анализе продукции АФК и общего АОС сыворотки крови у больных ВП с ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ были выявлены следующие особенности (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика показателей ХЛ и общего АОС крови у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ХОБЛ (n=40)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ХЛ крови (отн.ед):					
СС СПХЛ	6,39±0,47	4,91±0,31 ¹	4,89±0,23 ¹	4,32±0,31 ^{1,2}	4,96±0,32 ^{1,3}
СС ИНХЛ	117,9±6,31	81,1±7,02 ¹	135,11±9,21 ^{1,3}	60,41±5,33 ^{1,2}	57,61±5,84 ^{1,4}
АОС крови (ммоль/л)	1,21±0,04	0,98±0,03 ¹	0,83±0,03 ^{1,3}	0,95±0,04 ¹	1,03±0,06 ^{1,4}
Примечание: ¹ – p<0,05 по сравнению со здоровыми; ² – p<0,05 различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; ³ – p<0,05 различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; ⁴ – p<0,05 различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ					

В обеих группах больных показатели спонтанной и индуцированной ХЛ крови оказались ниже, чем у здоровых в среднем в 1,3-1,9 раза, что свидетельствовало о депрессии микробицидной активности фагоцитирующих клеток. При этом у больных с обострением ХОБЛ, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, выявленные изменения носили более выраженный характер. У них СС СПХЛ и СС ИНХЛ составили 4,32±0,31 отн. ед. и 60,41±5,33 отн. ед. соответственно, против 4,91±0,31 отн. ед. и 81,1±7,02 отн. ед. соответственно у больных ВП с ХОБЛ (p<0,05).

У больных в обеих выделенных группах были сниженными и показатели общего АОС сыворотки крови. К примеру, у больных с обострением ХОБЛ общий АОС сыворотки крови был ниже, чем у здоровых в 1,3 раза (p<0,05).

Достоверных отличий в показателях общего АОС сыворотки крови между группами больных ХОБЛ и ВП с ХОБЛ не было выявлено ($0,95 \pm 0,04$ ммоль/л vs $0,98 \pm 0,03$ ммоль/л; $p > 0,05$).

На фоне лечения у больных с обострением ХОБЛ интенсивность СС СПХЛ повысилась с $4,32 \pm 0,31$ отн. ед до $4,96 \pm 0,32$ отн. ед. ($p < 0,05$), но, как и у больных ВП с ХОБЛ, она оставалась ниже, чем у здоровых. Заметной динамики в значениях СС ИНХЛ крови у больных с обострением ХОБЛ не было отмечено. У них, как и прежде, была низкой интенсивность СС ИНХЛ ($60,41 \pm 5,33$ отн. ед. vs $57,61 \pm 5,84$ отн. ед.; $p > 0,05$). Достоверных отличий в значениях СС СПХЛ крови между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения не было выявлено. Но интенсивность СС ИНХЛ у больных ХОБЛ оказалась ниже, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, более чем в 2,5 раза ($57,61 \pm 5,84$ отн. ед. vs $135,11 \pm 9,21$ отн. ед. соответственно; $p < 0,05$).

В динамике наблюдения у больных с обострением ХОБЛ не произошли существенные изменения и в состоянии общего АОС крови. У них этот показатель оставался по-прежнему ниже, чем у здоровых лиц ($1,03 \pm 0,06$ ммоль/л vs $1,21 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$). Тем не менее у больных ХОБЛ после лечения, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, АОС крови оказался достоверно выше ($1,03 \pm 0,06$ ммоль/л vs $0,83 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ снижена продукция АФК в крови. При этом общий АОС крови у больных ВП повышен, тогда как у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ он был сниженным.

После лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и обострением ХОБЛ отмечались более выраженные нарушения продукции АФК, произошло дальнейшее снижение общего АОС сыворотки крови.

3.3.4. Метаболизм оксида азота у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией

Исследование содержания стабильных метаболитов оксида азота: нитрит-анионов (NO_2^-), нитрат-анионов (NO_3^-) и их суммарной концентрации ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в сыворотке крови исследуемых групп больных ВП с ХОБЛ и ВП показало следующее (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика содержания метаболитов NO и их суммарной концентрации в крови у больных ВП с ХОБЛ и ВП (мкмоль/л)

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ВП (n=40)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
NO_2^-	1,29±0,21	3,21±0,18 ¹	2,35±0,21 ^{1,3}	2,81±0,12 ^{1,2}	1,20±0,12 ^{3,4}
NO_3^-	4,87±0,82	12,61±1,34 ¹	7,50±0,32 ^{1,3}	9,81±0,71 ^{1,2}	5,71±0,21 ^{3,4}
$\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	6,16±0,69	15,82±1,81 ¹	9,85±0,33 ^{1,3}	12,62±1,41 ^{1,2}	6,91±0,30 ^{3,4}
Примечание: ¹ – p<0,05 различия со здоровыми; ² – p<0,05 различия до лечения между группами больных ВП+ХОБЛ и ВП; ³ – p<0,05 различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ВП; ⁴ – p<0,05 различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП					

У здоровых лиц содержание активных метаболитов NO в крови составило NO_2^- 1,29±0,21 мкмоль/л, NO_3^- 4,87±0,82 мкмоль/л, их суммарная концентрация – 6,16±0,69 мкмоль/л.

У больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ были выявлены выраженные изменения показателей метаболизма оксида азота. В крови у этих больных по сравнению со здоровыми лицами уровень NO_2^- был выше в 2,5 раза, NO_3^- в 2,6 раза, а $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в 2,6 раза (p<0,05).

У больных ВП содержание метаболитов оксида азота и их суммарная концентрация в крови превышали контрольные значения более чем в 2 раза (таблица 17). Полученные данные являлись свидетельством развития нитрозивного стресса в выделенных группах больных ВП с ХОБЛ и ВП.

При этом у больных ВП с ХОБЛ содержание активных метаболитов NO в крови было выше, чем у больных ВП. У них, по сравнению с больными ВП,

уровень NO_2^- в крови составил $3,21 \pm 0,18$ мкмоль/л vs $2,81 \pm 0,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$); уровень NO_3^- $12,61 \pm 1,34$ мкмоль/л vs $9,81 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p < 0,05$); $\Sigma \text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ $15,82 \pm 1,81$ мкмоль/л vs $12,62 \pm 1,41$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

В процессе лечения у больных ВП с ХОБЛ содержание NO_2^- в крови снизилось с $3,21 \pm 0,18$ мкмоль/л до $2,35 \pm 0,21$ мкмоль/л ($p < 0,05$), значения NO_3^- снизились с $12,61 \pm 1,34$ мкмоль/л до $7,50 \pm 0,32$ мкмоль/л ($p < 0,05$), суммарная концентрация метаболитов NO с $15,82 \pm 1,81$ мкмоль/л до $9,85 \pm 0,33$ мкмоль/л; ($p < 0,05$). Следует отметить, что несмотря на проводимое лечение значения этих показателей в сыворотке крови у пациентов ВП с ХОБЛ превышали контрольные данные в среднем в 1,5-1,8 раза ($p < 0,05$).

Для сравнения, на фоне лечения у больных ВП уровень стабильных метаболитов оксида азота и их суммарная концентрация в сыворотке крови снизились в 1,7-2,2 раза и достигли нормальных значений (таблица 17). Так, по сравнению с исходными данными, в крови этих больных содержание NO_2^- составило $1,20 \pm 0,12$ мкмоль/л vs $2,81 \pm 0,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$), NO_3^- $5,71 \pm 0,21$ мкмоль/л vs $9,81 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p < 0,05$), $\Sigma \text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ $6,91 \pm 0,30$ мкмоль/л vs $12,62 \pm 1,41$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

3.3.5. Метаболизм оксида азота у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ

При сравнительном анализе динамики содержания активных метаболитов оксида азота и их суммарной концентрации в сыворотке крови больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ были выявлены следующие особенности (таблица 18). У больных ХОБЛ обострение заболевания сопровождалось повышением содержания активных метаболитов оксида азота и их суммарной концентрации в крови. В сыворотке крови у больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами, содержание NO_2^- было выше в 2,2 раза, NO_3^- в 1,9 раза, $\Sigma \text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ в 2 раза ($p < 0,05$).

Таблица 18 – Динамика содержания метаболитов NO и их суммарной концентрации в крови у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ (мкмоль/л)

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ХОБЛ (n=40)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
NO ₂ ⁻	1,29±0,21	3,21±0,18 ¹	2,35±0,21 ^{1,3}	2,83±0,20 ¹	1,63±0,04 ^{1,3,4}
NO ₃ ⁻	4,87±0,82	12,61±1,34 ¹	7,50±0,32 ^{1,3}	9,53±0,61 ^{1,2}	7,35±0,13 ^{1,3}
ΣNO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻	6,16±0,69	15,82±1,81 ¹	9,85±0,33 ^{1,3}	12,36±0,86 ^{1,2}	8,98±0,21 ^{1,3}
Примечание: ¹ – p<0,05 различия со здоровыми; ² – p<0,05 различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; ³ – p<0,05 различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; ⁴ – p<0,05 различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ					

По сравнению с больными ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ нарушения метаболизма оксида азота в сыворотке крови были более выраженными. Так, у них содержание в крови NO₃⁻ и ΣNO₂⁻/NO₃⁻ оказалось выше, чем у больных с обострением ХОБЛ в среднем в 1,3 раза (p<0,05).

В процессе лечения у больных с обострением ХОБЛ, произошло достоверное снижение содержания активных метаболитов оксида азота и их суммарной концентрации в сыворотке крови (таблица 18). У этих больных уровень NO₂⁻ снизился с 2,83±0,20 мкмоль/л до 1,63±0,04 мкмоль/л; (p<0,05), NO₃⁻ с 9,53±0,61 мкмоль/л до 7,35±0,13 мкмоль/л; (p<0,05), ΣNO₂⁻/NO₃⁻ с 12,36±0,86 мкмоль/л до 8,98±0,21 мкмоль/л; (p<0,05).

Однако эти показатели у больных ХОБЛ, как и у больных ВП с ХОБЛ, оставались выше контрольных значений. Тем не менее, при сравнении показателей метаболизма NO в сыворотке крови у больных группы ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ после проведенного лечения обращало на себя внимание отличия в содержании NO₂⁻. Уровень NO₂⁻ в сыворотке крови больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных с обострением ХОБЛ (2,35±0,21 мкмоль/л vs 1,63±0,04 мкмоль/л; p<0,05).

Таким образом, у больных ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ течение заболевания сопровождается развитием нитрозивного стресса, выражающимся повышением уровня стабильных метаболитов NO и их суммарной концентрации в сыворотке крови. У больных ВП с ХОБЛ интенсивность нитрозивного стресса в крови была выше, по сравнению с больными ВП и с обострением ХОБЛ.

После лечения в группе больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и обострением ХОБЛ, сохранялись выраженные нарушения метаболизма NO в крови.

3.4. Состояние системного иммунитета в группах обследованных больных

3.4.1. Показатели системного иммунитета у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с внебольничной пневмонией

Результаты иммунологических исследований у больных ВП с ХОБЛ и ВП показали наличие различного характера нарушений во всех звеньях иммунной системы (таблица 19).

У больных ВП с ХОБЛ и ВП при госпитализации, по сравнению со здоровыми лицами, было повышено содержание лейкоцитов в крови. При этом у больных ВП с ХОБЛ было снижено как относительное, так и абсолютное содержание лимфоцитов, $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов и NK-клеток ($CD16^+CD56^+$) ($p<0,05$). Напротив, относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов ($CD19^+$) у больных ВП с ХОБЛ по сравнению со здоровыми было повышено (соответственно $14,5\pm0,92\%$ и $0,26\pm0,009 \cdot 10^9/\text{л}$ vs $7,6\pm0,31\%$ и $0,15\pm0,007 \cdot 10^9/\text{л}$; $p<0,05$).

У пациентов ВП течение заболевания также сопровождалось снижением относительного количества лимфоцитов, относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$) и

НК-клеток (CD16⁺CD56⁺), повышением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19⁺) ($p<0,05$).

Таблица 19 – Динамика иммунологических показателей у больных ВП с ХОБЛ и ВП

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ВП (n=40)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2±0,27	9,6±0,41 ¹	9,84±0,54 ¹	9,83±0,33 ¹	7,95±0,44 ^{1,3,4}
Лимфоциты, %	31,7±1,23	18,6±0,21 ¹	19,5 ±0,44 ¹	19,2±0,57 ¹	25,4±1,04 ^{1,3,4}
абс., 10 ⁹ /л	1,97±0,07	1,76±0,02 ¹	1,88±0,04 ³	1,87±0,04	2,03±0,06 ³
CD3 ⁺ , %	75,1±0,81	55,6±1,13 ¹	66,8±1,65 ^{1,3}	68,4±1,20 ^{1,2}	72,5±1,23 ^{3,4}
абс., 10 ⁹ /л	1,48±0,05	0,96±0,04 ¹	1,36±0,08 ^{1,3}	1,27±0,02 ^{1,2}	1,44±0,03 ^{3,4}
CD4 ⁺ , %	49,4±0,91	34,5±0,91 ¹	43,3±1,19 ^{1,3}	48,5±1,05 ²	50,1±1,32 ⁴
абс., 10 ⁹ /л	0,97±0,04	0,62±0,03 ¹	0,83±0,06 ^{1,3}	0,92±0,01 ²	1,03±0,02 ⁴
CD8 ⁺ , %	25,7±0,52	21,0±0,66 ¹	23,4±0,85 ^{1,3}	19,7±0,80 ¹	21,6±0,72 ^{1,3}
абс., 10 ⁹ /л	0,51±0,02	0,37±0,01 ¹	0,44±0,03 ^{1,3}	0,37±0,01 ¹	0,44±0,03 ^{1,3}
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %, абс., 10 ⁹ /л	13,7±0,34 0,27±0,009	11,3±0,53 ¹ 0,21±0,008 ¹	9,44±0,55 ¹ 0,19±0,01 ¹	10,3±0,42 ¹ 0,18±0,001 ¹	11,2±0,41 ^{1,3,4} 0,22±0,004 ^{1,3,4}
CD19 ⁺ , %	7,6±0,31	14,5±0,92 ¹	11,9±0,73 ^{1,3}	13,5±0,32 ¹	8,58±0,34 ^{1,3,4}
абс., 10 ⁹ /л	0,15±0,007	0,26±0,009 ¹	0,23±0,01 ^{1,3}	0,25±0,015	0,16±0,002 ^{1,3,4}
IgA, г/л	2,15±0,09	1,67±0,09 ¹	2,1±0,11 ³	1,98±0,05 ^{1,2}	2,12±0,06 ³
IgM, г/л	1,48±0,07	1,98±0,05 ¹	1,85±0,06 ^{1,3}	1,73±0,08 ^{1,2}	1,51±0,04 ^{3,4}
IgG, г/л	13,2±0,38	12,2±0,23 ¹	10,5±0,15 ^{1,3}	11,33±0,27 ¹	12,17±0,24 ^{1,3,4}
ЦИК, усл.ед.	29,57±2,15	83,3±5,76 ¹	64,5±4,06 ^{1,3}	81,4±3,01 ¹	70,1±3,05 ^{1,3}
ИЛ 6, пкг/мл	1,65±0,14	10,54±0,63 ¹	14,4±0,99 ^{1,3}	15,43±1,55 ^{1,2}	4,57±0,56 ^{1,3,4}
TNF-α, пкг/мл	1,43±0,19	4,83±0,31 ¹	4,61±0,42 ¹	4,22±0,34 ¹	2,01±0,22 ^{1,3,4}
ФИ %	63,6±3,44	54,2±3,44 ¹	52,3±3,21 ¹	54,6±2,37 ¹	60,1±2,61 ^{3,4}
ФЧ	5,34±0,15	4,81±0,18 ¹	4,64±0,16 ¹	4,75±0,12 ¹	5,2±0,13 ^{3,4}
Примечание: ¹ – различия со здоровыми ($p<0,05$); ² – различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП до лечения ($p<0,05$); ³ – различия в группах больных ВП с ХОБЛ и ВП после лечения ($p<0,05$); ⁴ – различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП после лечения ($p<0,05$)					

В отличие от больных ВП с ХОБЛ, у больных с ВП относительное и абсолютное количества Т-хелперов не отличалось от нормальных значений (48,5±1,05% и 0,92±0,01×10⁹/л vs 49,4±0,91% и 0,97±0,04×10⁹/л; $p>0,05$). При этом относительное и абсолютное содержание CD8⁺-лимфоцитов, В-

лимфоцитов (CD19⁺) и NK-клеток у больных ВП не имело достоверных отличий с больными ВП с ХОБЛ ($p > 0,05$).

