

*На правах рукописи*

**Амирова Эльмира Фидратовна**

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

**14.01.25 - пульмонология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, **Фархутдинов Усман Раульевич**

**Официальные оппоненты:**

**Харитонов Михаил Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, профессор 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного Военного образовательного учреждения «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

**Серeda Виталий Петрович** - доктор медицинских наук, доцент, главный врач ММЦ «СОГАЗ», врач - пульмонолог

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного Совета Д.208.090.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, корп. 44, зал заседаний Ученого Совета, ауд.12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8 и на сайте <http://www.1spbgmu.ru/ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

Ученый секретарь

диссертационного совета Д.208.090.02

доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования.**

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний приносящих значительный ущерб современному обществу (Ермакова О.А., 2019; Чучалин А.Г. и др., 2019). Это обусловлено высокими показателями летальности, сложностями в своевременной диагностике, экономическими затратами связанными с оказанием медицинской помощи больным (Toner N. et al., 2017; Биличенко Т.Н. и др., 2018). Большое влияние на характер течения ВП и ее исходы оказывает наличие сопутствующей патологии (Liu D. – S. et al., 2018; Чучалин А.Г. и др., 2019). Частым коморбидным состоянием у больных ВП является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (Fernandez-Botran R. et al., 2014; Yamauchi Y. et al., 2015). Сочетание ВП и ХОБЛ характеризуется склонностью к затяжному течению, развитием различных осложнений и высоким риском летальности (Дворецкий Л.И., 2015; Lu Z. et al., 2016; Dai R.X. et al., 2019). В свою очередь, перенесенная пневмония является предиктором повторных обострений ХОБЛ и его неблагоприятного прогноза (Кузубова и др., 2014; Braeken D.C. et al., 2017). Все вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего совершенствования диагностических методов у больных при коморбидном течении ВП и 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 (Фархутдинов Р.Р. и др., 2011). Избыточная генерация АФК при несостоятельности антиоксидантной системы оказывает повреждающее действие на окружающие ткани (Новиков Е.В. и др., 2014; Vwitiiti P.T., 2016). В то же время недостаточное образование метаболитов кислорода, обладающих бактерицидным действием, приводит к формированию вялотекущего воспаления (Борисюк М.В. и др., 2013; Мирхайдаров А.М., 2016). Важная роль в развитии и прогрессировании болезней органов дыхания отводится оксиду азота (Соодаева С.К. и др., 2017). Оксид азота (NO) выполняет функцию неспецифической защиты в реакциях фагоцитоза, но при высоких концентрациях его метаболиты способствуют развитию ряда патологических состояний (Кузнецова В.Л. и др., 2015). Уровень NO меняется в различных биологических субстратах и объективно отражает активность воспаления (Иванова З.О., 2016; Дьякова М.Е. и др., 2017). Особенности течения ВП у больных ХОБЛ во многом связаны с состоянием клеточного и гуморального звеньев иммунитета, продукцией цитокинов, активностью фагоцитов (Лишманов Ю.Б. и др., 2011; Шаймуратов Р.И., 2017). Дефекты в состоянии иммунной системы у больных ХОБЛ способствуют персистенции воспалительного процесса в легких, являются частой

причиной обострений заболевания, снижают эффективность проводимой терапии (Лобанова Е.Г. и др., 2014; Donelli L.E. et al., 2016).

В настоящее время в литературе не представлены данные о комплексном исследовании клинических проявлений во взаимосвязи с показателями свободнорадикального окисления (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 исследовании приняли участие 134 пациента, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ №21г. Уфы в период с 2014-2016 гг. 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., 1987. Критериями включения больных в исследование были: возраст  $\geq 40$  лет,

наличие подписанного информированного согласия. Критериями исключения пациентов из исследования явились: 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). Больным в динамике в первые дни поступления в стационар и перед их выпиской проводили общеклинические, инструментальные, рентгенологические, иммунологические методы исследования, регистрировали спонтанную и индуцированную пирогеналом люминолзависимую хемилюминесценцию цельной крови, оценивали состояние общего антиоксидантного статуса крови, определяли содержание активных метаболитов оксида азота в крови. После проведенного стационарного лечения в течение 12 месяцев мониторировались данные о повторных госпитализациях больных по поводу обострений ХОБЛ и случаях летальности от всех причин.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 18.12.18).

**Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.** Основные положения диссертационной работы представлены на 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-м Национальных конгрессах 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 процессов 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 результатов в практику исследования.** Результаты, полученные в ходе исследований, внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Исследование носило открытый, контролируемый, проспективный характер. В исследовании приняли участие 134 пациента, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ №21г. Уфы. 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.

Диагноз ВП выставлялся согласно стандартам диагностики и лечения больных ВП (Чучалин А.Г. и др., 2010). Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения «Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких» (GOLD 2016).

При госпитализации и в динамике заболевания пациентам проводились общеклинические, инструментальные, рентгенологические исследования. У больных ВП с ХОБЛ и ВП проводили оценку прогноза заболевания и выбора места лечения с помощью прогностической шкалы CRB-65 (BTS., 2004), количественную оценку тяжести состояния больных согласно клиническим критериям, разработанным Г.И. Марчуком, Э.П. Бербенцовой (1986). У больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ рассчитывали кумулятивный индекс (КИ) выраженности респираторных симптомов в баллах (Куницина Ю.Л. и др., 2003), оценивали интенсивность одышки по шкале MRC (Bestal J.C. et al., 1999). Всем больным, включенным в исследование, проводили расчет индекса коморбидности (Charlson M.E. et al., 1987). У больных определяли концентрацию СРП в сыворотке крови латексным иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора реагентов «С-реактивный белок-Ново (латекс)» (Россия). Продукцию АФК в цельной крови больных изучали методом регистрации спонтанной (СП) и индуцированной (ИН) люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) на аппарате «Хемилуминомер-003» (Фархутдинов Р.Р. и др., 2011). В качестве стимулятора фагоцитоза использовали раствор пирогенала в концентрации 1 мг/мл. Анализировали светосумму (СС) СС СПХЛ и СС ИНХЛ крови. Полученные результаты выражали в относительных единицах (отн. ед.) по отношению к эталону свечения СФХМ – 1 ГОСТ 9411-81, суммарный световой поток которого составил  $5,1 \times 10^5$  квант/сек. Определение общего АОС сыворотки крови больных проводилось с использованием набора TAS RANDOX (RANDOX laboratory Ltd., Великобритания) (Miller N.J. et al., 1993). Состояние метаболизма оксида азота у больных оценивали по содержанию стабильных метаболитов оксида азота: нитрат - и нитрит-анионов ( $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ ), а так же их суммарной концентрации ( $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) в сыворотке крови (Miles A.M. et al., 1996). Определение концентраций метаболитов NO в сыворотке крови проводилось с использованием набора Parametr<sup>TM</sup> Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite (USA & Canada R&D Systems, Inc.). Иммунологическое исследование крови больных включало использование тестов I-II уровней.



Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии на приборе Cytomics FC-500 (США) с определением зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперов ( $CD4^+$ ), цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ), естественных киллерных клеток ( $CD16^+CD56^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) (Байрамгулов Ф.А. и др., 2001). Количественное определение IgA, IgG, IgM в сыворотке крови осуществляли методом радиальной иммунодиффузии в геле (Mancini G. et al., 1965). Методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) определяли в сыворотке крови содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Лебедева К.А., Понякина И.Д., 1990). Методом твердофазного иммуноферментного анализа изучали содержание в сыворотке крови фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина – 6 (ИЛ-6). Изучали фагоцитарную активность нейтрофилов крови с суспензией частиц латекса с подсчетом фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) (Медведев А.Н., Чаленко В.В., 1991).

В период нахождения в стационаре больные получали стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям по лечению ВП и ХОБЛ (Чучалин А.Г. и др., 2010; GOLD 2016).

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием программы "Statistica 6.0". Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Для определения факторов риска был проведен расчет отношения относительных рисков (ОР). Для установления диагностической ценности клинических и лабораторных показателей использован ROC-анализ. Для оценки выживаемости пациентов использовался метод Каплана-Майера.

