

## ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

© Конопля Е.Н., Поляков Д.В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [dima-polaykov@mail.ru](mailto:dima-polaykov@mail.ru)

Внебольничная пневмония сохраняет главенствующее место в структуре инфекционных причин смертности в мире. Изучены иммунные и метаболические нарушения до и после стандартной терапии у больных внебольничной пневмонией. У включенных в исследование пациентов выявлены лабораторные критерии, указывающие на наличие иммунного воспаления, оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации перекисного окисления липидов. Проведенное стандартное лечение не нормализует большинства измененных параметров иммунного и метаболического статуса, что обуславливает необходимость поиска методов коррекции нарушений путем применения в комплексной фармакотерапии различных сочетаний препаратов иммуномодулирующего и антиоксидантного действия.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, иммунное воспаление, оксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов.

### IMMUNE AND METABOLIC PARAMETERS OF BLOOD PLASMA AND ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

*Konoplya E.N., Polyakov D.V.*

**Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Kursk State Medical University, Kursk**

Community-acquired pneumonia keeps a dominate position in the structure of infectious mortality factors in the world. Immune and metabolic disorders are studied before and after standard medical therapy in patients with community-acquired pneumonia. The patients included in the research had laboratory criteria which indicated presence of immune inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and activation of lipid peroxidation. Standard treatment does not normalize the majority of modified parameters of immune and metabolic status that set conditions for seeking methods of disorders correction by the use of various drug combinations of immunomodulatory and antioxidant action in complex pharmacotherapy.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, immune inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, lipid peroxidation.

Болезни органов дыхания (БОД) стабильно занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации, составив в 2014 году 29 455 225 случаев (54,2% всех заболеваний) у детей, 3 403 (33,2%) – у подростков, 23 394 842 (13,6%) – у взрослых [1, 3, 21]. В структуре заболеваемости БОД в 2014 г. на пневмонию приходится 199 035 случаев у детей, 17 727 – у подростков, 398 564 – у взрослых (Статистическая форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (2014); Приказ Росстата «Об утверждении формы от 25.12.14 № 723»).

По данным Роспотребнадзора, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в России в 2014 г. составила 337,77 случая на 100 тысяч взрослого населения [16]. По отчетам Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. в связи с развитием инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) умерли 3,1 млн человек [16]. Тяжелые ИНДП занимают 3-е место среди основных при-

чин смерти, уступая лишь ишемической болезни сердца, инсульту и другим цереброваскулярным заболеваниям. Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении характера течения, частом развитии осложнений и росте летальности при ВП [20].

В патогенезе ВП ведущую роль играют массивная и вирулентная инфекция, снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободнорадикального окисления [23].

В настоящее время персонализированная медицина рассматривается как современная стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе индивидуальных особенностей организма [8, 27]. Заболевание представляет собой набор «эндотипов», или отдельных вариантов заболевания, каждый из которых имеет определенный морфофункциональный тип реагирования организма на этиологический фактор и особенности патогенетических процессов. В целом эндотипы могут быть определены как кластеры кли-

нико-лабораторных признаков заболевания и персональных особенностей ответа на лечение [26, 28].

Известно, что в развитии и разрешении практически всех патологических состояний, тем более имеющих инфекционную этиологию, большую роль играют иммунные механизмы, при этом хорошо описана взаимосвязь изменений метаболических и иммунологических. Тем не менее комплексных исследований, посвященных изучению иммунного и метаболического статуса не только до, но и после стандартного лечения, достаточно мало [4, 5, 12, 13, 15, 19].

Цель исследования – установление иммунных и метаболических нарушений до и после стандартного лечения у пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного скрининга в обследование было включено 46 больных внебольничной бактериальной пневмонией, проходивших стационарное лечение в пульмонологическом отделении в негосударственном учреждении здравоохранения «Отделенческая больница на станции Курск ОАО «РЖД». Клинические наблюдения носили характер контролируемого проспективного открытого рандомизированного исследования. Общая характеристика обследованных

больных и представленность сопутствующей патологии отобрана в таблице 1.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациентов не моложе 18 лет, диагноз ВП, установленный на основании характерных для этого заболевания эпидемиологических, клинкорентгенологических и лабораторных данных [22].