Для больных ВП с ХОБЛ и ВП были характерными нарушения и в гуморальном звене иммунитета. В сыворотке крови у них было достоверно снижено содержание IgA и IgG, напротив увеличен уровень IgM ($p < 0,05$). При этом у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, содержание IgM в сыворотке крови было выше ($1,98 \pm 0,05$ г/л vs $1,73 \pm 0,08$ г/л; $p < 0,05$), а IgA напротив, ниже ($1,67 \pm 0,09$ г/л vs $1,98 \pm 0,05$ г/л $p < 0,05$).

У больных в обеих группах оказалось повышенным уровень ЦИК в среднем в 2,7-2,8 раза. Достоверных отличий по уровню ЦИК между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП не было выявлено ($p > 0,05$).

При исследовании иммунорегуляторных субстанций у больных ВП с ХОБЛ и ВП, по сравнению со здоровыми лицами, было выявлено повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и TNF- α , ($p < 0,05$). Примечательно, что у больных с ВП уровень ИЛ-6 оказался выше, чем у больных ВП с ХОБЛ в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$). Достоверных отличий в содержании TNF- α между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП не было выявлено ($p > 0,05$).

Течение заболевания у больных ВП с ХОБЛ и ВП сопровождалось нарушением процессов фагоцитоза. По сравнению со здоровыми лицами, у больных ВП с ХОБЛ и ВП отмечалось снижение количества фагоцитирующих клеток (ФИ) и их поглотительной способности (ФЧ) ($p < 0,05$). Статистически достоверных отличий в значениях ФЧ и ФИ между выделенными группами больных не было выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, для больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, были более выраженными нарушения в состоянии Т-хелперной клеточной активности, продукции IgA и IgM. У больных ВП, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, был выше уровень ИЛ-6.

В процессе лечения у больных произошли определенные изменения в состоянии иммунного статуса (таблица 19).

У больных ВП с ХОБЛ относительное содержание лимфоцитов оставалось без динамики низким ($18,6 \pm 0,21\%$ vs $19,5 \pm 0,44\%$; $p > 0,05$). По сравнению с исходными данными, у этих больных повысилось относительное и абсолютное количество $CD3^+$ -клеток ($55,6 \pm 1,13\%$ и $0,96 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ vs $66,8 \pm 1,65\%$ и $1,36 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), $CD4^+$ -клеток ($34,5 \pm 0,91\%$ и $0,62 \pm 0,03$ vs $43,3 \pm 1,19\%$ и $0,83 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), $CD8^+$ -клеток ($21,0 \pm 0,66\%$ и $0,37 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ vs $23,4 \pm 0,85\%$ и $0,44 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$). Однако количество этих клеток оставалось достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,05$). На фоне лечения у больных ВП с ХОБЛ отмечалась тенденция к снижению относительного и абсолютного количества $CD16^+CD56^+$ и $CD19^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$). При этом у этих больных уровень В-лимфоцитов оказался выше, а НК-клеток соответственно значимо ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Несколько иная картина наблюдалась у больных с ВП (таблица 19). В результате проведенного лечения у них повысилось относительное и абсолютное содержание лимфоцитов (соответственно с $19,2 \pm 0,57\%$ и $1,87 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ до $25,4 \pm 1,04\%$ и $2,03 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$), $CD3^+$ -лимфоцитов (соответственно с $68,4 \pm 1,20\%$ и $1,27 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ до $72,5 \pm 1,23\%$ и $1,44 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$), $CD8^+$ -лимфоцитов (соответственно с $19,7 \pm 0,80\%$ и $0,37 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ до $21,6 \pm 0,72\%$ и $0,44 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$) и НК-клеток (соответственно с $10,3 \pm 0,42\%$ и $0,18 \pm 0,001 \times 10^9/\text{л}$ до $11,2 \pm 0,41\%$ и $0,22 \pm 0,004 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$).

При этом у больных ВП абсолютное содержание лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание $CD3^+$ и $CD4^+$ -клеток достигли контрольных значений, наблюдалась тенденция к нормализации уровня В-лимфоцитов. Так например, содержание $CD19^+$ -клеток у этих больных снизилось более чем в 1,5 раза ($p < 0,05$).

При сравнении показателей клеточного иммунитета обращало на себя внимание, что у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, после проведенного лечения было достоверно ниже относительное и абсолютное содержание $CD3^+$ -лимфоцитов ($66,8 \pm 1,65\%$ и $1,36 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ vs $72,5 \pm 1,23\%$ и $1,44 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) и $CD4^+$ -лимфоцитов ($43,3 \pm 1,19\%$ и $0,83 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ vs

50,1±1,32% и $1,03 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), NK-клеток ($9,44 \pm 0,55\%$ и $0,19 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ vs $11,2 \pm 0,41\%$ и $0,22 \pm 0,004 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) и выше уровень В-лимфоцитов ($11,9 \pm 0,73\%$ и $0,23 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ vs $8,58 \pm 0,34\%$ и $0,16 \pm 0,002 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$).

Определенные изменения произошли у исследуемых больных в состоянии гуморального иммунитета. У больных ВП с ХОБЛ и ВП в сыворотке крови повысилось и достигло нормальных значений содержание IgA, наблюдалась тенденция к снижению IgM. При этом у больных ВП с ХОБЛ уровень IgM в крови оказался выше, чем у больных ВП ($1,85 \pm 0,06$ г/л vs $1,51 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$). На фоне лечения содержание IgG в сыворотке крови у больных ВП повысилось (с $11,33 \pm 0,27$ г/л до $12,17 \pm 0,24$ г/л; $p < 0,05$), тогда как у больных ВП с ХОБЛ произошло дальнейшее снижение его уровня (с $12,2 \pm 0,23$ г/л до $10,5 \pm 0,15$ г/л; $p < 0,05$).

В динамике наблюдения у больных в обеих группах понизилось содержание ЦИК в крови. Тем не менее, уровень ЦИК в крови у больных оставался высоким, по сравнению со здоровыми лицами в среднем в 2,2-2,4 раза ($p < 0,05$). По этому показателю достоверных отличий между больными с ВП и ВП с ХОБЛ не было выявлено.

К завершению курса лечения у больных с ВП наблюдалось снижение провоспалительных цитокинов в крови. У них уровень ИЛ-6 снизился с $15,43 \pm 1,55$ пкг/мл до $4,57 \pm 0,56$ пкг/мл ($p < 0,05$), а TNF-α с $4,22 \pm 0,34$ пкг/мл до $2,01 \pm 0,22$ пкг/мл ($p < 0,05$). Напротив, у больных ВП с ХОБЛ содержание в сыворотке крови ИЛ-6 даже повысилось с $10,54 \pm 0,63$ пкг/мл до $14,4 \pm 0,99$ пкг/мл ($p < 0,05$), а уровень TNF-α оставался без динамики высоким.

В итоге, после лечения у больных ВП с ХОБЛ содержание провоспалительных цитокинов TNF-α и ИЛ-6 в крови оказалось выше, чем у больных с ВП в среднем в 2,3 и 3,08 раза соответственно ($p < 0,05$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных с ВП повысилась и достигла контрольных значений. Напротив, у больных ВП с ХОБЛ, по срав-

нению с больными ВП, значения ФИ и ФЧ оставались низкими ($52,3 \pm 3,21\%$ и $4,64 \pm 0,16$ vs $60,1 \pm 2,61\%$ и $5,2 \pm 0,13$; $p < 0,05$).

Таким образом, течение заболевания у больных ВП с ХОБЛ и ВП сопровождается нарушениями клеточного, гуморального иммунитета, продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и TNF- α) в крови и фагоцитарной активности нейтрофилов. У пациентов ВП с ХОБЛ, по сравнению с пациентами ВП, ниже Т-хелперная клеточная активность, содержание IgA, выше уровень IgM в крови.

После лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП оставались низкими Т-хелперная активность, количество NK-клеток и уровень IgG, показатели фагоцитоза, высокими содержание CD19⁺ - клеток, IgM и провоспалительных цитокинов в крови.

3.4.2. Показатели системного иммунитета у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ и пациентов с обострением ХОБЛ

При сравнительном анализе иммунного статуса больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ были выявлены следующие особенности (таблица 20). У больных ХОБЛ обострение заболевания сопровождалось снижением относительного и абсолютного количества лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и NK-клеток ($p < 0,05$). Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) у этих больных не отличался от нормальных значений ($p > 0,05$). В то же время относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов у больных ХОБЛ оказалось выше, чем у здоровых лиц ($11,3 \pm 0,55\%$ и $0,22 \pm 0,015 \times 10^9/\text{л}$ vs $7,6 \pm 0,31\%$ и $0,15 \pm 0,007 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$).

При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ, как и у больных с обострением ХОБЛ, содержание лимфоцитов в крови так же было снижено. Однако у них, по сравнению с больными ХОБЛ, оказались ниже относительное и абсолютное количество CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$). По относительному и абсолютному содержанию NK-клеток у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ

достоверных отличий не было выявлено ($p>0,05$). Напротив, относительное и абсолютное содержание CD19⁺-лимфоцитов у больных ВП с ХОБЛ оказалось выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($p<0,05$).

Таблица 20 – Динамика иммунологических показателей у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные ВП с ХОБЛ (n=54)		Больные ХОБЛ (n=40)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2±0,27	9,6±0,41 ¹	9,84±0,54 ¹	9,45±0,53 ¹	8,52±0,44 ¹
Лимфоциты, % абс., 10 ⁹ /л	31,7±1,23 1,97±0,07	18,6±0,21 ¹ 1,76±0,05 ¹	19,5 ±0,44 ¹ 1,88±0,04 ³	19,4±0,44 ¹ 1,80±0,04 ¹	22,4±0,63 ^{1,3,4} 1,93±0,03
CD3 ⁺ , % абс., 10 ⁹ /л	75,1±0,81 1,48±0,05	55,6±1,13 ¹ 0,96±0,04 ¹	66,8±1,65 ^{1,3} 1,36±0,08 ^{1,3}	65,7±1,14 ^{1,2} 1,23±0,04 ^{1,2}	66,4±1,28 ¹ 1,25±0,06 ¹
CD4 ⁺ , % абс., 10 ⁹ /л	49,4±0,91 0,97±0,04	34,5±0,91 ¹ 0,62±0,03 ¹	43,3±1,19 ^{1,3} 0,83±0,06 ^{1,3}	40,3±1,05 ^{1,2} 0,74±0,05 ^{1,2}	42,1±1,16 ¹ 0,80±0,02 ¹
CD8 ⁺ , %, абс., 10 ⁹ /л	25,8±0,52 0,51±0,02	21,0±0,66 ¹ 0,37±0,01 ¹	23,4±0,85 ^{1,3} 0,44±0,03 ^{1,3}	26,1±0,84 ² 0,47±0,05 ²	23,3±1,08 0,45±0,03
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , % абс., 10 ⁹ /л	13,7±0,34 0,27±0,009	11,3±0,53 ¹ 0,21±0,008 ¹	9,44±0,55 ¹ 0,19±0,01 ¹	10,54±0,47 ¹ 0,18±0,02	12,4±0,52 ^{1,3,4} 0,23±0,04 ^{3,4}
CD19 ⁺ , % абс., 10 ⁹ /л	7,6±0,31 0,15±0,007	14,5±0,92 ¹ 0,26±0,009 ¹	11,9±0,73 ^{1,3} 0,23±0,01 ^{1,3}	11,3±0,55 ^{1,2} 0,22±0,015 ^{1,2}	9,88±0,35 ^{1,3,4} 0,18±0,02 ^{1,3,4}
IgA, г/л	2,15±0,09	1,67±0,09 ¹	2,1±0,11 ³	1,69±0,11 ¹	2,09±0,13 ³
IgM, г/л	1,48±0,07	1,98±0,05 ¹	1,85±0,06 ^{1,3}	1,78±0,06 ^{1,2}	1,63±0,04 ^{1,3,4}
IgG, г/л	13,2±0,38	12,2±0,23 ¹	10,5±0,15 ^{1,3}	11,7±0,21 ¹	11,2±0,18 ^{1,4}
ЦИК, усл.ед.	29,57±2,15	82,7±5,76 ¹	64,5±4,06 ^{1,3}	92,3±4,73 ¹	56,3±4,56 ^{1,3}
ИЛ 6, пкг/мл	1,65±0,14	10,54±0,63 ¹	14,4±0,99 ^{1,3}	7,34±0,44 ^{1,2}	9,5±1,21 ^{1,3,4}
TNF- α, пкг/мл	1,43±0,19	4,83±0,31 ¹	4,61±0,42 ¹	3,37±0,42 ^{1,2}	3,33±0,28 ^{1,4}
ФИ %	63,6±3,44	54,2±3,44 ¹	52,3±3,21 ¹	51,2±2,33 ¹	53,9±2,61 ¹
ФЧ	5,34±0,15	4,71±0,18 ¹	4,64±0,16 ¹	4,79±0,11 ¹	4,93±0,14 ¹
Примечание: ¹ – отличия со здоровыми ($p<0,05$); ² – отличия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ до лечения ($p<0,05$); ³ – отличия в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения ($p<0,05$); ⁴ – отличия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения ($p<0,05$)					

У больных с обострением ХОБЛ и ВП с ХОБЛ были выявлены нарушения в гуморальном звене иммунной системы. В сыворотке крови больных обеих групп было установлено снижение уровня IgA и IgG ($p<0,05$), увеличение

IgM ($p<0,05$). При этом в группе больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, содержание IgM в сыворотке крови было выше ($1,98\pm0,05$ г/л vs $1,78\pm0,06$ г/л; $p<0,05$). Содержание IgA и IgG в сыворотке крови у этих групп больных достоверно не отличались ($p>0,05$).

У больных в обеих группах было повышение уровня ЦИК крови в среднем в 2,8-3,1 раза, по сравнению с контрольными значениями. Достоверных отличий по уровню ЦИК между группами больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ не было выявлено ($p>0,05$).

При исследовании цитокинового статуса у больных обеих групп, было установлено повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и TNF- α , по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$). У больных ВП с ХОБЛ содержание этих иммунорегуляторных субстанций оказалось выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($p<0,05$).

Течение заболевания у исследуемых пациентов сопровождалось нарушением фагоцитарной активности нейтрофилов крови, что проявлялось снижением ФИ и ФЧ, по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$). Статистически достоверных отличий в значениях ФЧ и ФИ между выделенными группами больных не было выявлено ($p>0,05$).

В результате проведенного лечения у больных ХОБЛ повысилось относительное содержание лимфоцитов в крови ($19,4\pm0,44$ % vs $22,4\pm0,63$ %; $p<0,05$) (таблица 20). Несмотря на это относительное и абсолютное количество CD3⁺ и CD4⁺-лимфоцитов у них оставалось низким ($p<0,05$).

В динамике лечения у больных ХОБЛ отмечалась тенденция к снижению уровня CD19⁺-клеток ($11,3\pm0,55$ % и $0,22\pm0,015\times10^9$ /л vs $9,88\pm0,33$ % и $0,18\pm0,02\times10^9$ /л; $p<0,05$). Однако содержание этих клеток в крови больных ХОБЛ было достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p<0,05$). На фоне лечения абсолютное и относительное количество НК-клеток у больных ХОБЛ повысилось и достигло нормальных значений ($p<0,05$).

Для сравнения у больных ВП с ХОБЛ после проведенной терапии оставалось низким не только относительное содержание лимфоцитов, относительное

и абсолютное количество $CD3^+$ и $CD4^+$ -клеток, но и содержание $CD8^+$ -лимфоцитов. Кроме того, у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ и здоровыми лицами, оказались выше уровень В-лимфоцитов и ниже количество NK-клеток ($p < 0,05$).

На фоне лечения у больных ХОБЛ повысился в крови и достиг нормальных значений уровень IgA, наблюдалась тенденция к снижению IgM ($p < 0,05$). Содержание IgG в крови у больных ХОБЛ оставалось без динамики низким ($p > 0,05$). Для сравнения у больных ВП с ХОБЛ уровень Ig M в крови после лечения оказался выше, а IgG ниже, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

В динамике наблюдения у исследуемых больных в обеих группах произошло снижение ЦИК в среднем в 1,3-1,6 раза ($p < 0,05$). Однако, уровень ЦИК в крови больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ сохранялся выше контрольных значений ($p < 0,05$). По этому параметру достоверных отличий между двумя группами исследуемых больных не было выявлено.

Несмотря на проводимую терапию у больных ХОБЛ как и в группе больных ВП с ХОБЛ повысилось содержание ИЛ-6 в сыворотке крови ($p < 0,05$). Уровень TNF- α в крови в обеих сравниваемых группах больных оставался без динамики высоким.

Тем не менее после лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ, содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и TNF- α в крови оказались выше в среднем в 1,5 – 1,3 раза ($p < 0,05$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных ХОБЛ оставалась без динамики низкой ($p > 0,05$). Статистической разницы в значениях ФИ и ФЧ нейтрофилов крови между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ не было выявлено ($53,9 \pm 2,61\%$ и $4,93 \pm 0,14$ vs $52,3 \pm 3,21\%$ и $4,64 \pm 0,16$; $p > 0,05$).