### **Результаты собственных исследований.**

Больные ВП с ХОБЛ, ВП и обострением ХОБЛ были сопоставимы по возрасту и полу. У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, были выше показатели прогностической шкалы CRB-65 ( $2,1 \pm 0,3$  балла vs  $1,4 \pm 0,2$  балла;  $p < 0,05$ ) и индекс коморбидности ( $5,5 \pm 0,3$  балла vs  $2,3 \pm 0,2$  балла;  $p < 0,05$ ), чаще наблюдались жалобы на боли в грудной клетке, гнойный характер мокроты, одышку в покое. У них, по сравнению с больными ВП, были ниже показатели оксигенации ( $SpO_2$ ) крови ( $88,2 \pm 2,2\%$  vs  $94,8 \pm 0,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), параметры функции легких: ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> ( $43,4 \pm 3,3\%$  и  $26,2 \pm 2,3\%$  vs  $92,6 \pm 2,1\%$  и  $87,6 \pm 3,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), чаще выявлялся долевого характер инфильтрации легочной ткани ( $59,2\%$  случаев vs  $22,5\%$  случаев). Напротив, у больных ВП были выше,

чем у больных ВП с ХОБЛ содержание в крови лейкоцитов и СРП ( $13,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  и  $72,4 \pm 6,1 \text{ мг/л}$  vs  $9,8 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  и  $34,1 \pm 3,3 \text{ мг/л}$ ;  $p < 0,05$ ). Клинический индекс тяжести состояния (Пк) у больных ВП с ХОБЛ был выше, чем у больных ВП ( $3,8 \pm 0,02$  балла vs  $2,3 \pm 0,05$  балла;  $p < 0,05$ ).

После проведенного лечения у больных ВП с ХОБЛ чаще, чем у больных ВП, отмечались одышка и кашель с мокротой, сохранялись хрипы в легких, регистрировались рентгенологические изменения ( $36,7\%$  случаев vs  $15,6\%$  случаев). У них, по сравнению с больными ВП, оказались ниже значения ФЖЕЛ и  $\text{ОФВ}_1$  ( $49,7 \pm 2,1\%$  и  $30,5 \pm 1,8\%$  vs  $97,08 \pm 3,3\%$  и  $90,1 \pm 2,1\%$ ;  $p < 0,05$ ), показатели  $\text{SpO}_2$  ( $93,1\% \pm 1,2$  vs  $97,7\% \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ ), выше содержание в крови лейкоцитов ( $9,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  vs  $8,4 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ) и СРП ( $13,1 \pm 1,3 \text{ мг/л}$  vs  $8,1 \pm 0,63 \text{ мг/л}$ ;  $p < 0,05$ ). После лечения у больных ВП с ХОБЛ клинический индекс тяжести состояния Пк 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 госпитализации у больных ВП с ХОБЛ были дольше, чем у больных ВП ( $19,2 \pm 0,7$  дней vs  $15,6 \pm 0,6$  дней;  $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ клинической картины заболевания у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ показал, что среди них преобладали пациенты с IV стадией ХОБЛ. При этом индекс коморбидности у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных с обострением ХОБЛ ( $5,5 \pm 0,3$  балла vs  $4,8 \pm 0,2$  балла;  $p < 0,05$ ). У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, чаще отмечались жалобы на одышку в покое ( $62,9\%$  vs  $7,5\%$  случаев), боли в грудной клетке ( $55,5\%$  vs  $35\%$  случаев), гнойный характер мокроты ( $48,1\%$  vs  $17,2\%$  случаев), лихорадка свыше  $38^\circ\text{C}$  ( $29,6\%$  vs  $15\%$  случаев). У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, оказались выше выраженность одышки по шкале mMRC ( $3,8 \pm 0,3$  балла vs  $2,09 \pm 0,3$  балла;  $p < 0,05$ ), кумулятивный индекс (КИ) респираторных симптомов ( $2,55 \pm 0,05$  балла vs  $2,03 \pm 0,08$  балла;  $p < 0,05$ ), ниже ФЖЕЛ и  $\text{ОФВ}_1$  ( $43,4 \pm 3,3\%$  и  $26,2 \pm 2,3\%$  vs  $56,8 \pm 2,1\%$  и  $36,5 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень СРП в крови у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных ХОБЛ ( $34,1 \pm 3,3 \text{ мг/л}$  и  $23,4 \pm 0,4 \text{ мг/л}$ ;  $p < 0,05$ ).