Из исследования были исключены больные аспирационной пневмонией, атипичной пневмонией, вирусной пневмонией, внутрибольничной пневмонией, туберкулезом легких, первичным или метастатическим раком легких, муковисцидозом, печеночной и/или почечной недостаточностью, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с острыми расстройствами дыхания, а также принимавшие в течение предшествующего года иммуномодулирующие препараты.

Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=18), сопоставимые с пациентами по полу и возрасту.

Тяжесть ВП определялась в соответствии с клиническими рекомендациями [22]. Для сбора клинкорлабораторных данных нами использовались специально разработанные индивидуальные регистрационные карты, которые включали в себя демографические сведения, диагноз, медицинский анамнез, физикальные данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценку вероятности летального исхода производили по шкале CRB-65 [22].

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Клинико-anamnestические характеристики		Включенные в исследование больные
пол (число пациентов / процент)	мужчины	21 / 45,7
	женщины	25 / 54,3
Средний возраст (годы)		47,03±3,2 (от 20 до 77)
Продолжительность заболевания на амбулаторном этапе (дни)		8,23±1,05
Использовали антибактериальную терапию на амбулаторном этапе (число пациентов / процент)		20 / 43,4
Впервые госпитализация с диагнозом ВП (число пациентов / процент)		46 / 100
Курение (число пациентов / процент)		18 / 39,1
Индекс курения (для курящих пациентов)		15,7
Сопутствующие заболевания (число пациентов / процент)		34 / 73,9
Болезни верхних дыхательных путей (число пациентов / процент)		11 / 23,9
Характеристика субъективного и объективного статуса при поступлении (число пациентов / процент)	боль в грудной клетке	37 / 80,4
	кашель	46 / 100
	одышка (баллы)	3,47±0,47
	температура тела	38±0,12
	частота дыхательных движений	21,97±0,92

Характеристика пациентов в отношении тяжести ВП

Показатели	Включенные в исследование больные
CRB-65 (баллы)	0,53±0,13
SMRT-CO (баллы)	0,53±0,12

Выявление пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров, осуществляли с помощью шкалы SMRT-CO [22]. Для интерпретации данных шкал предполагалась оценка следующих параметров: возраст, нарушение сознания, частота дыхательных движений, уровень систолического и диастолического артериального давления, данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, частота сердечных сокращений. Оценку прогноза и тяжести заболевания осуществляли при поступлении больного, на 3-й, 7-й день госпитального лечения и при выписке из стационара. Характеристика исследуемой группы в отношении тяжести основной патологии представлена в таблице 2.

Оценку клинико-лабораторных данных в основных группах осуществляли в 1-й и 10-й день терапии. Эритроциты и плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови, для чего после ее центрифугирования отделяли плазму, а эритроцитарную массу отстаивали дважды в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (pH=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37°C. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость аспирацией, а эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови и эритроцитах ацилгидроперексидов (АГП) и малонового диальдегида (МДА), образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. Определение МДА и АГП проводили с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия), при использовании спектрофотометра «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного

окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота ( $SM_{ON}$ ) выявляли с использованием двух аналитических операций: измерение эндогенного нитрита и превращение нитрата в нитрит с использованием нитритредуктазы с последующим измерением общего нитрита по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм с применением набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия). Кроме этого, в плазме крови определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) «Вектор-Бест» (Россия), неоптерина «IBL» (Германия), эритропоэтина «Biomerica» (США). Церулоплазмин определяли методом иммунотурбидиметрии с помощью набора «Сентинель» (Испания),

Содержание цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме крови. Интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин 4 (IL-4), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), интерлейкин 17 (IL-17), интерлейкин 18 (IL-18), гамма-интерферон (IFN $\gamma$ ), интерлейкин 10 (IL-10), фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF), компоненты системы комплемента (C<sub>3</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5a</sub>) и иммуноглобулины классов М, G, А (IgM, G, А) выявляли методом твердофазного ИФА с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Цитокин» (Россия). При определении ингибиторов системы комплемента концентрацию фактора Н устанавливали диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия) с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активности СК и ИФА-метода детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами, а активность C<sub>1</sub>-ингибитора (C<sub>1</sub>-инг.) выявляли хромогенным методом по способности ингибировать C<sub>1</sub>-эстеразу. Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077) оценивали, определяя фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ) [14]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония)

по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСТ-ст.) зимозаном, индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [24].