Таким образом, при госпитализации у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными обострением ХОБЛ, были более выраженными нарушения клеточного иммунитета, продукции IgM и провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и TNF- α .

После проведенного лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ, оказались ниже количество в крови лимфоцитов, NK-клеток и уровень IgG, выше – содержание CD19⁺-клеток, IgM и провоспалительных цитокинов.

3.5. Взаимосвязи клинических и лабораторных показателей у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ

Нами был проведен корреляционный анализ клинических и лабораторных параметров больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ.

Установлена положительная корреляционная связь между шкалой прогноза заболевания CRB-65 и клиническим индексом тяжести состояния больных ПК ($r = 0,40$; $p < 0,05$), с содержанием лейкоцитов в крови ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

У этих больных выявлена отрицательная взаимосвязь между индексом коморбидности и уровнем АОС крови ($r_1 = - 0,45$; $p < 0,05$).

Клинический индекс тяжести состояния больных ПК имел отрицательные взаимосвязи с интенсивностью СС СПХЛ и СС ИНХЛ ($r_1 = - 0,57$; $r_2 = - 0,47$; $p < 0,05$), положительные взаимосвязи с содержанием NO₃⁻ и суммарного оксида азота в крови ($r_1 = 0,48$; $r_2 = 0,43$; $p < 0,05$).

Выраженность одышки по шкале MRC у больных ВП с ХОБЛ имела отрицательную взаимосвязь со значениями СС СПХЛ ($r = - 0,41$; $p < 0,05$) и напротив, положительную с содержанием NO₃⁻ в крови ($r = 0,38$; $p < 0,05$).

Анализ корреляционных взаимоотношений содержания маркера воспаления СРП в крови у больных ВП с ХОБЛ выявил наличие положительной взаимосвязи с оценочной прогностической шкалой CRB-65 ($r = 0,62$; $p < 0,05$), индексом коморбидности ($r = 0,48$; $p < 0,05$) (рисунок 9), уровнем NO₂⁻ и Σ NO₂⁻/NO₃⁻ в крови ($r_1 = 0,53$; $r_2 = 0,56$; $p < 0,05$) и отрицательные взаимосвязи с уровнем АОС крови ($r = - 0,53$; $p < 0,05$), с относительным и абсолютным количеством CD3⁺-лимфоцитов ($r_1 = - 0,45$; $r_2 = - 0,46$; $p < 0,05$).

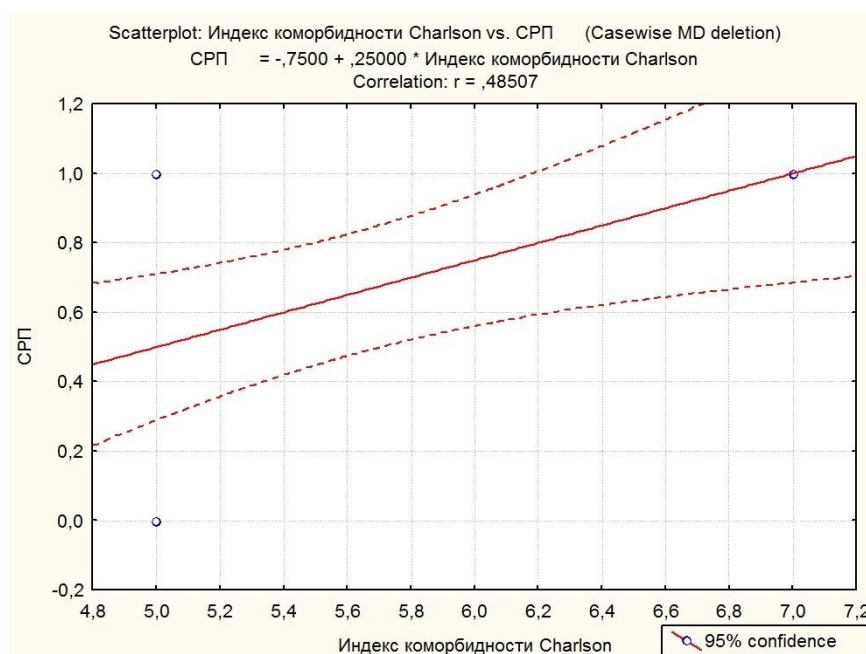


Рисунок 9 – Корреляции между содержанием сывороточного CRP и индексом коморбидности Charlson у больных ВП с ХОБЛ.

Выявлена положительная связь между содержанием лейкоцитов в гемограмме больных и уровнем провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и TNF- α в крови ($r_1 = 0,42$; $r_2 = 0,47$; $p < 0,05$) и напротив, отрицательная – со значениями АОС крови ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Параметры функции легких ФЖЕЛ и ОФВ₁ у этих больных имели положительную корреляционную взаимосвязь со значениями АОС крови ($r_1 = 0,39$; $r_2 = 0,48$; $p < 0,05$) и отрицательную с содержанием ИЛ-6 ($r_1 = -0,44$; $r_2 = -0,46$; $p < 0,05$). Кроме того, установлены отрицательные взаимосвязи значений ФЖЕЛ с содержанием $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), а так же между ОФВ₁ и уровнем NO_3^- в крови ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

При сопоставлении показателей метаболизма оксида азота, данных ХЛ и уровня АОС крови у этих больных были выявлены следующие особенности. Установлена отрицательная взаимосвязь между интенсивностью ИНХЛ и значениями АОС крови ($r = -0,50$; $p < 0,05$) (рисунок 10).

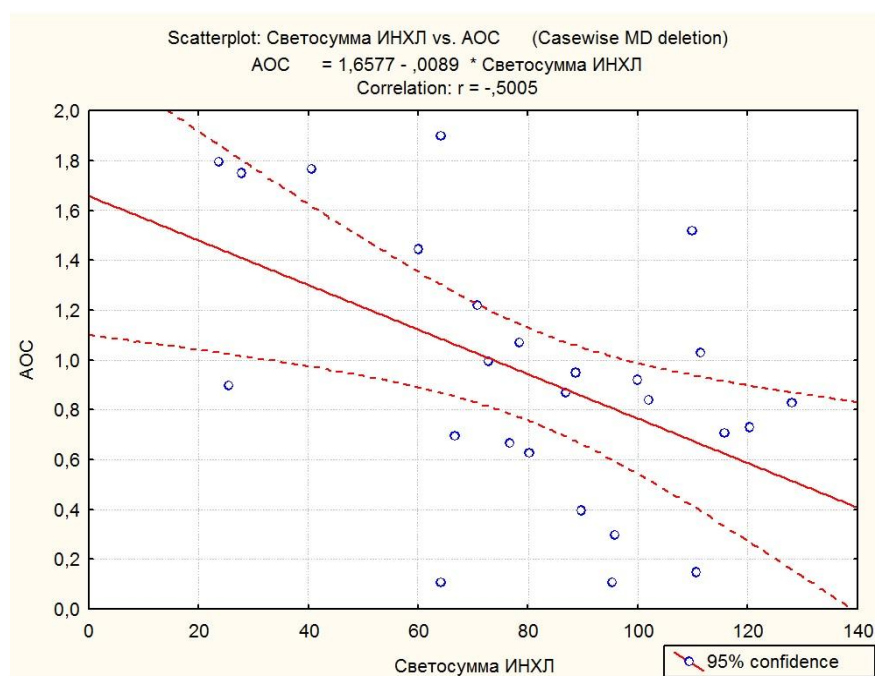


Рисунок 10 – Корреляции между светосуммой ИНХЛ и уровнем АОС крови у больных ВП с ХОБЛ.

При сравнении показателей СРО и иммунного статуса больных ВП с ХОБЛ были выявлены следующие связи.

Установлена положительная связь между СС СПХЛ и абсолютным количеством $CD3^+$ -лимфоцитов ($r = 0,51$; $p < 0,05$), относительным содержанием $CD16^+CD56^+$ -клеток ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

Интенсивность ИНХЛ этих больных имела положительную взаимосвязь с абсолютным количеством $CD3^+$ -клеток ($r = 0,53$; $p < 0,05$).

Были установлены отрицательные взаимосвязи между значениями общего АОС с содержанием $\Sigma NO_2^-/NO_3^-$ ($r_1 = -0,56$; $p < 0,05$) и ИЛ-6 в крови ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Напротив, содержание в крови больных NO_2^- имело положительную взаимосвязь с уровнем $TNF-\alpha$ ($r = 0,45$; $p < 0,05$) и отрицательную со значениями фагоцитарного числа нейтрофилов ($r = -0,46$; $p < 0,05$).

У больных ВП с ХОБЛ были установлены положительные взаимосвязи между содержанием в крови $\Sigma NO_2^-/NO_3^-$ и провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и $TNF-\alpha$ ($r_1 = 0,45$; $r_2 = 0,57$; $p < 0,05$) и напротив, отрицательные связи между

уровнем $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ и относительным количеством Т-хелперов ($r = -0,56$; $p < 0,05$), а так же фагоцитарным индексом нейтрофилов ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ВП с ХОБЛ установлены взаимосвязи между клиническими данными и маркерами СРО, показателями иммунного статуса. Установленные корреляционные взаимосвязи явились отражением особенностей течения воспалительного процесса у больных ВП с ХОБЛ.

3.5.1. Исходы заболевания и прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у больных внебольничной пневмонией при ее сочетании с ХОБЛ

Вторичной контрольной точкой данного исследования явился 365 день от момента выписки больных из стационара. Был проведен ретроспективный анализ о частоте повторных госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, летальности от всех причин за указанный период времени во всех группах больных, включенных в исследование. Данная информация о больных была получена из программы республиканской медицинской информационно-аналитической системы (РМИАС) Промед.

Следует отметить, что в группе больных перенесших ВП в течение 12 месяцев после выписки из стационара не было зафиксировано случаев повторных госпитализаций и летальности от всех причин.

Совершенно другие данные были получены при анализе этих показателей у больных ХОБЛ перенесших ВП и обострение заболевания.

Частота повторных госпитализаций, по поводу обострений ХОБЛ в течение 12 месяцев после выписки из стационара оказалась выше в группе больных перенесших ВП. У них, этот показатель составил $0,81 \pm 0,01$ случаев на одного человека в год, тогда как у больных после обострения ХОБЛ он составил $0,61 \pm 0,02$ случаев ($p < 0,05$) (рисунок 11).

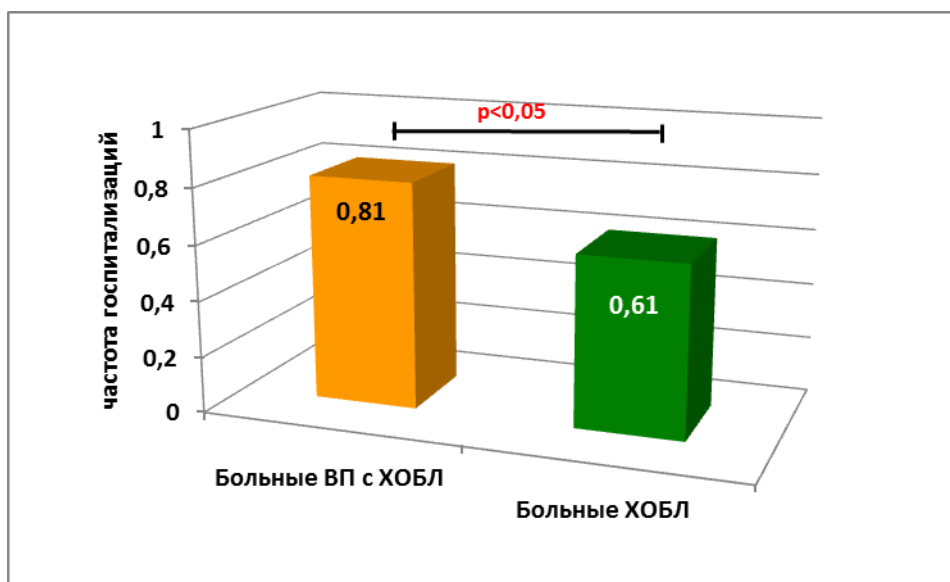


Рисунок 11 – Частота повторных госпитализаций в течение 12 месяцев после выписки из стационара у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ.

Было установлено, что в течение 12 месяцев, прошедших после стационарного лечения летальность от всех причин в группе больных ВП с ХОБЛ составила 29,6% (умерло 16 человек). Этот показатель в группе больных с обострением ХОБЛ был почти вдвое меньше и составил 15% (умерло 6 человек).

В структуре летальности у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ преобладали заболевания сердечной - сосудистой системы и обострения ХОБЛ с развитием острой дыхательной недостаточности (таблица 21). В группе больных ВП с ХОБЛ дополнительно причинами летальности явились рак легкого (3,7% случаев), острые нарушения мозгового кровообращения (12,5% случаев).

Таблица 21 – Структура 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ

Причины	ВП с ХОБЛ (n=16)	ХОБЛ (n=6)
Летальность (n%)	29,6	15
Сердечно - сосудистые заболевания (n %)	62,5	66,6
Хроническая обструктивная болезнь легких (n %)	21,3	33,3
Острое нарушение мозгового кровообращения (n %)	12,5	-
Рак легкого (n %)	3,7	-

Для оценки выживаемости больных в группах ВП с ХОБЛ и с обострением ХОБЛ был использован метод Каплана-Майера.

Согласно этому методу оценивали смертность от всех причин по кривым выживаемости со сроком наблюдения один год в каждой исследуемой группе больных. Анализ кривых выживаемости Каплана-Майера показал статистически значимые различия в исследуемых группах больных (рисунок 12). Так, кумулятивная доля выживших в течение 12 месяцев после стационарного лечения среди больных ХОБЛ перенесших ВП оказалась ниже, чем среди больных с обострением заболевания (Log-Rank = 2,14, $p < 0,05$).

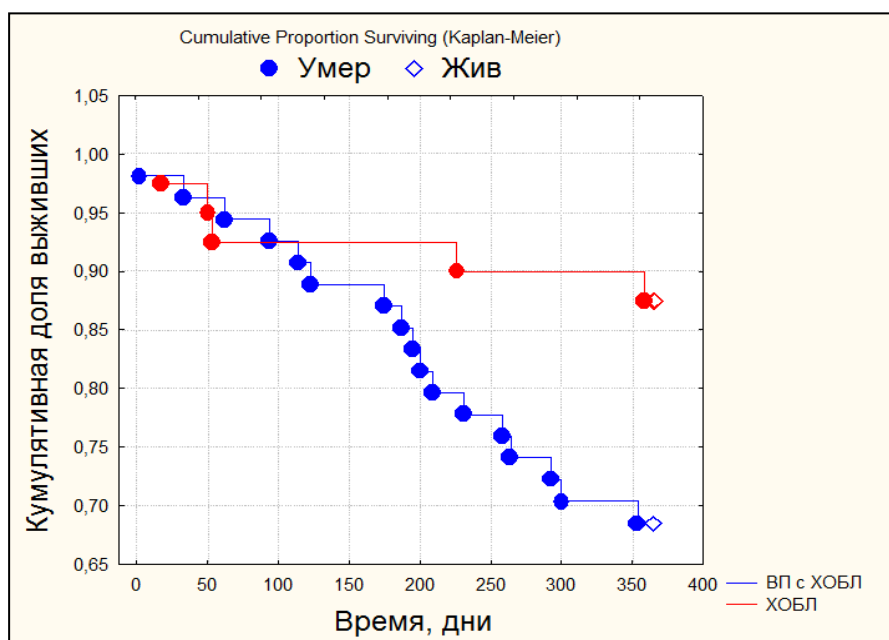


Рисунок 12 – Кривая функции выживания Каплана-Майера у больных ВП с ХОБЛ и с ХОБЛ (срок наблюдения 12 месяцев).

У больных была выявлена взаимосвязь между частотой повторных госпитализаций в стационар по поводу обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев и неблагоприятным прогнозом. У больных ВП с ХОБЛ сила корреляционной связи между этими показателями была выше, чем у больных ХОБЛ ($r_1 = 0,51$ vs $r_2 = 0,41$; $p < 0,05$). Выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают неблагоприятное влияние повторных госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ на его дальнейший прогноз.

Кроме того, у больных были проанализированы клинические параметры, маркеры процессов СРО, показатели иммунного статуса с целью выявления их влияния на прогноз в течение последующих 12 месяцев после выписки пациентов из стационара.

Для определения предикторов влияющих на прогноз у больных ВП с ХОБЛ и у больных с обострением ХОБЛ был проведен расчет отношения относительных рисков (ОР).

При расчете ОР у больных ХОБЛ перенесших ВП предикторами летальности в течение 12 месяцев явилась величина индекса коморбидности Charlson (ОР 6,25; 95% ДИ 1,02-38,0; $p=0,03$).