После стационарного лечения у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, были ниже показатели ФЖЕЛ и  $\text{ОФВ}_1$  ( $49,7 \pm 2,2\%$  и  $30,5 \pm 1,8\%$  vs  $56,8 \pm 2,1\%$  и  $36,5 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ), выше интенсивность одышки по шкале mMRC ( $2,3 \pm 0,1$  балла vs  $1,8 \pm 0,1$  балла;  $p < 0,05$ ), КИ респираторных симптомов ( $1,57 \pm 0,07$  балла vs  $1,26 \pm 0,05$  балла;  $p < 0,05$ ) и содержание СРП в крови ( $13,1 \pm 1,3 \text{ мг/л}$  vs  $8,2 \pm 0,9 \text{ мг/л}$ ;  $p < 0,05$ ). Сроки госпитализации у больных с обострением ХОБЛ, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, были меньше ( $15,2 \pm 0,6$  дня vs  $19,2 \pm 0,7$  дня;  $p < 0,05$ ).

Исследование ХЛ и АОС крови больных, включенных в исследование, выявило следующие особенности (таблица 1).

Таблица 1 – 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±0,47	4,91±0,31 <sup>1</sup>	4,89±0,23 <sup>1</sup>	4,82±0,34 <sup>1</sup>	5,98±0,33 <sup>3,4</sup>
СС ИНХЛ	117,9±6,31	81,1±7,02 <sup>1</sup>	135,11±9,21 <sup>1,3</sup>	77,4±4,15 <sup>1</sup>	97,01±5,52 <sup>1,3,4</sup>
АОС крови (ммоль/л)	1,21±0,04	0,98±0,03 <sup>1</sup>	0,83±0,03 <sup>1,3</sup>	1,82±0,07 <sup>1,2</sup>	1,95 ±0,05 <sup>1,4</sup>
Примечание: <sup>1</sup> – p<0,05 различия по сравнению со здоровыми; <sup>2</sup> – p<0,05 различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП; <sup>3</sup> – p<0,05 различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ВП; <sup>4</sup> – 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. 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 не было установлено. Исследование АОС крови показало, что в группе больных ВП с ХОБЛ его значения оказались сниженными в среднем 1,2 раза, тогда как у больных ВП повышенными в среднем в 1,5 раза (p<0,05).

В процессе лечения у пациентов ВП показатели СС СПХЛ и СС ИНХЛ крови повысились (p<0,05), а значения АОС крови сохранялись на высоком уровне (p<0,05). У больных ВП с ХОБЛ интенсивность СС СПХЛ оставалась низкой, а СС ИНХЛ возросла в среднем в 1,6 раза и оказалась выше, чем у больных ВП и у здоровых (p<0,05). Кроме того, у больных ВП с ХОБЛ наблюдалось дальнейшее снижение АОС крови (p<0,05).

При госпитализации у больных с обострением ХОБЛ как и у больных ВП с ХОБЛ интенсивность СС СПХЛ и СС ИНХЛ, а так же значения АОС крови были снижены (p<0,05) (таблица 2). Но у больных с обострением ХОБЛ, по сравнению с больными ВП с ХОБЛ, показатели ХЛ крови оказались ниже (p<0,05).

Таблица 2 – 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 <sup>1</sup>	4,89±0,23 <sup>1</sup>	4,32±0,31 <sup>1,2</sup>	4,96±0,32 <sup>1,3</sup>
СС ИНХЛ	117,9±6,31	81,1±7,02 <sup>1</sup>	135,11±9,21 <sup>1,3</sup>	60,41±5,33 <sup>1,2</sup>	57,61±5,84 <sup>1,4</sup>
АОС крови (ммоль/л)	1,21±0,04	0,98±0,03 <sup>1</sup>	0,83±0,03 <sup>1,3</sup>	0,95±0,04 <sup>1</sup>	1,03±0,06 <sup>1,4</sup>
Примечание: <sup>1</sup> – p<0,05 по сравнению со здоровыми; <sup>2</sup> – p<0,05 различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; <sup>3</sup> – p<0,05 различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; <sup>4</sup> – p<0,05 различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ					

На фоне лечения у больных ХОБЛ СС СПХЛ повысилась ( $p<0,05$ ), показатели СС ИНХЛ и АОС крови оставались низкими. Для сравнения, у больных ВП с ХОБЛ СС СПХЛ не изменилась, СС ИНХЛ возросла, а значения АОС крови еще более снизились.

Течение заболевания у больных ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ сопровождалось повышением в крови уровня нитрит - анионов ( $\text{NO}_2^-$ ), нитрат – анионов ( $\text{NO}_3^-$ ) и их суммарной концентрации ( $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ). Полученные данные являлись свидетельством развития у больных нитрозивного стресса.