Кроме того, изучены иммунологические и метаболические показатели в образцах плазмы и эритроцитах периферической крови 18 здоровых доноров (38,2±4,5 года), сформировавших контрольную группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с общепринятыми принципами статистического анализа. При сравнении качественных параметров использовали критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Взаимосвязи устанавливали на основании факторного анализа, кластерного анализа и коэффициента ранговой корреляции. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для корректной интерпретации изменений субъективного и объективного статуса больных до осуществления анализа иммунных и метабо-

лических изменений проведена оценка показателей рутинных прогностических шкал (таблица 3). По данным шкалы CRB-65, существенное ( $p < 0,05$ ) снижение риска неблагоприятного исхода происходит к 7-му дню и финалу терапии. Результаты шкалы SMRT-CO иллюстрируют значимое снижение потребности в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня артериального давления уже к 3-му дню терапии ( $p < 0,05$ ) и нарастанию положительной динамики к 7-му дню ( $p < 0,01$ ) и финалу лечения ( $p < 0,001$ ).

В плазме крови больных ВП до начала лечения установлено повышение провоспалительных цитокинов: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18 соответственно в 4,8; 2,2; 2,9; 4,0; 1,5 и 2,3 раза, снижение противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10 и IL-1RA соответственно в 1,8, 2,4 и 2,3 раза. Содержание IFN $\gamma$ , IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось выше параметров здоровых доноров соответственно в 2,1; 25,7 и 7,0 раза. После проведенного лечения концентрации IL-4 и IL-10 нормализовались, уровень IL-17 и IFN $\gamma$  не изменялся, а содержание остальных исследованных цитокинов корригировалось в сторону значения здоровых доноров, но не до их значений (таблица 4).

На момент поступления в клинику у пациентов с ВП из других параметров иммунного статуса выявлено снижение содержания C<sub>3</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>-компонентов комплемента и C<sub>1</sub>-ингибитора соответственно в 33,3, 2,3, 44,8, 12,0 и 1,9 раза, повышение C<sub>5a</sub> и IgA в 1,9 раза, уровень ингибитора фактора Н остался в пределах нормы. После проведенного стандартного лечения концентрация C<sub>1</sub>-ингибитора нормализовалась, содержание C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5a</sub> и IgA корригировалось в сторону значения здоровых доноров, уровни C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>-компонентов комплемента и фактора Н не изменялись, но снижалась ниже показателей доноров концентрация IgM и IgG (таблица 5).

Таблица 3

Динамика показателей шкал CRB-65 и SMRT-CO у больных ВП

Показатели	День курации				Статистическая значимость различий	
	I. 1-й	II. 3-й	III. 7-й	IV. При выписке		
CRB-65 (баллы)	0,53±0,13	0,33±0,11	0,23±0,08	0,2±0,07	P I-II>0,05 P I-III<0,05 P I-IV<0,05	P II-III>0,05 P II-IV>0,05 P III-IV>0,05
SMRT-CO (баллы)	0,53±0,12	0,27±0,09	0,13±0,06	0,03±0,03	P I-II<0,05 P I-III<0,01 P I-IV<0,001	P II-III>0,05 P II-IV<0,05 P III-IV>0,05