У больных ХОБЛ не было выявлено клинических данных, влияющих на летальность в течение 12 месяцев наблюдения после стационарного лечения.

Анализ влияния показателей СРО на летальность больных показал следующее. У больных ВП с ХОБЛ факторами риска, влияющими на 12-месячную летальность были низкие после проведенного стационарного лечения значения светосуммы СПХЛ (ОР 2,1; 95% ДИ 1,3-3,4; $p=0,02$) и общего АОС крови (ОР 3,9; 95% ДИ 1,7-9,07; $p=0,001$) (таблица 22).

Таблица 22 – Уровень влияния переменных СРО на риск 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ

Предикторная переменная	Отношение рисков	95% ДИ	p
ХЛ крови (отн.ед): СС СПХЛ	2,1	1,3-3,4	0,02
АОС крови (ммоль\л)	3,9	1,7-9,07	0,001

У больных с обострением ХОБЛ показателем СРО, влияющим на 12 месячную летальность была только низкая при выписке интенсивность СПХЛ крови (ОР 5,9; 95% ДИ 1,3-27,8; $p=0,01$) (таблица 23).

Таблица 23 – Уровень влияния переменных ХЛ крови на риск 12-месячной летальности у больных с обострением ХОБЛ

Предикторная переменная	Отношение рисков	95% ДИ	p
ХЛ крови (отн.ед): СС СПХЛ	5,9	1,3-27,8	0,01

Таким образом, у больных ХОБЛ перенесших ВП одновременное снижение показателей ХЛ и общего АОС крови увеличивает риск летальности от всех причин в течение 12 месяцев после выписки из стационара.

Проведенный анализ показателей иммунной системы по их влиянию на 12-месячную летальность у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ показал следующее (таблица 24).

Таблица 24 – Уровень влияния иммунологических показателей на 12-месячную летальность у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ

Предикторная переменная	Отношение рисков	95% ДИ	p
ВП с ХОБЛ:			
CD3 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	5,7	2,4 - 14,01	0,02
CD4 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	5,8	3,1 - 10,08	0,01
CD8 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	5,8	2,6 – 12,7	0,02
ХОБЛ:			
CD4 ⁺ абс., 10 ⁹ /л:	1,7	1,4 – 2,05	0,04
CD16 ⁺ CD56 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	3,2	1,14 – 9,03	0,02

У больных ХОБЛ, перенесших ВП, факторами риска неблагоприятного прогноза явились сниженное абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) (ОР 5,7; 95% ДИ 2,4-14,01; p=0,02), абсолютное количество Т-хелперов (CD4⁺) (ОР 5,8; 95% ДИ 3,1-10,8; p=0,01) и абсолютное количество CD8⁺ - лимфоцитов (ОР 5,8; 95% ДИ 2,6-12,7; p=0,02).

У больных, перенесших обострение ХОБЛ, таковыми факторами явились: сниженное абсолютное количество Т-хелперов (CD4⁺) (ОР 1,7; 95% ДИ 1,4-2,05; p=0,04) и абсолютное количество НК-клеток (CD16⁺CD56⁺) (ОР 3,2; 95% ДИ 1,14-9,03; p=0,02).

Таким образом, в обеих группах больных, нарушения Т-хелперной функции клеток ассоциировались с риском неблагоприятного прогноза в течение 12 месяцев после проведенного стационарного лечения.

Для определения диагностической ценности клинических данных, показателей СРО и иммунного статуса влияющих на прогноз больных был проведен ROC-анализ.

Данный анализ показал, что у больных ВП с ХОБЛ содержание сывороточного СРП при выписке из стационара имеет высокую диагностическую значимость в прогнозировании летальности в последующие 12 месяцев (рисунок 13).

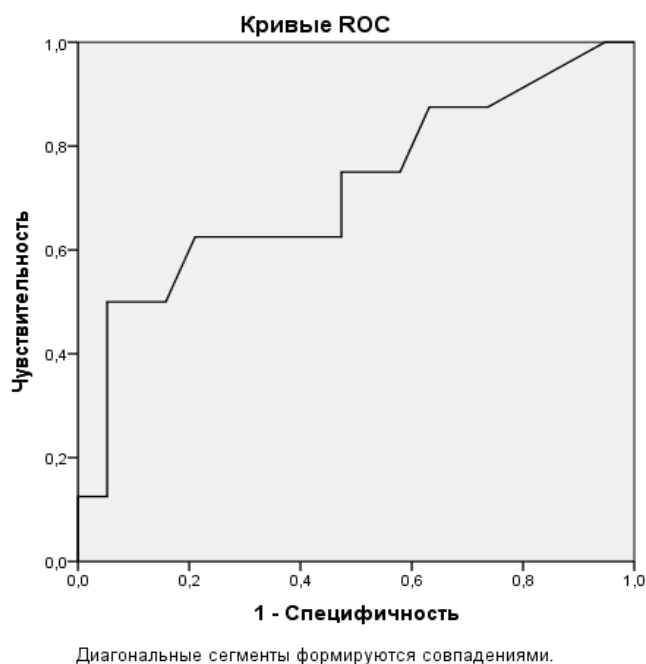


Рисунок 13 – ROC-кривая определения диагностической ценности уровня сывороточного СРП в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ.

Площадь под кривой ROC для СРП сыворотки крови у этих больных составила 0,717, что соответствует хорошему качеству построенной модели ($p < 0,05$; ДИ 0,555-0,879). Пороговый уровень СРП крови $\geq 20,50$ мг/л имел чувствительность 87%, а специфичность 73% в прогнозировании летальности в течение 12 месяцев после стационарного лечения (таблица 25).

Таблица 25 – Диагностическая ценность уровня сывороточного СРП в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ

Показатель	Площадь под кривой ROC	p	95% ДИ	Пороговая величина	Чувствительность	Специфичность
СРП, мг/л	0,717	0,012	0,555-0,879	20,50	0,875	0,737

У больных, перенесших обострение ХОБЛ, ROC-анализ так же показал высокую диагностическую значимость определения содержания сывороточного

СРП для прогнозирования 12-месячной летальности. У этих больных площадь под кривой ROC для СРП сыворотки крови составила 0,741 ($p < 0,05$; ДИ 0,631-0,851) (рисунок 14). В прогнозировании 12-месячной летальности чувствительность определения СРП крови составила 90%, а специфичность 65%.

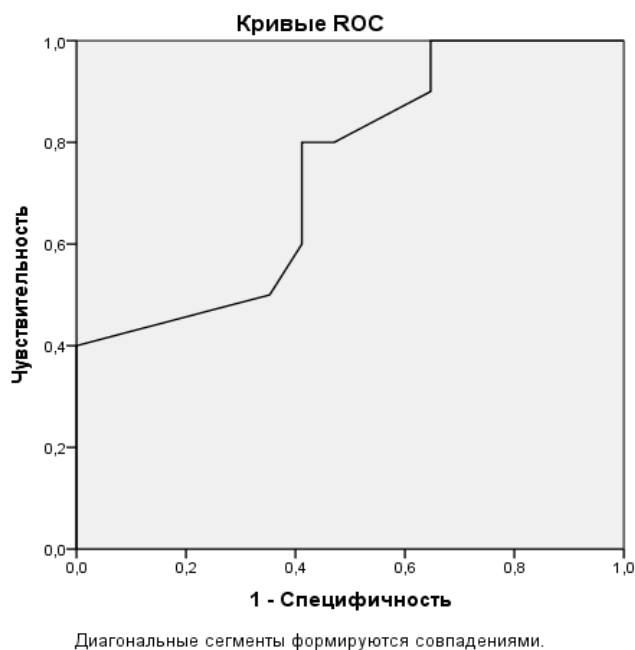


Рисунок 14 – ROC-кривая определения диагностической ценности уровня сывороточного СРП в прогнозировании 12-месячной летальности у больных с обострением ХОБЛ.

В 90% случаев у больных, перенесших обострение ХОБЛ, пороговое значение сывороточного СРП при выписке определяющий неблагоприятный прогноз составило $\geq 17,50$ мг/л (таблица 26).

Таблица 26 – Диагностическая ценность уровня сывороточного СРП в прогнозировании 12-месячной летальности у больных с обострением ХОБЛ

Показатель	Площадь под кривой ROC	p	95% ДИ	Пороговая величина	Чувствительность	Специфичность
СРП, мг/л	0,741	0,001	0,631-0,851	17,50	0,900	0,647

Кроме того, анализ ROC-кривых показал высокую диагностическую значимость определения общего АОС крови больных ВП с ХОБЛ в прогнозировании 12-месячной летальности. Показатель площади под кривой ROC для обще-

го АОС крови составил 0,786, что соответствует хорошему качеству построенной модели ($p < 0,05$; ДИ 0,653-0,919) (рисунок 15).

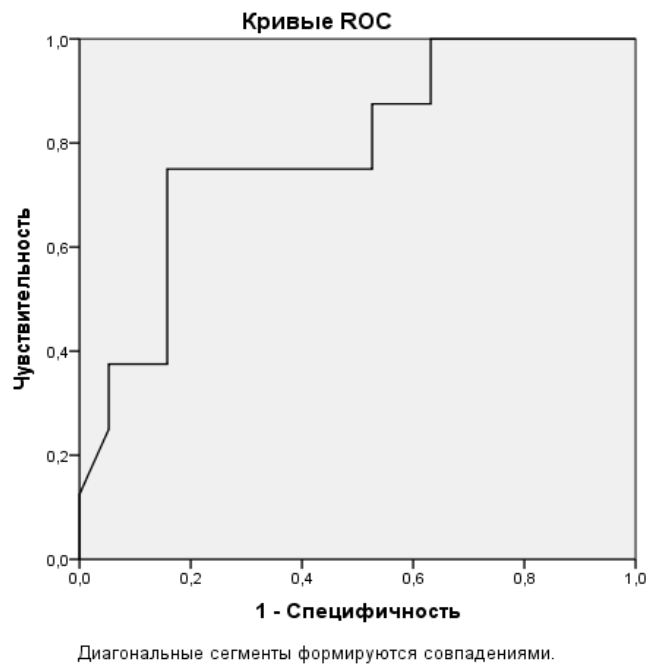


Рисунок 15 – ROC-кривая определения диагностической ценности уровня общего АОС крови в прогнозировании 12-месячной летальности у больных с обострением ХОБЛ.

При этом чувствительность определения АОС крови у больных ВП с ХОБЛ составила 87%, а специфичность 63%. В 87% случаев у больных ВП с ХОБЛ пороговый уровень АОС крови при выписке определяющий неблагоприятный прогноз составил $\leq 0,70$ ммоль/л (таблица 27).

Таблица 27 – Диагностическая ценность уровня общего АОС крови в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ

Показатель	Площадь под кривой ROC	p	95% ДИ	Пороговая величина	Чувствительность	Специфичность
АОС, ммоль/л	0,786	0,001	0,653-0,919	0,705	0,875	0,632

У больных с обострением ХОБЛ ROC-анализ не выявил значимости показателей АОС в прогнозировании 12-месячной летальности.

Проведенный ROC-анализ иммунологических показателей больных выявил прогностическую значимость некоторых из них. Так было установлено,

что у больных ВП с ХОБЛ при выписке низкое содержание в крови абсолютно-го количества $CD3^+$ -лимфоцитов ($\leq 0,91 \times 10^9/\text{л}$), $CD4^+$ -лимфоцитов ($\leq 0,70 \times 10^9/\text{л}$), $CD8^+$ -лимфоцитов ($\leq 0,36 \times 10^9/\text{л}$), $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов ($\leq 0,18 \times 10^9/\text{л}$) и IgG ($\leq 10,20$ г/л) имели диагностическое значение в прогнозировании 12 месячной летальности (таблица 28).

Таблица 28 – Диагностическая ценность иммунологических показателей в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ

Показатель	Площадь под кривой ROC	p	95% ДИ	Пороговая величина	Чувствительность	Специфичность
$CD3^+$ абс. $10^9/\text{л}$	0,711	0,015	0,548-0,843	0,91	0,875	0,973
$CD4^+$ абс. $10^9/\text{л}$	0,783	0,001	0,602-0,964	0,70	0,875	0,974
$CD8^+$ абс. $10^9/\text{л}$	0,829	0,001	0,698-0,960	0,36	0,875	0,733
$CD16^+CD56^+$ абс. $10^9/\text{л}$	0,711	0,01	0,559-0,862	0,18	0,875	0,733
IgG, г/л	0,750	0,04	0,616-0,861	10,20	0,875	0,526

У больных же перенесших обострение ХОБЛ ROC – анализ не выявил значимости показателей иммунной системы в прогнозировании летальности от всех причин в течение 12 месяцев после проведенного стационарного лечения.

Таким образом, анализ с использованием метода Каплана - Майера показал, что функция выживания в исследуемых группах больных статистически значимо отличалась. В группе больных ВП с ХОБЛ 12 - месячная летальность от всех причин была достоверно выше, чем у больных с обострением ХОБЛ.

Предикторами неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ перенесших ВП были индекс коморбидности Charlson, низкие показатели ХЛ и общего АОС крови, низкая активность клеток с Т-хелперной функцией. Кроме того, проведенный ROC – анализ показал диагностическую значимость уровня сыровоточного СРП, величины АОС крови, показателей клеточного и гуморального звена иммунитета в прогнозировании 12 - месячной летальности у больных ХОБЛ перенесших ВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внебольничная пневмония является актуальной проблемой современного общества, привлекающей внимание специалистов различных областей медицины [43, 73, 198]. Это заболевание занимает ведущее место среди причин смерти взрослого населения от инфекционных болезней и требует больших экономических затрат, связанных с лечением больных [11, 30, 221]. Значимое влияние на течение ВП и его исходы оказывает наличие сопутствующей патологии [42, 74, 109, 122]. Одним из частых коморбидных состояний у больных с пневмонией является ХОБЛ [24, 80]. В настоящее время есть все основания рассматривать ХОБЛ как фактор риска развития пневмонии, способный оказывать влияние на ее исход [34, 79, 149, 150].

ВП у больных ХОБЛ характеризуется стертой клинической картины заболевания, длительным сохранением рентгенологических изменений, склонностью к затяжному течению и продолжительными сроками лечения, развитием различных осложнений и неблагоприятным исходом заболевания [2, 6, 24, 126, 155].

В связи с этим представляется актуальным изучение патогенетических механизмов воспалительного процесса у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ. В настоящее время важная роль в развитии морфологических и функциональных изменений при заболеваниях легких отводится процессам СРО: продукции активных форм кислорода фагоцитирующими клетками, метаболизму оксида азота и состоянию защитной антиоксидантной системы [45, 50, 60, 61, 63].

Кроме того, существенное влияние на формирование воспаления и характер его течения при болезнях органов дыхания оказывают иммунологические нарушения [4, 6, 34, 40, 74].

Поэтому изучение продукции АФК и метаболизма оксида азота, состояния антиоксидантного статуса и иммунной системы у больных ВП с ХОБЛ, сопоставление этих показателей с клиническими данными позволяют расширить

представление об особенностях течения воспалительного процесса и установить их прогностическое значение [63, 101, 206, 210].

В соответствии с поставленными целью и задачами в данной работе нами было проведено обследование 134 больных госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУЗ РБ ГKB №21г. Уфа. Из этого числа у 54 больных было сочетание ВП с ХОБЛ, у 40 больных – ВП и у 40 пациентов – обострение ХОБЛ.

Клинические наблюдения носили характер открытого, контролируемого, проспективного исследования.

В исследуемых группах больных в динамике при госпитализации и перед выпиской из стационара проводились клинико-лабораторные исследования. Через 12 месяцев после выписки больных из стационара были проанализированы данные об их повторных госпитализациях и случаях летальности от всех причин. Эти сведения были получены из программы республиканской медицинской информационно-аналитической системы (РМИАС) Промед.

Больные в исследуемых группах не отличались по возрасту, полу. Большинство пациентов ВП с ХОБЛ и ВП были госпитализированы в экстренном порядке. При этом у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, были выше индекс коморбидности, показатели прогностической шкалы CRB-65, клинический индекс тяжести состояния – ПК.

При культуральном исследовании мокроты у 25,9 % больных ВП с ХОБЛ был выделен *Str. pneumoniae*, а у 40,3 % в крови были выявлены антитела к атипичным возбудителям. У больных ВП *Str. Pneumoniae* и антитела к атипичным возбудителям выявлялись реже: в 15,5% и 20% случаев соответственно. Кроме того у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, были ниже показатели оксигенации крови и функции легких, чаще выявлялся долевого характер инфильтрации легочной ткани. В процессе лечения у 62,9% больных ВП с ХОБЛ отмечалась первичная неэффективность антибактериальной терапии, потребовавшая изменения в антибиотикотерапии с расширением ее спектра. В группе больных с ВП она встречалась реже и составила 22,5% случаев.