У больных ВП с ХОБЛ содержание метаболитов NO в крови было выше, чем у больных ВП ( $p<0,05$ ) (таблица 3).

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

В процессе лечения у больных ВП с ХОБЛ содержание в крови  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  снизилось в среднем в 1,3-1,7 раза ( $p<0,05$ ). Тем не менее значения этих показателей в крови у больных ВП с ХОБЛ превышали данные здоровых ( $p<0,05$ ). У больных ВП уровень метаболитов NO и их суммарная концентрация достигли контрольных значений.

При сравнительном анализе особенностей метаболизма NO в крови больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ были выявлены следующие особенности (таблица 4).

Таблица 4 – 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
$\text{NO}_2^-$	1,29±0,21	3,21±0,18 <sup>1</sup>	2,35±0,21 <sup>1,3</sup>	2,83±0,20 <sup>1</sup>	1,63±0,04 <sup>1,3,4</sup>
$\text{NO}_3^-$	4,87±0,82	12,61±1,34 <sup>1</sup>	7,50±0,32 <sup>1,3</sup>	9,53±0,61 <sup>1,2</sup>	7,35±0,13 <sup>1,3</sup>
$\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	6,16±0,69	15,82±1,81 <sup>1</sup>	9,85±0,33 <sup>1,3</sup>	12,36±0,86 <sup>1,2</sup>	8,98±0,21 <sup>1,3</sup>
Примечание: <sup>1</sup> – $p<0,05$ различия со здоровыми; <sup>2</sup> – $p<0,05$ различия до лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; <sup>3</sup> – $p<0,05$ различия после лечения в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ; <sup>4</sup> – $p<0,05$ различия после лечения между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ					

У больных с обострением ХОБЛ, по сравнению со здоровыми, содержание  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  было повышено ( $p<0,05$ ). При этом у больных ВП с

ХОБЛ содержание в крови  $\text{NO}_3^-$  и  $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  было выше, чем у больных ХОБЛ в среднем в 1,3 раза ( $p<0,05$ ).

На фоне лечения у больных в обеих группах содержание в крови метаболитов  $\text{NO}$  снизилось ( $p<0,05$ ). Но уровень  $\text{NO}_2^-$  у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных ХОБЛ ( $p<0,05$ ).

Анализ иммунологических показателей у больных ВП с ХОБЛ, ВП и с обострением ХОБЛ показал наличие различного характера нарушений во всех звеньях иммунной системы.