Цитокиновый спектр плазмы крови у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
TNF $\alpha$	пкг/мл	3,81±0,92	18,23±1,08 <sup>*1</sup>	7,11±0,63 <sup>*1,2</sup>
IL-1 $\beta$	пкг/мл	1,9±0,09	4,13±0,22 <sup>*1</sup>	3,6±0,08 <sup>*1,2</sup>
IL-6	пкг/мл	2,8±0,11	8,13±0,23 <sup>*1</sup>	6,43±0,32 <sup>*1,2</sup>
IL-8	пкг/мл	4,7±0,9	18,7±2,1 <sup>*1</sup>	10,3±1,41 <sup>*1,2</sup>
IL-17	пкг/мл	8,1±0,32	11,9±1,1 <sup>*1</sup>	10,02±1,02 <sup>*1</sup>
IL-18	пкг/мл	291,4±12,3	656,2±17,1 <sup>*1</sup>	585,5±14,7 <sup>*1,2</sup>
IL-4	пкг/мл	3,8±0,31	2,12±0,24 <sup>*1</sup>	4,3±0,23 <sup>*2</sup>
IL-10	пкг/мл	10,53±0,76	4,45±0,56 <sup>*1</sup>	11,3±0,55 <sup>*2</sup>
IL-1RA	пкг/мл	420,9±10,4	181,2±11,3 <sup>*1</sup>	220,3±9,72 <sup>*1,2</sup>
IFN $\gamma$	пкг/мл	4,65±0,41	9,87±2,13 <sup>*1</sup>	10,2±1,4 <sup>*1</sup>
IL-2	пкг/мл	0,21±0,01	5,4±0,32 <sup>*1</sup>	4,3±0,17 <sup>*1,2</sup>
G-CSF	пкг/мл	12,1±1,0	84,33±8,71 <sup>*1</sup>	65,3±4,4 <sup>*1,2</sup>

Примечание: здесь и далее в таблицах звездочкой (\*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 5

Параметры иммунного статуса крови у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
C <sub>3</sub>	мг/дл	15,0±2,0	0,45±0,04 <sup>*1</sup>	0,42±0,02 <sup>*1</sup>
C <sub>3a</sub>	нг/мл	50,1±4,3	21,52±0,71 <sup>*1</sup>	26,2±0,5 <sup>*1,2</sup>
C <sub>4</sub>	мг/дл	12,1±2,7	0,27±0,01 <sup>*1</sup>	0,45±0,03 <sup>*1,2</sup>
C <sub>5</sub>	мг/дл	8,3±0,9	0,69±0,04 <sup>*1</sup>	0,72±0,02 <sup>*1</sup>
C <sub>5a</sub>	нг/мл	4,0±0,6	7,77±0,21 <sup>*1</sup>	5,83±0,55 <sup>*1,2</sup>
C <sub>1</sub> -инг.	нг/мл	220,1±12,3	425,1±17,5 <sup>*1</sup>	245,0±20,2 <sup>*2</sup>
Фактор Н	нг/мл	78,3±10,4	80,5±12,31	69,67±13,7
IgM	мг/дл	26,04±3,92	29,94±3,95	19,8±3,84 <sup>*1,2</sup>
IgG	мг/дл	658,73±24,3	626,81±32,5	583,7±24,3 <sup>*1,2</sup>
IgA	мг/дл	177,68±38,16	332,29±26,99 <sup>*1</sup>	238,4±48,4 <sup>*1,2</sup>
ФИ	%	74,3±2,3	66,8±1,93 <sup>*1</sup>	73,7±1,6 <sup>*2</sup>
ФЧ	абс.	4,64±0,23	4,07±0,15 <sup>*1</sup>	4,88±0,2 <sup>*2</sup>
ИАФ	-	3,43±0,11	2,72±0,13 <sup>*1</sup>	3,6±0,2 <sup>*2</sup>
НСТ-сп.	%	9,4±0,5	13,7±1,1 <sup>*1</sup>	11,4±0,72 <sup>*1,2</sup>
НСТ-ст.	%	22,3±2,04	27,8±2,0 <sup>*1</sup>	24,1±1,7
ФРН	%	12,9±1,3	14,1±1,2	12,7±1,1
ИСН	-	2,37±0,12	2,03±0,1 <sup>*1</sup>	2,11±0,24

На начало лечения получены следующие результаты исследования функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови: снижение по сравнению со здоровыми донорами показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение параметров активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст.), при отсутствии изменений ФРН, и снижение ИСН. После лечения нормализовалось большинство исследованных параметров функционально-метаболической активности

нейтрофилов за исключением скорректированного НСТ-сп. теста (таблица 5).