После проведенного лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, чаще сохранялись жалобы на одышку, кашель с выделением мокроты, аускультативные изменения в легких, остаточные рентгенологические изменения. Кроме того, показатели функции легких и SpO_2 артериальной крови у больных ВП с ХОБЛ оставались ниже, чем у больных ВП. В динамике наблюдения у больных ВП с ХОБЛ и ВП произошло снижение уровня лейкоцитов в крови и содержание сывороточного СРП. Однако у больных ВП с ХОБЛ уровень сывороточного СРП и лейкоцитов в крови оказался достоверно выше, чем у больных с ВП и у здоровых лиц, что свидетельствовало о незавершенности воспалительного процесса. Клинический индекс тяжести состояния ПК после проведенного лечения, а также сроки госпитализации у больных ВП с ХОБЛ оказались выше, чем у больных ВП. В последующем после выписки из стационара у больных ВП с ХОБЛ отмечались повторные госпитализации по поводу обострений ХОБЛ, летальность от всех причин в течение года составила 29,6%. В группе пациентов ВП повторных госпитализаций и летальности от всех причин в течение 12 месяцев после выписки из стационара не было.

При сопоставлении клинических данных больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ были выявлены следующие особенности. При госпитализации в группе больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ, чаще отмечались жалобы на одышку в покое, боли в грудной клетке и гнойный характер выделяемой мокроты, высокая лихорадка. Кумулятивный индекс (КИ) выраженности респираторных симптомов у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($2,55 \pm 0,05$ vs $2,03 \pm 0,08$; $p < 0,05$). При оценке степени выраженности одышки по шкале mMRC ее значения оказались так же выше у больных при сочетании ВП с ХОБЛ. У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными, имевшими обострение ХОБЛ, были ниже показатели функции легких, оксигенация артериальной крови и выше значения СДЛА по данным ЭХО-КГ.

При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ повышалось содержание в крови лейкоцитов и СРП. Отличия между этими больны-

ми были выявлены только в содержании сывороточного СРП. Его уровень у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных ХОБЛ в среднем 1,4 раза ($34,1 \pm 3,3$ мг/л vs $23,4 \pm 0,4$ мг/л; $p < 0,05$).

После курса лечения у больных ВП с ХОБЛ клиническая симптоматика оставалась более выраженной. У этих больных, по сравнению с больными ХОБЛ, были выше величина КИ, интенсивность одышки по шкале mMRC, ниже показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁. Следует отметить, что между этими группами больных в динамике сохранялись отличия и в содержании сывороточного СРП. У больных ВП с ХОБЛ уровень СРП в крови оказался выше, чем у больных ХОБЛ в 1,5 раза ($13,1 \pm 1,3$ мг/л vs $8,2 \pm 0,9$ мг/л ; $p < 0,05$).

При ретроспективном анализе данных больных через 12 месяцев после выписки их из стационара было установлено, что частота повторных госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за этот период была выше у лиц, переболевших пневмонией. Частота повторных госпитализаций в год на одного человека составила в группе ВП с ХОБЛ 0,81 случаев, а в группе ХОБЛ – 0,61 случаев ($p < 0,05$). Кроме того, летальность от всех причин в течение 12 месяцев после выписки из стационара была также выше у пациентов ВП с ХОБЛ, по сравнению с пациентами с обострением ХОБЛ. Число летальных исходов от всех причин за этот период у больных ВП с ХОБЛ составило 29,6 % случаев, а у больных ХОБЛ 15% случаев.

Таким образом, у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и ХОБЛ, течение заболевания характеризовалось большей выраженностью клинических симптомов, сохраняющимися и после проведенного стационарного лечения, частыми повторными госпитализациями и неблагоприятным прогнозом.

Для установления особенностей воспалительного процесса у больных ВП с ХОБЛ помимо клинических данных нами были изучены показатели, отражающие состояние процессов СРО: продукция АФК и уровень общего АОС крови, содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови.

Продукцию АФК в крови у больных изучали методом регистрации спонтанной и индуцированной пирогеналом люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови.

При госпитализации у пациентов ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами, значения светосуммы СПХЛ и ИНХЛ крови были сниженными. Это свидетельствовало о пониженной продукции АФК фагоцитирующими клетками крови и подавлении их микробицидного потенциала.

Исследование общего АОС крови выявило существенные отличия значений этого показателя у больных в зависимости от нозологии заболевания. Оказалось, что у больных ВП с ХОБЛ и с обострением ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами, значения АОС крови были сниженными ($p < 0,05$). Напротив, у больных ВП показатели АОС крови были повышены в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$). Следовательно, наличие хронического воспалительного процесса у больных, имевших в анамнезе ХОБЛ, оказывало негативное влияние на состояние АОС крови.

В процессе лечения у больных ВП с ХОБЛ и с обострением ХОБЛ интенсивность СПХЛ оставалась низкой, тогда как у больных ВП она возросла и достигла контрольных значений. Существенные отличия были выявлены в динамике показателей ИНХЛ и АОС крови больных в зависимости от характера заболевания. У больных с обострением ХОБЛ значения светосуммы ИНХЛ оставались низкими, у больных ВП имели тенденцию к нормализации, а у больных ВП с ХОБЛ возросли в среднем в 1,6 раза и оказались выше, чем у больных ВП и у здоровых лиц ($p < 0,05$). Напротив, уровень общего АОС крови больных ВП с ХОБЛ еще более понизился, тогда как у больных с обострением ХОБЛ оставался низким без заметной динамики, а у больных ВП сохранялся высоким.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что интенсивность продукции АФК и состояние АОС зависят от различных факторов. Снижение кислородзависимого метаболизма клеток происходит по мере старения организма [51, 63, 119], при длительном воздействии различных раздражителей

[103, 232], влиянии эндотоксинов, микроорганизмов [51, 52, 89], продуктов распада тканей, белков острой фазы воспаления [10, 13, 63, 101, 194], приеме лекарственных препаратов [10, 38, 40, 47, 129, 228].

Анализируя структуру больных, включенных в исследование, можно отметить, что в основном это были пациенты старших возрастных групп. Больные ВП с ХОБЛ и с обострением ХОБЛ имели длительный стаж курения и анамнез хронического воспалительного процесса в легких, принимали различные лекарственные препараты в качестве базисной терапии и по поводу сопутствующей патологии.

Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что повышение активности АОС является компенсаторной реакцией, направленной на защиту органов дыхания от окислительного повреждения [29, 103]. На наш взгляд этот факт имел место у больных ВП. В то же время дефицитные по содержанию антиоксидантов состояния характерны для хронических бронхолегочных заболеваний и способствуют их рецидивирующему течению [29, 201, 233]. Очевидно, что у больных ВП с ХОБЛ, на фоне истощения АОС даже при пониженной продукции метаболиты кислорода принимают активное участие в воспалительном процессе. Высокую интенсивность индуцированной ХЛ крови у этих больных после лечения можно рассматривать как праймирование клеток к осуществлению реакций, способствующих неблагоприятному течению заболевания. Подтверждением тому может быть сохраняющиеся при ВП на фоне ХОБЛ более выраженные, чем при ВП и обострении ХОБЛ, клинические симптомы и высокий уровень маркера воспаления сывороточного СРП.

В настоящее время в патогенезе заболеваний органов дыхания активно обсуждается роль нитрозивного стресса, выражающегося в нарушении метаболизма оксида азота (NO). В результате проведенного исследования было выявлено, что течение заболевания у больных ВП с ХОБЛ, ВП, с обострением ХОБЛ сопровождалось статистически значимым повышением уровня активных метаболитов оксида азота в крови. При этом у больных ВП с ХОБЛ содержание NO_3^- и $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в крови было выше, чем у больных с обострением ХОБЛ в

среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$). А по сравнению с больными ВП, у больных ВП с ХОБЛ уровень NO_2^- , NO_3^- и $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в крови оказался выше в среднем в 1,14-1,3 раза ($p < 0,05$).

Дальнейшая динамика показателей метаболизма оксида азота в крови зависела от характера заболевания. У больных ВП с ХОБЛ в крови уровень NO_2^- снизился в 1,4 раза ($p < 0,05$), NO_3^- в 1,7 раза ($p < 0,05$), $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в 1,6 раза ($p < 0,05$). Однако содержание активных метаболитов оксида азота и их суммарная концентрация в крови превышали контрольные значения ($p < 0,05$). У больных с обострением ХОБЛ уровень NO_2^- снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$), NO_3^- в 1,3 раза ($p < 0,05$), $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в 1,4 раза ($p < 0,05$), но также оказались выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень NO_2^- в сыворотке крови у больных ВП с ХОБЛ после лечения оказался выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ($p < 0,05$). Для сравнения, у больных ВП на фоне лечения уровень метаболитов оксида азота в крови снизился и достиг нормальных значений.

Таким образом, как видно из полученных данных, у больных ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ течение заболевания сопровождалось развитием нитрозивного стресса, который проявлялся повышением содержания конечных стабильных метаболитов NO нитрит и нитрат-анионов, а также суммарной концентрации нитратов в крови. После лечения в группе ВП с ХОБЛ уровень NO_2^- в крови оказался выше, чем в группе больных ВП и обострением ХОБЛ; более выраженными у них были и клинические симптомы заболевания.

Известно, что содержание нитритов в большей степени отражает нарушение эндотелиальной функции сосудов и обладает самостоятельным повреждающим действием [45, 57, 71]. Вероятно этим фактом можно объяснить и более высокий уровень маркера системного воспаления – сывороточного СРП у больных ВП с ХОБЛ после проведенного лечения. Следует отметить, что при корреляционном анализе нами была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем СРП и NO_2^- в крови. Кроме того, у этих больных в формировании персистирующего воспаления немаловажным является способность нитритов

снижать продукцию АФК фагоцитирующими клетками, обладающих микробицидными свойствами [45, 116].

Анализ иммунного статуса у больных ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ выявил нарушения различного характера во всех звеньях иммунной системы.

При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ было снижено как относительное, так и абсолютное содержание лимфоцитов, $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -, НК-клеток и напротив, повышено относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов ($CD19^{+}$).

В группе больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ, оказались ниже относительное и абсолютное количество $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -лимфоцитов и напротив, выше относительное и абсолютное содержание $CD19^{+}$ -лимфоцитов. Количество $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -лимфоцитов у больных ВП с ХОБЛ было также ниже, чем у больных ВП.

Существенные нарушения были выявлены в гуморальном звене иммунной системы больных. В группе больных ВП с ХОБЛ содержание IgM в сыворотке крови было выше чем у больных, как с ХОБЛ так и с ВП, а уровень Ig A ниже, чем у больных ВП.

У больных, включенных в исследование, было повышение уровня ЦИК крови в среднем в 2,8-3,1 раза, по сравнению с контрольными значениями. Достоверных отличий по уровню ЦИК между группами больных ВП с ХОБЛ, обострением ХОБЛ и ВП не было выявлено.

При исследовании цитокинового статуса у больных было выявлено повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-6 и TNF- α . При этом, у больных ВП с ХОБЛ содержание этих иммунорегуляторных субстанций оказалось выше, чем у больных с обострением ХОБЛ. Следует отметить, что у больных с ВП уровень ИЛ-6 в крови оказался выше, чем у больных ВП с ХОБЛ в среднем в 1,5 раза, тогда как достоверных отличий в содержании TNF- α между этими группами больных не было выявлено.

Течение заболевания у исследуемых пациентов сопровождалось нарушением фагоцитарной активности нейтрофилов крови, что проявлялось снижением ФИ и ФЧ. Статистически достоверных отличий в значениях ФЧ и ФИ между выделенными группами больных не было выявлено.

После проведенного лечения у больных ВП с ХОБЛ оставались низкими относительное содержание лимфоцитов, относительное и абсолютное количество $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -лимфоцитов. У этих больных, по сравнению с больными ХОБЛ и ВП, оказались выше уровень В-лимфоцитов и ниже количество НК-клеток ($p < 0,05$).

У больных ВП с ХОБЛ сохранялись более выраженные нарушения и в состоянии гуморального иммунитета. У этих больных на фоне лечения уровень Ig M в крови оказался выше, а Ig G ниже, чем у больных ХОБЛ и ВП.

В динамике наблюдения у больных, включенных в исследование, содержание ЦИК в крови понизилось. Тем не менее, уровень ЦИК у них оставался высоким. По этому показателю достоверных отличий между больными ВП с ХОБЛ, ВП и ХОБЛ не было выявлено.

Важные, на наш взгляд, особенности были выявлены в состоянии цитокинового статуса больных. Так, к завершению курса лечения у больных с ВП наблюдалось снижение содержания провоспалительных цитокинов в крови. Напротив, у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ содержание в сыворотке крови ИЛ-6 даже повысилось, а уровень TNF- α оставался без динамики высоким. Все же после лечения у больных ВП с ХОБЛ содержание TNF- α и ИЛ-6 в крови оказалось выше, чем у больных с ВП и с ХОБЛ.

Характер течения воспалительного процесса отразился и на фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных. На фоне лечения фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных ВП с ХОБЛ оставалась без динамики низкой. Напротив, у больных ВП значения ФИ и ФЧ нейтрофилов крови повысились и достигли контрольных значений.

Таким образом, после завершения лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ и с ВП сохранялись более выра-

женные изменения в состоянии иммунной системы. Наши данные совпадают с результатами других исследований, где было показано, что и в стадии ремиссии хронического воспалительного процесса в легких у больных сохранялись изменения в состоянии иммунной системы [54, 63, 113, 114].

Известно, что на характер иммунного ответа у больных с заболеваниями легких могут повлиять различные факторы: возраст, коморбидные состояния [54, 94, 194], лекарственные препараты [63, 87, 114]. У больных в группе ВП с ХОБЛ исходно имелись условия для развития дефектов в состоянии иммунной системы: пожилой возраст пациентов, наличие хронического заболевания легких, требующего использования различных медикаментов. Способностью ингибировать активность нейтрофилов обладают метаболиты оксида азота [45, 75, 78]. Уровень этих веществ у больных, как показало наше исследование, был высоким. В свою очередь, возникшие у больных ХОБЛ иммунологические нарушения способны привести к торпидному течению воспалительного процесса и его дальнейшему прогрессированию [24, 52, 113, 114, 158]. Подтверждением тому являются сохраняющиеся после лечения у больных ВП с ХОБЛ симптомы заболевания и высокий уровень маркеров воспаления, большая продолжительность пребывания в стационаре. Напротив, наблюдаемое в острой фазе ВП более высокое, чем при ВП с ХОБЛ содержание ИЛ-6, сывороточного СРП и лейкоцитов в периферической крови можно расценить как готовность к активации защитных реакций в отношении возбудителей воспалительного процесса. Нормализация этих показателей с одной стороны указывает на снижение в процессе лечения активности заболевания, с другой стороны – является свидетельством эффективности регулирующих их механизмов.

Для нас представил особый интерес выявить корреляционные взаимосвязи клинических и лабораторных показателей больных ВП с ХОБЛ, установить их прогностическую значимость.

При проведении корреляционного анализа клинических и лабораторных параметров больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ нами были выявлены следующие взаимосвязи.

Выявлена положительная корреляционная связь между шкалой прогноза заболевания CRB-65 и клиническим индексом тяжести состояния больных ПК, содержанием лейкоцитов в крови. У этих больных выявлены отрицательные взаимосвязи между индексом коморбидности Charlson и уровнем АОС крови. Клинический индекс тяжести состояния больных ПК и выраженность у них одышки по шкале MRC имели отрицательные взаимосвязи с интенсивностью ХЛ крови, положительные связи с содержанием метаболитов оксида азота в крови.

Анализ корреляционных взаимоотношений содержания маркера воспаления СРП в крови у больных ВП с ХОБЛ выявил наличие его положительной взаимосвязи с оценочной прогностической шкалой CRB-65, индексом коморбидности Charlson, содержанием метаболитов NO в крови и напротив, отрицательные взаимосвязи с уровнем АОС крови и содержанием $CD3^+$ -лимфоцитов в крови. Кроме того была выявлена положительная связь между содержанием лейкоцитов в гемограмме больных и уровнем ИЛ-6 и TNF- α в крови, напротив, отрицательная – со значениями АОС крови.

Параметры функции легких ФЖЕЛ, ОФВ₁ у этих больных имели положительную корреляционную взаимосвязь со значением АОС крови и отрицательную с содержанием ИЛ-6 и метаболитов NO в крови.

При сопоставлении показателей метаболизма оксида азота, данных ХЛ и уровня АОС крови у этих больных были выявлены следующие особенности. У больных ВП с ХОБЛ была установлена отрицательная взаимосвязь между интенсивностью ИНХЛ и значениями АОС крови. Значения общего АОС крови находились в отрицательной зависимости от содержания в крови метаболитов оксида азота.