У больных с ВП до начала лечения в плазме крови и эритроцитах установлена активация процессов пероксидации (повышение в плазме крови и эритроцитах концентрации МДА соответственно в 5,5 и 10,4 раза и АГП в 7,7 и 10,5 раз), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА в плазме крови и эритроцитах в 1,2 раза, концентрации церулоплазмينا в плазме в 1,3 раза, активности СОД соответственно в 1,3 и 1,5 раза и каталазы в 1,7 и 1,4 раза). В плазме крови и эрит-

роцитах установлено повышение уровня  $СМ_{ON}$  соответственно в 3,5 и 3,9 раза. Кроме этого, в плазме крови выявлено повышение концентрации эритропоэтина в 2 раза и маркеров воспаления: неоптерина в 1,5 раза и СРБ в 2,6 раза. После проведенного лечения в плазме крови и эритроцитах нормализовалась активность каталазы, в плазме уровень церулоплазмينا и активность СОД. Без изменений осталась ОАА эритроцитов, остальные исследованные метаболические параметры сдвигались в сторону уровня здоровых доноров, не достигая их уровня (таблицы 6, 7).

Таким образом, из 45 исследованных параметров иммунного и метаболического статуса у пациентов с ВП на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров 41 (91,1%) показатель. Можно сделать вывод о глубоких иммунометаболических нарушениях, которые можно рассматривать как иммунное воспаление, оксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция и активация перекисного окисления липидов.

Важно отметить, что проведенный курс стандартного лечения, включавший 10 дней, не нормализовал 70,7% измененных до лечения исследованных лабораторных иммунометаболических параметров и дополнительно снизил ниже значе-

ний доноров содержание IgM и IgG у когорты больных ВП, что требует применения сочетанной иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии.

Наличие иммунного воспаления у исследованных нами пациентов подтверждается повышенным уровнем  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL-17$ , маркера активации клеточного иммунитета неоптерина, повышением уровня освобождающихся при активации системы комплемента фрагмента  $C_{5a}$  - активного хемотаксического и сосудорасширяющего фактора, обладающего анафилактогенной активностью и участвующего в реакциях воспаления и гиперчувствительности с отсутствием компенсаторного повышения ингибитора (фактор Н) или даже снижением такового (С1-инг.) [11, 29, 30].

О развитии оксидантного стресса (нарушение равновесия между прооксидантами и антиоксидантами, при котором преобладают прооксиданты) свидетельствует в наших исследованиях повышение в плазме крови и эритроцитах концентрации продуктов ПОЛ (МДА, АГП),  $СМ_{ON}$  и СРБ (маркер системной воспалительной реакции), значительное снижение показателей антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД, каталазы) [7, 18].

Таблица 6  
Метаболические параметры плазмы крови у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения ( $M\pm m$ )

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
МДА	мкмоль/л	0,92±0,03	5,1±0,28 <sup>*1</sup>	3,5±0,12 <sup>*1,2</sup>
АГП	у.е.	0,21±0,04	1,61±0,11 <sup>*1</sup>	0,71±0,05 <sup>*1,2</sup>
Каталаза	мкат/л	21,7±0,27	12,86±0,48 <sup>*1</sup>	21,95±0,47 <sup>*2</sup>
СОД	у.е.	16,97±0,34	13,35±0,59 <sup>*1</sup>	20,37±0,67 <sup>*1,2</sup>
ОАА	%	37,95±0,8	31,78±0,58 <sup>*1</sup>	39,19±0,45 <sup>*2</sup>
Церулоплазмин	г/л	0,32±0,04	0,24±0,03 <sup>*1</sup>	0,34±0,03 <sup>*2</sup>
Неоптерин	пг/мл	6,02±0,15	4,06±0,11 <sup>*1</sup>	5,12±0,2 <sup>*1,2</sup>
СРБ	мг/дл	3,7±0,27	9,54±0,69 <sup>*1</sup>	6,7±0,13 <sup>*1,2</sup>
$СМ_{NO}$	мкмоль/л	1,68±0,14	5,82±0,27 <sup>*1</sup>	3,93±0,1 <sup>*1,2</sup>
Эритропоэтин	ме/л	3,72±1,41	7,6±1,24 <sup>*1</sup>	2,6±0,29 <sup>*1,2</sup>

Таблица 7  
Показатели метаболизма эритроцитов у пациентов с внебольничной пневмонией до и после стандартного лечения ( $M\pm m$ )

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые	До лечения	После лечения
МДА	ммоль/л	0,32±0,03	3,34±0,1 <sup>*1</sup>	2,14±0,09 <sup>*1,2</sup>
АГП	усл. ед.	0,14±0,02	1,47±0,09 <sup>*1</sup>	0,87±0,06 <sup>*1,2</sup>
ОАА	%	33,4±1,4	27,4±1,5 <sup>*1</sup>	28,5±1,32 <sup>*1</sup>
СОД	усл. ед.	19,23±1,62	12,41±1,02 <sup>*1</sup>	16,7±0,89 <sup>*1,2</sup>
Каталаза	мкат/л	11,5±1,31	8,4±0,56 <sup>*1</sup>	10,3±1,2 <sup>*2</sup>
$СМ_{NO}$	ммоль/л	1,12±0,04	4,34±0,12 <sup>*1</sup>	3,02±0,2 <sup>*1,2</sup>

О наличии у больных ВП эндотелиальной дисфункции свидетельствует повышение вазодилатирующего (ON) фактора, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-17), неоптерина и СРБ [6, 9, 17, 25, 30].

Полученные результаты указывают, что у пациентов с ВП выявлены лабораторные иммуно-метаболические нарушения, свидетельствующие о наличии иммунного воспаления, оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации перекисного окисления липидов. Это обосновывает потребность во вмешательстве в патологический процесс, восстановлении нормальной деятельности легочной ткани и снижении инвалидирующих последствий. Проведенное стандартное лечение не нормализует большинства измененных параметров иммунного и метаболического статуса, что обуславливает необходимость поиска средств коррекции нарушений путем применения в комплексной фармакотерапии различных сочетаний препаратов иммуномодулирующего и антиоксидантного действия [2, 10].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г., Белевский А.С., Батын С.З. Смертность от болезней органов дыхания в 2014-2015 гг. и пути ее снижения // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 389-397. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397. [Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Batyn S.Z. Mortality of respiratory disease in 2014 - 2015 and ways of its improvement. Pul'monologiya. 2016; 26(4): 389-397 (in Russ.)]
2. Будяков С.В., Конопля Н.А., Конопля А.И., Шутков В.И., Гаврилюк В.П., Шаповалова А.Е. Клинический опыт применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в комплексном лечении верхнечелюстного синусита. Методические рекомендации для врачей оториноларингологов, терапевтов, педиатров, клинических иммунологов, фармакологов и клинических интернов. – Белгород : Изд-во БелГУ, 2010. – 40 с. [Budyakov S.V., Konoplya N.A., Konoplya A.I., Shutov V.I., Gavriilyuk V.P., Shapovalova A.E. Clinical experience of using immunomodulators and antioxidants in the complex treatment of maxillary sinusitis. Guidelines for otolaryngologists, general practitioners, pediatricians, clinical immunologists, pharmacologists and clinical interns. Belgorod : Izd-vo BelGU; 2010: 40 (in Russ.)]
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за 2010-2014 гг. // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 173-178. – DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178 [Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010-2014. Pul'monologiya. 2017; 27(2): 173-178 (in Russ.)]
4. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29-34. – DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35. [Gavriilyuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertension. Immunologiya. 2016; 37(1): 29-34 (in Russ.)]
5. Гельцер Б.И., Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 35-41. [Gel'tser B.I., Kim A.P., Kotel'nikov V.N., Makarov A.B. Features of immune response in patients with community-acquired pneumonia with endogenous intoxication of different degrees of severity. Tsitokiny i vospaleniye. 2015; 14(3): 35-41 (in Russ.)]
6. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 19-24. [Gladkikh R.A., Molochniy V.P., Polesko I.V. Neopterin as a modern marker of inflammation. Detskiye infektsii. 2016; 15(2): 19-24 (in Russ.)]
7. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28-44. [Gorozhanskaya E.G. Free radical oxidation and the mechanisms of antioxidant defense in the normal cell and tumor diseases (a lecture). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010; (6): 28-44 (in Russ.)]
8. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 12. – С. 4-12. [Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskii S.A. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2012; 67(12): 4-12 (in Russ.)]
9. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиологических наук. – 2015 – Т. 46, № 2. – С. 72-96. [Ivanov A.N., Puchinyan D.M., Norkin I.A. Vascular endothelial barrier function. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015; 46(2): 72-96 (in Russ.)]
10. Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Быстрова Н.А. Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике. – Курск : Изд-во МУП «Курская городская типография», 2015. – 160 с. [Konoplya A.I., Gavriilyuk V.P., Loktionov A.L., Konoplya A.A., Bystrova N.A. Clinical experience in the joint use of immunomodulators, antioxidants and membrane protectors in clinical practice. Kursk : Izd-vo MUP «Kurskaya gorodskaya tipografiya»; 2015: 160 (in Russ.)]