При сравнении показателей СРО и иммунного статуса больных ВП с ХОБЛ были выявлены положительные связи между СС СПХЛ и абсолютным количеством $CD3^+$ -лимфоцитов, содержанием $CD16^+CD56^+$ -клеток. Интенсивность ИНХЛ этих больных имела положительную взаимосвязь с абсолютным количеством $CD3^+$ -лимфоцитов. Была установлена отрицательная взаимосвязь

между значениями общего АОС и уровнем ИЛ-6, содержанием метаболитов оксида азота в крови.

Показатели метаболизма оксида азота в крови больных имели положительную взаимосвязь с уровнем провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и TNF- α , отрицательную связь с количеством CD4⁺-лимфоцитов, фагоцитарным индексом нейтрофилов.

Установленные корреляционные взаимосвязи явились отражением особенностей течения воспалительного процесса у больных ВП с ХОБЛ.

Нами был проведен анализ клинических, лабораторных данных больных, включенных в исследование для установления факторов, определяющих неблагоприятный прогноз. Период, охвативший это исследование, составил 365 дней с момента выписки больных из стационара.

В группе больных перенесших ВП в течение 12 месяцев после выписки из стационара нами не было выявлено случаев повторных госпитализаций и летальности от всех причин. Напротив, среди больных ХОБЛ перенесших ВП и обострение заболевания были случаи повторных госпитализаций. При этом частота повторных госпитализаций, по поводу обострений ХОБЛ в течение 12 месяцев после выписки из стационара оказалась выше в группе больных перенесших ВП.

Кроме того было установлено, что 12-месячная летальность от всех причин у больных ХОБЛ, перенесших ВП, по сравнению с больными, перенесшими обострение заболевания, была вдвое выше и составила 29,6% случаев против 15% случаев.

Анализ функции выживания с использованием метода Каплана-Майера показал, что кумулятивная доля выживших в течение 12 месяцев после стационарного лечения среди больных ХОБЛ перенесших ВП оказалась ниже, чем среди больных с обострением заболевания.

Независимыми предикторами 12-месячной летальности у больных с обострением ХОБЛ явились низкие при выписке из стационара значения СС СПХЛ крови. В отличие от больных с обострением ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ, по-

мимо показателей СС СПХЛ диагностическое значение в отношении неблагоприятного прогноза имели индекс коморбидности Charlson и низкая активность АОС крови.

У больных, ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ была выявлена связь между 12-месячной летальностью и состоянием иммунного статуса. У больных ВП с ХОБЛ низкое содержание $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -лимфоцитов, а у больных с ХОБЛ сниженное количество $CD4^{+}$ -лимфоцитов и NK -клеток ассоциировались с неблагоприятным прогнозом.

Для выявления прогностической значимости клинических данных, маркеров СРО и показателей иммунного статуса у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ нами был проведен ROC-анализ.

Это исследование показало, что у больных ХОБЛ, перенесших ВП и обострение заболевания, диагностическую ценность в прогнозировании 12-месячной летальности имеет уровень сывороточного СРП. При этом специфичность содержания сывороточного СРП в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ХОБЛ, перенесших ВП, оказалась выше, чем у больных, перенесших обострение ХОБЛ.

Кроме того у больных ХОБЛ, перенесших ВП, ROC-анализ позволил установить диагностическую значимость низких значений АОС ($<0,70$ ммоль/л) крови в прогнозировании 12- месячной летальности.

В дополнение к этому, ROC-анализ иммунологических показателей больных ВП с ХОБЛ выявил, что неблагоприятным в отношении дальнейшего прогноза является низкое содержание в крови абсолютного количества $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -лимфоцитов, NK-клеток и IgG после стационарного лечения.

У больных же ХОБЛ, перенесших обострение заболевания, ROC-анализ не выявил диагностической значимости общего АОС крови и показателей иммунной системы в прогнозировании 12-месячной летальности.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных ВП с ХОБЛ течение заболевания по сравнению с больными ВП и обострением ХОБЛ характеризуется более выраженными клиническими проявлениями, наруше-

ниями процессов свободнорадикального окисления и иммунного статуса. Указанные нарушения в состоянии механизмов регуляции гомеостаза определяют характер течения воспалительного процесса, способствуют его пролонгации, имеют прогностическое значение в отношении риска неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ, перенесших ВП.

В этих условиях становятся важным использование информативных диагностических методов, позволяющих осуществлять мониторинг клинικο-функциональных показателей у больных ВП с ХОБЛ и своевременно определять тактику ведения этих пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, выше показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинический индекс тяжести состояния. По сравнению с больными с обострением ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ выше интенсивность респираторных симптомов, индекс коморбидности и уровень СРП в крови, ниже спирометрические параметры. У больных ВП с ХОБЛ были длительнее сроки стационарного лечения, сохранялись выраженными клинические проявления заболевания, отмечались частые госпитализации с обострением ХОБЛ и высокие показатели летальности в течение последующих 12 месяцев наблюдения.

2. У больных ВП с ХОБЛ, с ВП и обострением ХОБЛ понижена генерация АФК в крови. При этом общий АОС крови у больных ВП был повышен, тогда как у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ происходило его снижение. После стационарного лечения у больных ВП с ХОБЛ, в отличие от больных ВП и обострением ХОБЛ, отмечались выраженные нарушения продукции АФК и дальнейшее снижение АОС крови.

3. У больных ВП с ХОБЛ повышается уровень стабильных метаболитов NO и их суммарная концентрация в сыворотке крови. Интенсивность нитрозивного стресса у больных ВП с ХОБЛ выше, чем у больных с ВП и обострением ХОБЛ, и сохраняется на высоком уровне после стационарного лечения.

4. ВП у больных ХОБЛ сопровождается развитием иммунологической недостаточности. У них, по сравнению с больными ХОБЛ, ниже содержание $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ - лимфоцитов, выше уровень $CD19^{+}$ -лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- α . По сравнению с больными ВП, у больных ВП с ХОБЛ ниже содержание $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -лимфоцитов, IgA, ИЛ-6 и выше уровень IgM. В динамике у больных ВП с ХОБЛ оставались низкими содержание $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ - лимфоцитов, NK-клеток, IgG и фагоцитарная активность нейтрофилов, высокими уровень $CD19^{+}$ -лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- α .

5. У больных ВП с ХОБЛ установлены положительные корреляционные связи выраженности клинических симптомов заболевания с содержанием лейкоцитов, СРП и метаболитов оксида азота в крови, отрицательные связи с интенсивностью хемилюминесценции крови и ее АОС. Показатели функции легких у этих больных имели положительные корреляционные связи с интенсивностью хемилюминесценции крови и значениями АОС, отрицательные – с содержанием NO_3^- , $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ и ИЛ-6 в крови. Содержание СРП в крови больных имело положительную корреляционную связь с уровнем метаболитов оксида азота в крови и отрицательную - с АОС крови и содержанием CD3^+ - лимфоцитов.

6. Предикторами 12- месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ после выписки из стационара являются высокий индекс коморбидности Charlson, повышенный уровень сывороточного СРП, низкая интенсивность СС СПХЛ и значения АОС крови, пониженное содержание CD3^+ -, CD4^+ -, CD8^+ - лимфоцитов, NK-клеток и IgG в крови.

Практические рекомендации

1. При ВП у больных ХОБЛ рекомендуется определять клинический индекс тяжести состояния, кумулятивный индекс респираторных симптомов для оценки течения заболевания.

2. У больных ВП с ХОБЛ является целесообразным исследование хемилюминесценции и общего антиоксидантного статуса крови, содержание метаболитов оксида азота в крови, иммунологических показателей для получения углубленной информации о состоянии и динамике воспалительного процесса.

3. У больных ХОБЛ, перенесших ВП рекомендуется мониторировать уровень сывороточного СРП, параметры ХЛ и общий антиоксидантный статус крови, показатели клеточного и гуморального иммунитета, как факторов риска неблагоприятного прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОС – антиоксидантный статус
- АФК – активные формы кислорода
- ВП – внебольничная пневмония
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИЛ – интерлейкин
- ИНХЛ – индуцированная люминолзависимая хемилюминесценция
- КИ – кумулятивный индекс
- Пк – показатель клинический
- СПХЛ – спонтанная люминолзависимая хемилюминесценция
- СРП - С- реактивный протеин
- СС – светосумма свечения
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ФИ – фагоцитарный индекс
- ФЧ – фагоцитарное число
- ХЛ – хемилюминесценция
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЧД – частота дыхания
- Ig – иммуноглобулин
- НК-клетки – естественные киллерные клетки ($CD16^+CD56^+$)
- NO_2^- - нитрит- анион
- NO_3^- - нитрат - анион
- NO – оксид азота
- $\sum NO_2^-/NO_3^-$ - суммарная концентрация метаболитов оксида азота
- SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
- TNF- α – фактор некроза альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Влияние продуктов питания на окислительно–восстановительное состояние при заболеваниях респираторного тракта / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Т.П. Борисова // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 8. – С. 957–962.
2. Авдеев, С.Н. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова // Пульмонология. – 2009. - № 13. - С. 19-24..
3. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 3 (23). – С. 63–74.
4. Астафьев, А.В. Динамика клинических, функциональных и иммунологических показателей бронхолегочного воспаления при внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Астафьев Андрей Владимирович. – Омск, 2009. – 22 с.
5. Астафьев, А.В. Динамика клинических, функциональных и иммунологических показателей при внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Астафьев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 7 (211). – С. 11–15.
6. Астафьев, А.В. Динамика уровня цитокинов и качества жизни у больных внебольничной пневмонией на фоне хронической обструктивной болезни легких / А.В. Астафьев, В.И. Совалкин // Омский научный вестник. – 2009. – Т. 84, № 1. – С. 56–60.
7. Барабанова, Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких / Е.Н. Ба-

- рабанова // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 274–282. DOI: 10.18093/0869_0189_2017_27_2_274_282
8. Баранова, И.И. Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем? / И.И. Баранова, И.В. Лещенко // РМЖ. - 2017. - № 3. - С. 200-205.
 9. Барычева, Л.Ю. Функциональная активность нейтрофилов при сахарном диабете 1 типа у детей / Л.Ю. Барычева, Н.Э. Эрдни–Горяева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–4. – С. 582–585. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32474> (дата обращения: 21.04.2019).
 10. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно–кардиальной коморбидности / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова [и др.] // Курский научно–практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 4. – С. 8–12.
 11. Биличенко, Т.Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – № 1. – С. 22–26.
 12. Бисенова, Н.М. Микробный спектр мокроты у лиц с высоким риском развития ХОБЛ и с пневмонией / Н.М. Бисенова, А.С. Ергалиева, Э.А. Тулеубаева // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – № 2. – С. 27–28.
 13. Борисюк, М.В. Кислород и свободные радикалы / М.В. Борисюк, В.В. Зинчук, В.Н. Корнейчик // Кислород и свободные радикалы: материалы международного симпозиума. – Гродно, 2013. – С. 4–7.
 14. Вельков, В.В. С–реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В.В. Вельков // Клинико – лабораторный консилиум. – 2008. – № 2 (21). – С. 37–48.
 15. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.

16. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.]. – Москва, 2010. – 54 с.
17. Внутриклеточные газовые посредники оксид азота, монооксид углерода и сульфид водорода участвуют в регуляции апоптоза / Н.В. Рязанцева, Е.Г. Старикова, Л.А. Таширева [и др.] // Цитология.– 2012. – № 2 (54). – С. 105–111.
18. ВОЗ. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): информационный бюллетень ВОЗ. – 2016. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
19. Возможности современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах молодых начинающих курильщиков / Е.В. Макарова, В.А. Вахламов, М.Л. Шония [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 77–83.
20. Габитова, Д.М. Роль процессов свободно–радикального окисления в возникновении ХОБЛ и рака легкого / Д.М. Габитова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24032> (дата обращения: 09.03.2019).
21. Гайнитдинова, В.В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сердечно–сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза : автореф. дис. ... д–ра мед. наук : 14.01.25 / Гайнитдинова Виля Вилевна. – Москва, 2016. — 48 с.
22. Голованова, А.В. Биологические свойства витамина Е / А.В. Голованова, А.А. Студеникина // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сборник статей по материалам IX междунар. студ. науч.–практич. конф. URL: sibac.info/archive/nature/StudNatur%2004.04.2013.pdf (дата обращения: 11.03.2019)

23. Дворецкий, Л.И. Больной с инфекцией нижних дыхательных путей. Врачебный консилиум / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 122–126.
24. Дворецкий, Л.И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.И. Дворецкий // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 17–24.
25. Демьянцева, Е.А. Механизм образования и негативное влияние выбросов, содержащих оксиды азота / Е.А. Демьянцева, Е.А. Шваб, Е.О. Реховская // Молодой ученый. — 2017. — № 2. — С. 231–234. URL <https://moluch.ru/archive/136/38002/> (дата обращения: 12.03.2019).
26. Дубинина, В.В. Состояние общей и местной иммунологической защиты и оценка эффективности иммунокоррекции при пневмонии и ХОБЛ у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Дубинина Виктория Васильевна. – Владивосток, 2005. – 22 с.
27. Дубоделова, А.В. Изменения регионарных функций легких при заболеваниях, протекающих с ограниченным и диффузным поражением респираторной системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Дубоделова Анна Валентиновна. – Томск, 2013. – 46 с.
28. Елисеева, Т.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазолвана / Т.И. Елисеева, С.К. Соодаева, А.В. Прахов // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 56–60. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-56-60>
29. Емельянов, В.В. Биохимия / В.В. Емельянов, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская; М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. – 132 с.
30. Ермакова, О.А. Особенности внебольничной пневмонии у взрослых / О.А. Ермакова // Молодой ученый. — 2019. — № 5. — С. 49–52. URL <https://moluch.ru/archive/243/56247/> (дата обращения: 26.06.2019).

31. Жолдыбаев, У.Ж. Особенности течения и клинической картины внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / У.Ж. Жолдыбаев, К.М. Сарыбаева, Г.У. Жолдыбаева // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. – 2010. – № 1 (43). – С. 121–124.
32. Зайцев, А.А. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии / А.А. Зайцев, О.В. Овчинников, Т.В. Кондратьева // Consilium Medicum. – 2014. – № 11. – С. 36–41.
33. Затонский, С.А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и влияние кардиоваскулярной / С.А. Затонский, А.А. Кастанаян // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 607. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11133> (дата обращения: 13.03.2019).
34. Зубаирова, П.А. Особенности клинической картины, прогноз и роль биомаркеров воспаления при пневмонии у больных ХОБЛ: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Зубаирова Пазилат Алиевна. – Москва, 2010. – 21 с.
35. Иванова, Е.Ю. Оценка содержания витамина С (аскорбиновой кислоты) в организме школьников / Е.Ю. Иванова // Международный школьный научный вестник. – 2018. – № 2 – С. 13–17.
36. Иванова, З.О. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови при пневмонии бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Иванова Залина Олеговна. – Москва, 2010. – 26 с.
37. Изменение метаболизма оксида азота при ХОБЛ в сочетании с хронической ишемией головного мозга / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 31–34.
38. Изменение показателей антиоксидантной системы у больных ХОБЛ после медикаментозного и немедикаментозного лечения / Ю.Н. Черных, В.А. Никитин, В.А. Валуев, Л.Н. Цветикова // Новые задачи современной

- медицины: материалы Междунар. науч. конф. – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 103–106.
39. Калматов, Р.К. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей / Р.К. Калматов, С.Т. Жолдошев // Молодой ученый. — 2015. — №10. — С. 417–422. URL <https://moluch.ru/archive/90/18925/> (дата обращения: 23.06.2019).
 40. Камаева, Э.Р. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, сосудисто–тромбоцитарный гемостаз при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 : 03.00.04 / Камаева Эльвира Реевна. – Уфа, 2008. – 22 с.
 41. Клинико–сцинтиграфическая характеристика и окислительные процессы в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничных пневмониях / Т.С. Агеева, Т.В. Жаворонок, Ф.Ф. Тетенев [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 3. – С. 31–37.
 42. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.]. – Москва, 2014. – С. 25–32.
 43. Колосов, В.П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов) / В.П. Колосов, Е.Ю. Кочегарова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск, 2012. – 124 с.
 44. Коротина, О.Л. Фагоцитоз: Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции / О.Л. Коротина, И.И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2012. - № 4. - С. 23-32.
 45. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 462. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 12.03.2019)

46. Куница, Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких / Ю.Л. Куница, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 111–116.
47. Лаврентьева, О.В. Медикаментозная коррекция нарушений свободнорадикального окисления белков и липидов у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Лаврентьева Ольга Викторовна. – Волгоград, 2009. – 22 с.
48. Лебедев, В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В.В. Лебедев // Вестник РАМН. – 2004. – № 2. – С. 34–39.
49. Левина, Т.М. Микробный спектр возбудителей внебольничной пневмонии при коморбидной патологии с ХОБЛ / Т.М. Левина, Е.М. Киреева, М.Д. Романов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 6. – С. 40–44. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1046> (дата обращения: 15.03.2019).
50. Лисица, А.В. Метаболизм оксида азота при бронхиальной астме: возможности применения фосфолипидных препаратов / А.В. Лисица, И.А. Климанов, С.К. Соодаева. – LapLambertacademicpublishing, Saarbrucken, Germany, 2013. – 133 с.
51. Луцк, В.И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма (обзор) / В.И. Луцк // Биохимия. – 2007. – № 8. – С. 995–1017.
52. Ляпина, С.А. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях / С.А. Ляпина, Г.Г. Федотова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 66. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28285> (дата обращения: 21.04.2019).
53. Мавзютова, Г.А. Воспалительные биомаркеры в пульмонологии. Диагностическое значение / Г.А. Мавзютова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева. – Саарбрюккен, 2014.
54. Макарова, Е.В. Клинико-функциональные, иммунологические, микробиологические особенности течения и возможности терапии хронической

- обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Макарова Екатерина Вадимовна. – Н. Новгород, 2017. – 48 с.
55. Мартусевич, А.К. Молекулярная стереотипия в реализации эффекта некоторых лечебных физико–химических факторов: роль NO / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. — 2012. — Т. 2, № 3. — С. 205–210.
 56. Марчук, Г.И. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы / Г.И. Марчук, Э.П. Бербенцова // Терапевтический архив. – 1986. – № 3. – С. 63–71.
 57. Мациевич, М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Мациевич Мария Владиславовна. – Москва, 2007. – 24 с.
 58. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
 59. Меньшиков, В.В. Методики клинических лабораторных исследований / В.В. Меньшиков. – М.: Лабора, 2009. – Т. 3: Клиническая микробиология. – 880 с.
 60. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. — Новосибирск, 2008. – 284 с.
 61. Меньщикова, Е.Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – № 3–2. – С. 174–180.
 62. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г.Б. Федосеева. – Санкт–Петербург: «Нордмед –Издат», 2004. – 687 с.