11. Конопля А.И., Ласков В.Б., Шульгинова А.А. Им-  
мунные и оксидантные нарушения у больных хро-  
нической ишемией мозга и их коррекция // Жур-  
нал неврологии и психиатрии им. С.С. Корса-  
кова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 28-32. – DOI:  
10.17116/jnevro201511511128-32. [Konoplya A.I.,  
Laskov V.B., Shul'ginova A.A. Immune and oxygen  
disturbances in patients with chronic cerebral ischemia  
and their correction. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii  
im. S.S. Korsakova. 2015; 115(11): 28-32 (in Russ.)]
12. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В.  
Острый панкреатит как клинико-иммунологическая  
проблема (обзор литературы) // Физиология и  
патология иммунной системы. Иммунофармакоге-  
нетика. – 2013. – Т. 17, №11. – С. 3-17. [Lok-  
tionov A.L., Konoplya A.I., Evsegneyeva I.V. Acute  
pancreatitis as a clinical and immunological problem  
(literature review). Fiziologiya i patologiya immuno-  
noy sistemy. Immunofarmakogenetika. 2013; 17(11): 3-17  
(in Russ.)]
13. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лунев М.А., Карау-  
лов А.В. Иммунные и оксидантные нарушения в  
патогенезе воспалительных заболеваний пародон-  
та // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 319-  
328. [Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunev M.A.,  
Karaulov A.V. Immune and oxidant disorders in the  
pathogenesis of inflammatory periodontal diseases.  
Immunologiya. 2015; 36(5): 319-328 (in Russ.)]
14. Медведев А.Н., Маянский А.Н., Чаленко В.В. Спо-  
соб исследования поглотительной фазы фагоцитоза  
// Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.  
[Medvedev A.N., Mayanskiy A.N., Chalenko V.V.  
Method for studying of the phagocytosis absorption  
phase. Laboratornoye delo. 1991; (2): 19-20 (in  
Russ.)]
15. Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутди-  
нов Р.Р. Эффективность иммуновенина при ком-  
плексной терапии свободнорадикального окисле-  
ния и иммунного статуса у больных внебольнич-  
ной пневмонией // Пульмонология. – 2016. – Т. 26,  
№ 2. – С. 190-195. – DOI: 10.18093/0869-0189-  
2016-26-2-190-195. [Mirkhaydarov A.M., Farkhutdi-  
nov U.R., Farkhutdinov R.R. Free radical oxidation  
and immune status in patients with community-  
acquired pneumonia: efficacy of Immunovenin.  
Pul'monologiya. 2016; 26(2): 190-195 (in Russ.)]
16. Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Бобы-  
лев А.А., Батищева Г.А., Гордеева С.А., Кула-  
ков Ю.В., Лебедева М.С., Портнягина У.С., Заха-  
ренков И.А. Оценка тяжести внебольничной пнев-  
монии в реальной клинической практике в много-  
профильных стационарах Российской Федера-  
ции // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. –  
С. 521-528. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-  
521-528. [Rachina S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S.,  
Bobylev A.A., Batishcheva G.A., Gordeeva S.A., Ku-  
lakov Yu.V., Lebedeva M.S., Portnyagina U.S., Zakh-  
renkov I.A. Severity assessment of community-  
acquired pneumonia in real clinical practice in a multi-  
profile hospital in Russia. Pul'monologiya. 2016;  
26(5): 521-528. (in Russ.)]
17. Саломатина Л.В. Клинико-диагностическая зна-  
чимность определения С-реактивного белка в оцен-  
ке хронического системного воспаления // Россий-  
ский иммунологический журнал. – 2014 – Т. 8(17),  
№ 3 – С. 596-599. [Solomatina L.V. Clinical and di-  
agnostic importance of C-reactive protein evaluation  
for assessment of chronic systemic inflammation.  
Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal. 2014;  
8(17(3)): 596-599 (in Russ.)]
18. Свиридова С.П., Сытов А.В., Кашия Ш.Р., Сотни-  
ков А.В. Роль оксида азота в патогенезе сепсис-  
индуцированной полиорганной недостаточности.  
Методы коррекции // Вестник интенсивной тера-  
пии. – 2014. – № 2. – С. 8-17. [Sviridova S.P.,  