63. Мирхайдаров, А.М. Особенности процессов свободнорадикального окисления и иммунологической реактивности, коррекция их нарушений при внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Мирхайдаров Альберт Марсельевич. – Санкт–Петербург, 2016. – 22 с.
64. Михалева, О.О. Особенности иммунной защиты организма при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от характера бактериальной и микотической сенсibilизации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : код спец. 14.00.05 : 14.00.36 / Михалева Ольга Олеговна. – Уфа, 2008. – 23 с.
65. Московчук, А.Ф. Пневмония: актуальная проблема медицины / А.Ф. Московчук, В.А. Болотникова // Сборник резюме XIX национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2009. – С. 193.
66. Нанкевич, И.Н. Клинико–биорадикальный мониторинг хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Нанкевич Игорь Николаевич. – Смоленск, 2012. – 20 с.
67. Нейтрофильные тренды патогенетических механизмов внебольничной пневмонии. Миниобзор / Л.Е. Муравлёва, В.Б. Молотов–Лучанский, Р.Е. Бакирова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. URL: <http://www.science–education.ru/ru/article/view?id=21437> (дата обращения: 10.03.2019).
68. Некоторые аспекты развития пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких в пожилом возрасте (на основании анализа протоколов патологоанатомических исследований) / И.А. Зарембо, А.Н. Кокосов, Л.Н. Карлова [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 3. – С. 22-24.
69. Никитин, А.В. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой. (Обзор литературы) / А.В. Никитин, М.А. Золотарева // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX, № 2. – С. 165.

70. Новиков, В.В. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы / В.В. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Барышников. – Москва: МИА, 2008. – 249 с.
71. Новоселов, В.И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стрессе в органах дыхания / В.И. Новоселов // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 83–87.
72. Новые биомаркеры синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса у больных с воспалительными заболеваниями / В.Ф. Маринин, К.В. Липатов, О.А. Горошко [и др.] // Журнал прикладной фармакологии и персонализированной фармакотерапии. – 2014. – № 4. – С. 9–13.
73. О состоянии санитарно–эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.
74. Одинцова, Д.В. Предикторы развития пневмонии у пациентов с острыми сосудистыми катастрофами / Д.В. Одинцова, А.Г. Малявин, О.В. Зайратьянц // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 1. – С. 55–59.
75. Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса / М.Е. Дьякова, Н.П. Алексеева, Д.С. Эсмедляева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 45–50.
<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50>
76. Оксидативный стресс в патогенезе бронхиальной астмы: метод коррекции с помощью ингаляции фосфолипидных наночастиц / А.В. Лисица, С.К. Соодаева, И.А. Климанов, А.В. Аверьянов // Клиническая медицина. – 2014. [https://cyberleninka.ru/article/n/oksidativnyy-stress-v-patogeneze-bronhialnoy-astmy-metod-korreksii-s-pomoschyu-ingalyatsii-fosfolipidnyh-nanochastits??](https://cyberleninka.ru/article/n/oksidativnyy-stress-v-patogeneze-bronhialnoy-astmy-metod-korreksii-s-pomoschyu-ingalyatsii-fosfolipidnyh-nanochastits)
77. Опыт применения проточной цитометрии в практике работы клинико–диагностической лаборатории / Ф.А. Байрамгулов, А.Д. Булгакова, Н.Р. Бикметова, М.Е. Куреленкова // Актуальные вопросы повышения квали-

- фикации врачей и провизоров. Новые технологии в медицине: материалы регион. науч.–практич. конф. – Уфа, 2001. – С. 98–99.
78. Осипов, А.Н. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов / А.Н. Осипов, Г.Г. Борисенко, Ю.А. Владимиров // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 259–292.
 79. Особенности внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких / Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, В.А. Волчков, А.Г. Козырев // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 44–47.
 80. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 33–41.
 81. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Е.Г. Лобанова, Е.Г. Калинина, В.В. Кнышева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 5–10.
 82. Особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / З.О. Дзускаева, Р.В. Еналдиева, С.А. Амбалова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3 (152). – С. 27–31.
 83. Оценка взаимосвязи некоторых показателей антиоксидантной защиты с уровнем окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни / Р.С. Рахманов, Л.А. Страхова, Т.В. Блинова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11–2. – С. 223–227. URL: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=7711> (дата обращения: 11.03.2019).
 84. Павлюченко, И.И. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ / И.И. Павлюченко, Е.И. Дыдышко, О.С. Охременко // Кубанский научный медицинский

- вестник. – 2017. – № 5. – С. 59–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-59-62>
85. Парахонский, А.П. Характер изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных пневмонией с различным течением и исходом / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 10. – С. 47–48. URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35076> (дата обращения: 23.06.2019).
 86. Пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста / В.А. Игнатьев, Е.А. Киселева, И.А. Зарембо [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 27–29.
 87. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.В. Ковалев. — Москва: Медицина, 2002. — 168 с.
 88. Радионуклидная оценка альвеолярно–капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком / Ю.Б. Лишманов [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 60–64.
 89. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — Москва: Мир, 2000. — 592 с.
 90. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин [и др.] // Вестник российской военно–медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233.
 91. Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных хронической обструктивной болезнью легких в стадиях обострения и ремиссии / Н.А. Растопина, Е.Г. Шуганова, Ф.Н. Палеев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 49–53.
 92. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.

93. Рулева, Н.Ю. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение / Н.Ю. Рулева, М.А. Звягинцева, С.Ф. Дугин // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 11–14. URL: <http://www.top-technologies.ru/ru/article/view?id=25207> (дата обращения: 21.04.2019).
94. Сабитова, О.Н. Клинико–иммунологические и молекулярно–генетические критерии прогноза медленно разрешающейся внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Сабитова Ольга Николаевна. – Омск, 2014. – 22 с.
95. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий, Т.В. Кукова, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 24–28.
96. Сетдикова, Н.Х. Роль иммуномодулирующей терапии в лечении хронических заболеваний легких / Н.Х. Сетдикова // Медицинский совет. – 2011. – № 11. – С. 30–31.
97. Симонова, И.Н. Содержание оксида азота в крови больных хронической обструктивной болезнью легких / И.Н. Симонова, К.К. Бобровник // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – № 2 (56). – С. 120–121.
98. Система управления качеством медицинской помощи больным внебольничной пневмонией / Е.В. Кузьмина, Е.Г. Ефимова, П.Н. Кораблин [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. – № 3–4. – С. 23–29.
99. Совалкин, В.И. Содержание ФНО α , ИЛ–1 β , ИЛ–8 у больных с различными клиническими факторами риска затяжной внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / В.И. Совалкин, Т.Ф. Соколова, О.Н. Сабирова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 122, № 7. – С. 56–60.
100. Соодаева, С.К. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиокси-

- дантной защиты / С.К. Соодаева, Л.Ю. Никитина, И.А. Климанов // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 6. – С. 736–742.
101. Соодаева, С.К. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 262–273. DOI: 10.18093/0869–0189–2017–27–2–262–273
 102. Соодаева, С.К. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 753–759. <https://doi.org/10.18093/0869–0189–2016–26–6–753–759>
 103. Соодаева, С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
 104. Состояние проницаемости альвеолярно–капиллярной мембраны у курящих лиц и больных пневмонией / Т.С. Агеева, Е.Л. Мишустина, А.В. Тетенева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. URL: <http://www.science–education.ru/ru/article/view?id=27416> (дата обращения: 10.03.2019).
 105. Стариков, Ю.В. Роль молекул оксида азота в программированной гибели нейтрофилов при окислительном стрессе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04 : 14.00.16 / Стариков Юрий Витальевич. – Новосибирск, 2008. – 22 с.
 106. Стулова, М.В. Особенности иммунологического ответа при внебольничной пневмонии / М.В. Стулова // Новая наука: Стратегии и векторы развития. – 2016. – № 5–3 (82). – С. 77–80.
 107. Ступницкая, А.Я. Оксидантно–антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с метаболическим синдромом / А.Я. Ступницкая // Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XXIII междунар. науч.–практич. конф. – Новосибирск: СибАК, 2013.

108. Тарасова, И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины / И.В. Тарасова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 1 (24). – С. 36–40.
109. Течение внебольничной бактериальной пневмонии при коморбидной патологии у пожилых пациентов / О.В. Фатенков, Т.М. Кузьмина, О.А. Рубаненко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 3. – С. 394–397.
110. Трофименко, И.Н. Предикторы тяжелой одышки у больных ХОБЛ средней степени тяжести / И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 55–59.
111. Урясьев, О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков // Наука молодых. – 2014. – № 2. – С. 133–140.
112. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования в пульмонологии: методические рекомендации / Р.Р. Фархутдинов, У.Р. Фархутдинов, Л.М. Абдрахманова. – Уфа, 2011. – 44 с.
113. Фархутдинов, У.Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.43 / Фархутдинов Усман Раульевич. – Санкт-Петербург, 2003. – 40 с.
114. Фархутдинов, Ш.У. Клинико-иммунологические характеристики и состояние процессов свободнорадикального окисления у больных хронической обструктивной болезнью легких, использование интерферона в их комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.36 / Фархутдинов Шамиль Усманович. – Уфа, 2006. – 23 с.
115. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А.Г. Чучалин, Н.И. Брико, С.Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19-34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>
116. Филимонова, М.В. Фармакологические свойства и радиобиологические эффекты линейных и циклических производных изотиомочевина–

- конкурентных ингибиторов синтаз оксида азота: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.03.06 / Филимонова Марина Владимировна. – Обнинск, 2015. – 40 с.
117. Характеристика некоторых представителей суперсемейства тиоловых оксидоредуктаз / Е.Г. Варламова, М.В. Гольтяев, С.В. Новоселов [и др.] // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 568–582.
 118. Хемилюминесцентная и ферментативная активность нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии / А.А. Савченко, Ю.И. Гринштейн, Л.Б. Дресвянкина, А.И. Аристов // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 5. – С. 51–65.
 119. Цветикова, Л.Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса / Л.Н. Цветикова, Д.Ю. Бугримов, Н.В. Лобеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 14–22. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2015-4-2-14-22>
 120. Черешнев, В.А. Молекулярные механизмы воспаления / В.А. Черешнев. – Екатеринбург, 2010. – 262 с.
 121. Чигищев, А.П. Клинико–иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Чигищев Андрей Павлович. – Самара, 2015 – 22 с.
 122. Шаймуратов, Р.И. Структурный анализ причин летальных исходов пациентов госпитализированных с внебольничной пневмонией в стационары татарстана: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.25 / Шаймуратов Рустем Ильдарович. – Москва, 2017. – 24 с.
 123. Шайхуллина, Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением иодантипирина: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04: 14.00.05 / Шайхуллина Лиана Робертовна. – Уфа, 2004. – 24 с.

124. Шапорова, Н.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких: роль инфекционных обострений и их профилактики / Н.Л. Шапорова, В.Н. Марченко, В.Н. Яблонская // Медицинский совет. – 2014. – № 17. – С. 10–13.
125. Шевцова, В.И. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 4. – С. 47–52.
126. Шихнебиев, Д.А. Особенности клиники и диагностики внебольничных пневмоний, развившихся на фоне хронической обструктивной болезни легких / Д.А. Шихнебиев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 353. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12720> (дата обращения: 08.03.2019)
127. Шустов, В.В. Биохимическое значение оксида азота (ii) / В.В. Шустов // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: электронный сборник статей по материалам XXXVI студенческой международной заочной научно-практической конференции. – 2015. - № 10 (35). URL: [http://sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://sibac.info/archive/nature/10(35).pdf) (дата обращения: 11.07.2019)
128. Эффекторная функциональная активность нейтрофилов пациентов с генерализованной стафилококковой инфекцией / С.М. Барзбиева, З.Ф. Хараева, М.Х. Нагоева, А.Р. Шогенова // Современные проблемы науки. – 2016. – № 2. – С. 118.
129. Ярыгина, Е.Г. Окислительный стресс и его коррекция карнозином / Е.Г. Ярыгина, В.Д. Прокопьева, Н.А. Бохан // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 4. – С. 106–113.
130. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging / Н.Р. Indo, Н.С. Yen, I. Nakanishi [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2015. – № 1 (56). – P. 1–7.
131. A new method classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. McKenzie // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.

132. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates / N.J. Miller, C. Rice–Evans, M.J. Davies [et al.] // Clin. Sci. – 1993. – Vol. 84, № 4. – P. 407–412.
133. Acute Dietary Nitrate Supplementation and Exercise Performance in COPD: A Double–Blind, Placebo–Controlled, Randomised Controlled Pilot Study / K.J. Curtis, K.A. O'Brien, R.J. Tanner [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0144504. doi: 10.1371/journal.pone.0144504.
134. Agusti, A. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, J. Vestbo // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – № 184. – P. 507–513.
135. Agusti, A. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Agusti, R. Faner // Proc. Am. Thor. Soc. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 43–46.
136. Alcohol abuse and smoking alter inflammatory mediator production by pulmonary and systemic immune cells / J. Gaydos, A. McNally, R. Guo [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 6. – P. L507–18. doi: 10.1152/ajplung.00242.2015.
137. Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing / J.D. Aberdein, J. Cole, M.A. Bewley [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2013. – Vol. 174, № 2. – P. 193–202.
138. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204. doi: 10.1007/s00108–011–2863–y
139. Arinzon, Z. C–reactive protein (CRP): an important diagnostic and prognostic tool in nursing–home–associated pneumonia / Z. Arinzon // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 364–369.
140. Bacterial aetiology and mortality in COPD patients with CAP: Results from the German Competence Network, CAPNETZ / D.C. Braeken, F.M. Franssen, H.