Syrov A.V., Kashiya Sh.R., Sotnikov A.V. The role of  
nitric oxide in the pathogenesis of sepsis-induced mul-  
tiple organ failure. Correction methods. Vestnik inten-  
sivnoy terapii. 2014; (2): 8-17 (in Russ.)]
19. Суковатых Б.С., Конопля А.И., Блинков Ю.Ю. Ме-  
ханизмы развития абдоминального сепсиса // Ан-  
налы хирургии. – 2015. – № 2. – С. 5-10. [Sukovat-  
ykh B.S., Konoplya A.I., Blinkov Yu.Yu. Mechanisms  
of development of abdominal sepsis. Annaly khirurgii.  
2015; (2): 5-10 (in Russ.)]
20. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония // Терапевтиче-  
ский архив. – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 4-9. [Chucha-  
lin A.G. Protracted pneumonia. Terapevticheskiy  
arkhiv. 2015; 87(3): 4-9. (in Russ.)]
21. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема  
медицины XXI века // Терапевтический архив. –  
2016. – Т. 88, № 3. – С. 4-12. [Chuchalin A.G. Pneu-  
monia: The urgent problem of 21st century medicine.  
Terapevticheskiy arkhiv. 2016; 88(3): 4-12 (in Russ.)]
22. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С.,  
Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмо-  
ния у взрослых: практические рекомендации по  
диагностике, лечению и профилактике. Пособие  
для врачей. – М. : РРО, МАКМАХ, 2010. – 106 с.  
[Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Tyu-  
rin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumo-  
nia in adults: practical recommendations for the diag-  
nosis, treatment and prevention. Manual for doctors.  
M. : RRO, MAKMAKH; 2010: 106 (in Russ.)]
23. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчун-  
ский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В.  
Внебольничная пневмония у взрослых: практиче-  
ские рекомендации по диагностике, лечению и  
профилактике // Клиническая микробиология и  
антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8,  
№ 1. – С. 54-86. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I.,  
Strachounski L.S., Kozlov R.S., Rachina S.A., Ya-  
kovlev S.V. Community-acquired pneumonia in adults:  
guidelines on diagnosis, treatment and prophylaxis.  
Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya  
khimioterapiya. 2006; 8(1): 54-86. (in Russ.)]
24. Щербачев В.И. Применение НСТ-теста для оценки  
чувствительности нейтрофилов к стимуляторам //  
Лабораторное дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.  
[Shcherbakov V.I. Using the NBT-test to evaluate neu-  
trophil sensitivity to stimulants. Laboratornoye delo.  
1989; (1): 30-33 (in Russ.)]
25. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М. :  
ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 727 с. [Yarilin A.A. Immu-  
nology: a textbook. M. : GEOTAR-Media; 2010: 727  
(in Russ.)]

26. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M.S., Hellings P.W., Naclerio R.M., Schleimer R.P., Ledford D. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 131, N 6. – P. 1479-1490. – DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
27. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine // *Clin Nurse Spec.* – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 36-43. – DOI: 10.1097/NUR.0b013e318277703c.
28. Lin T.Y., Poon A.H., Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes // *Curr Opin Pulm Med.* – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 18-23. – DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835b10ec.
29. Lukens J.R., Gross J.M., Kanneganti T.D. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease // *Front Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 315. – DOI: 10.3389/fimmu.2012.00315
30. Spits H., Artis D., Colonna M., Dieffenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Vivier E. Innate lymphoid cells – a proposal for a uniform nomenclature // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 145-149. – DOI: 10.1038/nri3365