- von Baum [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21. – P. 236–43. doi: 10.5588/ijtld.16.0567.
141. Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose–response relationships / L.J. Wylie, J. Kelly, S.J. Bailey [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2013. – Vol. 115, № 3. – P. 325–36.
 142. Biomarkers for oxidative stress in patients with community–acquired pneumonia / V. Molotov–Luchanskiy, L. Muravyova, R. Bakirova [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – OA3247.
 143. Bonzo, R. The Impact of Pneumonia Guidelines and Core Measures on Patient – Oriented Outcomes / R. Bonzo, H. Kimberly // *N.C. Med. J.* – 2013. – Vol. 74, № 5. – P. 434–437.
 144. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together / W.S. Lim, D.L. Smith, M.P. Wise, S.A. Welham // *BMJ Open Respir. Res.* – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. e000091. doi: 10.1136/bmjresp–2015–000091.
 145. BTS Guidelines for the management of community- cquired pneumonia in adults-2004 update. URL: [http:// www.brit-thoracic.org.uk/portals/0/clinical%20information/pneumonia/guidelines/macaprevise dapr04.pdf](http://www.brit-thoracic.org.uk/portals/0/clinical%20information/pneumonia/guidelines/macaprevise dapr04.pdf)
 146. Bwititi, P.T. Маркеры окислительного стресса при инфекционных заболеваниях дыхательных путей заболевания: современная клиническая практика / P.T. Bwititi, K. Chinkwo // *Int. J. Res. Med. Sci.* – 2016. – № 4. – P. 1802–13.
 147. Cause–specific long–term mortality rates in patients recovered from community–acquired pneumonia compared with the general Dutch population / A.H. Bruns, J.J. Oosterheert, M.C. Cucciolillo [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17. – P. 763–768.
 148. Characteristic of the Oxidative Stress in Blood of Patients in Dependence of Community–Acquired Pneumonia Severity / L. Muravlyova, V. Molotov–

- Luchankiy, R. Bakirova [et al.] // Open Access Maced J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 122–127. doi: 10.3889/oamjms.2016.040
149. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Pifarre, M. Falguera, C. Vicente-de-Vera, A. Nogues // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101, № 10. – P. 2139–44.
 150. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: meta-analysis / Y.K. Loke, C.S. Kwok, J.M. Wong [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 67, № 5. – P. 477–87. doi: 10.1111/ijcp.12120.
 151. Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia / S.L. Cheng, K.C. Su, H.C. Wang [et al.] // *Drug. Design Developm. Ther.* – 2014. – № 8. – P. 601–7.
 152. Cilento, G. From free radicals to electronically excited species / G. Cilento, W. Adam // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 103–114.
 153. Cilli, A. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Cilli // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2015. – Vol. 17. – P. 444. doi: 10.1007/s11908-014-0444-7.
 154. Clinical features, etiology and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. Gómez-Junyent, C. Garcia-Vidal, D. Viasus [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9. – P. e105854. doi: 10.1371/journal.pone.0105854.
 155. Community-acquired pneumonia and survival of critically ill acute exacerbation of COPD patients in respiratory intensive care units / Z. Lu, Y. Cheng, X. Tu [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 1867–72. doi: 10.2147/COPD.S113510. eCollection 2016.
 156. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients / S.H. Lin, B.C. Ji, Y.M. Shih [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 1638–44. doi: 10.5588/ijtld.13.0330.
 157. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Pifarre, M. Falguera, C. Vicente-de-Vera, A. Nogues [et al.] // *Open Access Maced J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 122–127. doi: 10.3889/oamjms.2016.040

- tive pulmonary disease / Y. Yamauchi, H. Yasunaga, H. Matsui [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2015. – Vol. 15. – P. 69. doi: 10.1186/s12890-015-0064-5.
158. Contrasting inflammatory responses in severe and non-severe community-acquired pneumonia / R. Fernandez-Botran, S.M. Uriarte, F.W. Arnold [et al.] // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 1158–1166.
 159. COPD surveillance—United States, 1999–2011 / E.S. Ford, J.B. Croft, D.M. Mannino [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, № 1. – P. 284–305. doi: 10.1378/chest.13-0809.
 160. Dhir, A. Nitric oxide and major depression / A. Dhir, S.K. Kulkarni // *Nitric Oxide.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 125–131. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.002.
 161. Distribution of Pathogens in Patients Hospitalised for Community acquired Pneumonia: Analysis of Data from US Hospitals 2006–2009 / D. Weber [et al.] // *Proceedings of the 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA).* – Boston: Infectious Diseases Society of America, 2011.
 162. Donnelly, L.E. Could Protecting the Immunoproteasome Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? / L.E. Donnelly // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 11. – P. 1188–90. doi: 10.1164/rccm.201601-0060ED.
 163. Dose-related effects of hyperoxia on the lung inflammatory response in septic rats / D. Waisman, V. Brod, M.A. Rahat [et al.] // *Shock.* – 2012. – Vol. 37, № 1. – P. 95-102.
 164. El-Agamy, D.S. Agmatine attenuates silica-induced pulmonary fibrosis / D.S. El-Agamy, M.H. Sharawy, E.M. Ammar // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 650-60.
 165. Enhanced estimates of the influenza vaccination effect in preventing mortality: A prospective cohort study / J. Castilla, M. Guevara, I. Martínez-Baz [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94. – P. e1240. doi: 10.1097/MD.0000000000001240.

166. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques / J.C. Butler, M.A. Said, H.L. Johnson [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60273. doi: 10.1371/journal.pone.0060273.
167. Evaluation of the impact of community-acquired pneumonia on short-term and long-term prognosis in a patient with chronic decompensated heart failure / D.S. Polyakov, I.V. Fomin, F.Y. Valikulova [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2016. – Vol. 88, № 9. – P. 17–22.
168. Factors associated with 30-day mortality in elderly inpatients with community acquired pneumonia during 2 influenza seasons / N. Torner, C. Izquierdo, N. Soldevila [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 450–455. doi: 10.1080/21645515.2017.1264782.
169. Factors associated with hospital mortality in critically ill patients with exacerbation of COPD / H. Brown, S. Dodic, S.S. Goh [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2361–2366. DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S168983>
170. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. URL: <http://goldcopd.org>
171. Global profiling of reactive oxygen and nitrogen species in biological systems: high-throughput real-time analyses / J. Zielonka, M. Zielonka, A. Sikora [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – № 5 (287). – P. 2984–2995.
172. Glutathione and nitrite levels in induced sputum at COPD patients and healthy smokers / T. Turgut, N. Ilhan, F. Deveci [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 765–771. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.24
173. H related changes in eosinophil function in human subject / S.K. Mathur, E.R. Sthwantes, N.N. Jarjour, W.W. Busser // *Chest*. – 2013. – Vol. 133, № 2. – P. 412–419.
174. Heterogeneity in Neutrophil Microparticles Reveals Distinct Proteome and Functional Properties / J. Dalli, T. Montero-Melendez, L.V. Norling [et al.] // *Mol. Cell. Proteom.* – 2013. – № 12. – P. 2205–2219.

175. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community acquired pneumonia patients / M.R. Bacci, R.C. Leme, N.P. Zing [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 427–432.
176. Immune Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T.A. Bhat, L. Panzica, S.G. Kalathil, Y. Thanavala // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. S169–S175. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503–126AW
177. Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia / A. Singanayagam, J.D. Chalmers, A.R. Akram, A.T. Hill // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 36–41.
178. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia / M. Sogaard, M. Madsen, A. Løkke [et al.] // *Int. J. Chron. Obstr. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 455–65. doi: 10.2147/COPD.S96179.
179. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease / S.H. Lin, D.W. Perng, C.P. Chen [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 3051–8. doi: 10.2147/COPD.S115137.
180. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis / B.P. Yawn, Y. Li, H. Tian [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – № 8. – P. 295–304.
181. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in Medicare patients with COPD / J. Thornton Snider, Y. Luna, K.S. Wong [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012. – Vol. 28. – P. 1959–1967.
182. Inhaled Corticosteroids Increase the Risk of Pneumonia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study / M.C. Lee, C.H. Lee, S.C. Chien [et al.] // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94, № 42. – P. e1723.

183. Inhaled silica-coated TiO₂ nanoparticles induced airway irritation, airflow limitation and inflammation in mice / M. Leppanen, A. Korpi, S. Mikkonen [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2015. – Vol. 9, № 2. – P. 210-8.
184. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis / K.Z. Vardakas, A.D. Mavroudis, M. Georgiou, M.E. Falagas // *J. Infect.* – 2018. – Vol. 76, № 4. – P. 321–327. doi: 10.1016/j.jinf.2018.02.002.
185. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? / A. Singanayagam, A. Singanayagam, D.H. Elder, J.D. Chalmers // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 187–196.
186. Kapustnik, V. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant hypertension / V. Kapustnik, O. Istomina // *Georgian Med. News*. – 2016. - № 256-257. – P. 29-33.
187. Liochev, S.I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging / S.I. Liochev // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1–4. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011.
188. Liu, D.–S. Current Status of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D.–S. Liu, X.–D. Han, X.–D. Liu // *Chin. Med. J.* – 2018. – Vol. 131, № 9. – P. 1086–1091. doi: 10.4103/0366–6999.230727
189. Low C-reactive protein values at admission predict mortality in patients with severe community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* that require intensive care management / Y.A. Que, V. Virgini, E.D. Lozeron [et al.] // *Infection*. – 2015. – Vol. 43, № 2. – P. 193–199.
190. Lundberg, J.O. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease / J.O. Lundberg, M.T. Gladwin, E. Weitzberg // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2015. – Vol. 14, № 9. – P. 623–41. doi: 10.1038/nrd4623.
191. Macrophage activation in exacerbated COPD with and without community-acquired pneumonia / P. Gutierrez, D. Closa, R. Piñer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 285-91. doi: 10.1183/09031936.00118909

192. Mancini, G. Further studies on single radial immunodiffusion. 3. Qualitative analysis of related and unrelated antigens / G. Mancini, D.R. Nash, J.F. Heremans // *Immunochemistry*. – 1970. – Vol. 7, № 3. – P. 261–4.
193. Mandell, L.A. Community-acquired pneumonia: An overview / L.A. Mandell // *Postgrad. Med.* – 2015. – Bd. 127, № 6. – P. 607–15. doi: 10.1080/00325481.2015.1074030.
194. Meyer, K.C. The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the elderly / K.C. Meyer // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 561–74. doi: 10.1055/s-0030-1265897.
195. Miles, A.M. Determination of nitric oxide using fluorescence spectroscopy / A.M. Miles, D.A. Wink, C.C. John // *Metod. Enzymol.* – 1996. – Vol. 268. – P. 105–120.
196. Myeloperoxidase Interactions with Nitric Oxide: A Review of Mechanistic Pathways // *Bull. Chem. Technol. Bosnia Herzegovina*. – 2013. – № 40. – P. 1–8.
197. NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone / M.J. Steinbeck, W.H. Appel Jr., A.J. Verhoeven, M.J. Karnovsky // *J. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 126, № 3. – P. 765–772.
198. Nair, G.B. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle / G.B. Nair, M.S. Niederman // *Med. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol. 95. – № 6. – P. 1143–1161.
199. NHLBI\WHO workshop report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Last updated 2013[electronic resource]. URL: [www.goldcopd.org.Availableat:http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)

200. Novikov, A.K. Investigation of reactive oxygen species (ROS) using the method of chemiluminescence from nondiluted whole blood in patients with bronchial asthma / A.K. Novikov, N.G. Berdnikova, V.L. Voeikov // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2016. – Vol. 101, Suppl. 1. – P. 189.
201. Pacier, C. Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention / C. Pacier, D.M. Martirosyan // *Funct. Foods Health Dis.* – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 89–107.
202. Participación de los virus respiratorios en la neumonía del adulto inmunocompetente adquirida en la comunidad / F. Saldías Peñafiel¹, M. Ortega Gutiérrez¹, G. Fuentes López [et al.] // *Rev. Méd. Chile.* – 2016. – Vol. 144, № 12. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016001200002>
203. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype / A. Agusti, L.D. Edwards, S.I. Rennard [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e37483.
204. Pneumococcal hydrogen peroxide-induced stress signaling regulates inflammatory genes / M. Lose, M. HudeL, K.P. Zimmer [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 211, № 2. – P. 306–316.
205. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics / A. Huerta, E. Crisafulli, R. Menéndez [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, № 4. – P. 1134–42.
206. Reactive Oxygen and Nitrogen Species in the Development of Pulmonary Hypertension / D.J.R. Fulton, X. Li, Z. Bordan [et al.] // *Antioxidants.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 54. <https://doi.org/10.3390/antiox6030054>
207. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Boukhenouna, M.A. Wilson, K. Bahmed, B. Kosmider // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2018. – 2018. – P. 5730395. doi: 10.1155/2018/5730395.
208. Reactive oxygen species production in the early and later stage of chronic ventilator hypoxia / D. Hodyc, E. Johnson, A. Skoumalova [et al.] // *Physiol. Res.* – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 145–151.

209. Reduction of oxidative stress in successfully treated patients with community acquired pneumonia (CAP), as measured by redox status of coenzyme Q10 (%CoQ-10) / K. Honda, H. Wada, M. Tamura [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P2500.
210. Relationship between severity of adult community-acquired pneumonia and impairment of the antioxidant defense system / R.L. Castillo, R.A. Carrasco, P.I. Alvarez [et al.] // *Biol. Res.* – 2013. – Vol. 46, № 2. – P. 207–13. doi: 10.4067/S0716-97602013000200013.
211. Restrepo, M.I. Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M.I. Restrepo, O. Sibila, A. Anzueto // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2018. – Vol. 81, № 3. – P. 187–197. doi: 10.4046/trd.2018.0030.
212. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres, W.E. Peetermans, G. Viegi, F. Blasi // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, № 11. – P. 1057–65. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204282.
213. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in the United Kingdom / D.C. Braeken, G.G. Rohde, F.M. Franssen [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – № 12. – P. 2425–2432. doi: 10.2147/COPD.S138435.
214. Sensitivity, Specificity, and Positivity Predictors of the Pneumococcal Urinary Antigen Test in Community-Acquired Pneumonia / L. Molinos, R. Zalacain, R. Menéndez [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 10. – P. 1482–9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-304OC.
215. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study / Ph. M. Lepper, S. Ott, E. Nüesch [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – P. e3397.
216. Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia / M.C. de la Torre, I. Bolibar, M. Vendrell [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, № 12. – P. 2038–2045.

217. Shapiro, R.S. 7th International Immunoglobulin Conferens : Immunoglobulin in clinical practice / R.S. Shapiro, M. Borte // Clin. Exp. Immunol. – 2014. – Vol. 178, № 1. – P. 65–66.
218. Significantly elevated C–reactive protein serum levels are associated with very high 30–day mortality rates in hospitalized medical patients / T. Chundadze, A. Steinvil, T. Finn [et al.] // Biochemistry. – 2010. – Vol. 43, № 13. – P. 1060–1063.
219. Systemic cytokine response in patients with community–acquired pneumonia / H. Endeman, S.C.A. Meijvis, G.T. Rijkers [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 1431–1438; DOI: 10.1183/09031936.00074410
220. Systemic inflammatory pattern of patients with community–acquired pneumonia with and without COPD / E. Crisafulli, R. Menéndez, A. Huerta [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143. – P. 1009–17. doi: 10.1378/chest.12–1684.
221. The 10 leading causes of death in the world. – Geneva: World Health Organization, 2017. – Fact sheet № 310 Updated January 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en> (дата обращения 17.02.2017).
222. The added value of C–reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta–analysis of individual patient data / M.C. Minnaard, J.A.H. de Groot, R.M. Hopstaken [et al.] // CMAJ. – 2017. – Vol. 189, № 2. – P. E56–E63. doi: 10.1503/cmaj.151163
223. The aetiology and antibiotic management of community–acquired pneumonia in adults in Europe: A literature review / A. Torres, F. Blasi, W.E. Peetermans [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 1065–79. doi: 10.1007/s10096–014–2067–1.
224. The mortality risk factor of community acquired pneumonia patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study / R.X. Dai, Q.H. Kong, B. Mao [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2019. – Vol. 51, № 5. – P. 340–347. doi: 10.1186/s12890–018–0587–7

225. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis / H. Müllerova, C. Chigbo, G.W. Hagan [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106. – P. 1124–33. doi: 10.1016/j.rmed.2012.04.008.
226. The pathogenetic mechanisms of cough in idiopathic pulmonary fibrosis / E. Bargagli, M. Di Masi, M. Perruzza [et al.] // *Intern Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 39–43. doi: 10.1007/s11739-018-1960-5.
227. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: A meta-analysis / M.H. Rozenbaum, P. Pechlivanoglou, T.S. van der Werf [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 32. – P. 305–16. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4.
228. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory effects during resistive breathing, an experimental model of severe airway obstruction / D. Toumpanakis, K. Loverdos, V. Tzouda [et al.] // *Int. J. Copd.* – 2017. – № 12. – P. 2207-2220.
229. Uehara, E.U. Role of nitric oxide in immune responses against viruses: beyond microbicidal activity / E.U. Uehara, B.S. de Shida, C.A. de Brito // *Inflamm. Res.* – 2015. – Vol. 64, № 11. – P. 845–52. doi: 10.1007/s00011-015-0857-2.
230. Usefulness of the Medical Research Council (MRS) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestal, E.A. Paul, P.W. Jones, [et al.] // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54. – P. 581–586.
231. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia / A. Zhydkov, M. Christ-Crain, R. Thomann [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 53, №4. – P. 559–566.
232. van Eeden, S.F. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process / S.F. van Eeden, D.D. Sin // *Can. Respir. J.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 27–29. doi: 10.1155/2013/509130
233. Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages / Y. Chen, G.

- Luo, J. Yuan [et al.] // Mediators Inflamm. – 2014. – 2014. – P. 426740. doi: 10.1155/2014/426740.
234. Woodhead, M. Pneumococcal serotypes and respiratory failure: soil or seed? / M. Woodhead // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 331–333.
235. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). – 2015. – Fact Sheet № 315. Updated 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>