При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ было снижено относительное и абсолютное количество  $\text{CD3}^+$ -,  $\text{CD4}^+$ -,  $\text{CD8}^+$ -,  $\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ -лимфоцитов и напротив, повышено относительное и абсолютное содержание  $\text{CD19}^+$  - клеток ( $p<0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – 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, $10^9/\text{л}$	6,2±0,27	9,6±0,41 <sup>1</sup>	9,84±0,54 <sup>1</sup>	9,83±0,33 <sup>1</sup>	7,95±0,44 <sup>1,3,4</sup>
Лимфоциты, %	31,7±1,23	18,6±0,21 <sup>1</sup>	19,5 ±0,44 <sup>1</sup>	19,2±0,57 <sup>1</sup>	25,4±1,04 <sup>1,3,4</sup>
абс., $10^9/\text{л}$	1,97±0,07	1,76±0,02 <sup>1</sup>	1,88±0,04 <sup>3</sup>	1,87±0,04	2,03±0,06 <sup>3</sup>
$\text{CD3}^+$ , %	75,1±0,81	55,6±1,13 <sup>1</sup>	66,8±1,65 <sup>1,3</sup>	68,4±1,20 <sup>1,2</sup>	72,5±1,23 <sup>3,4</sup>
абс., $10^9/\text{л}$	1,48±0,05	0,96±0,04 <sup>1</sup>	1,36±0,08 <sup>1,3</sup>	1,27±0,02 <sup>1,2</sup>	1,44±0,03 <sup>3,4</sup>
$\text{CD4}^+$ , %	49,4±0,91	34,5±0,91 <sup>1</sup>	43,3±1,19 <sup>1,3</sup>	48,5±1,05 <sup>2</sup>	50,1±1,32 <sup>4</sup>
абс., $10^9/\text{л}$	0,97±0,04	0,62±0,03 <sup>1</sup>	0,83±0,06 <sup>1,3</sup>	0,92±0,01 <sup>2</sup>	1,03±0,02 <sup>4</sup>
$\text{CD8}^+$ , %	25,7±0,52	21,0±0,66 <sup>1</sup>	23,4±0,85 <sup>1,3</sup>	19,7±0,80 <sup>1</sup>	21,6±0,72 <sup>1,3</sup>
абс., $10^9/\text{л}$	0,51±0,02	0,37±0,01 <sup>1</sup>	0,44±0,03 <sup>1,3</sup>	0,37±0,01 <sup>1</sup>	0,44±0,03 <sup>1,3</sup>
$\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ , %	13,7±0,34	11,3±0,53 <sup>1</sup>	9,44±0,55 <sup>1</sup>	10,3±0,42 <sup>1</sup>	11,2±0,41 <sup>1,3,4</sup>
абс., $10^9/\text{л}$	0,27±0,009	0,21±0,008 <sup>1</sup>	0,19±0,01 <sup>1</sup>	0,18±0,001 <sup>1</sup>	0,22±0,004 <sup>1,3,4</sup>
$\text{CD19}^+$ , %	7,6±0,31	14,5±0,92 <sup>1</sup>	11,9±0,73 <sup>1,3</sup>	13,5±0,32 <sup>1</sup>	8,58±0,34 <sup>1,3,4</sup>
абс., $10^9/\text{л}$	0,15±0,007	0,26±0,009 <sup>1</sup>	0,23±0,01 <sup>1,3</sup>	0,25±0,015	0,16±0,002 <sup>1,3,4</sup>
IgA, г/л	2,15±0,09	1,67±0,09 <sup>1</sup>	2,1±0,11 <sup>3</sup>	1,98±0,05 <sup>1,2</sup>	2,12±0,06 <sup>3</sup>
IgM, г/л	1,48±0,07	1,98±0,05 <sup>1</sup>	1,85±0,06 <sup>1,3</sup>	1,73±0,08 <sup>1,2</sup>	1,51±0,04 <sup>3,4</sup>
IgG, г/л	13,2±0,38	12,2±0,23 <sup>1</sup>	10,5±0,15 <sup>1,3</sup>	11,33±0,27 <sup>1</sup>	12,17±0,24 <sup>1,3,4</sup>
ЦИК, усл.ед.	29,57±2,15	83,3±5,76 <sup>1</sup>	64,5±4,06 <sup>1,3</sup>	81,4±3,01 <sup>1</sup>	70,1±3,05 <sup>1,3</sup>
ИЛ 6, пкг/мл	1,65±0,14	10,54±0,63 <sup>1</sup>	14,4±0,99 <sup>1,3</sup>	15,43±1,55 <sup>1,2</sup>	4,57±0,56 <sup>1,3,4</sup>
TNF- $\alpha$ , пкг/мл	1,43±0,19	4,83±0,31 <sup>1</sup>	4,61±0,42 <sup>1</sup>	4,22±0,34 <sup>1</sup>	2,01±0,22 <sup>1,3,4</sup>
ФИ %	63,6±3,44	54,2±3,44 <sup>1</sup>	52,3±3,21 <sup>1</sup>	54,6±2,37 <sup>1</sup>	60,1±2,61 <sup>3,4</sup>
ФЧ	5,34±0,15	4,81±0,18 <sup>1</sup>	4,64±0,16 <sup>1</sup>	4,75±0,12 <sup>1</sup>	5,2±0,13 <sup>3,4</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – различия со здоровыми ( $p<0,05$ ); <sup>2</sup> – различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП до лечения ( $p<0,05$ ); <sup>3</sup> – различия в группах больных ВП с ХОБЛ и ВП после лечения ( $p<0,05$ ); <sup>4</sup> – различия между группами больных ВП с ХОБЛ и ВП после лечения ( $p<0,05$ )

У больных ВП относительное и абсолютное количество  $\text{CD4}^+$ -лимфоцитов не отличалось от показателей здоровых. Относительное и абсолютное содержание  $\text{CD8}^+$ -,  $\text{CD19}^+$  -,  $\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ -лимфоцитов у больных ВП не имели отличий с данными больных ВП с ХОБЛ. У больных обеих групп были установлены нарушения в состоянии гуморального иммунитета: снижение IgA

и IgG ( $p < 0,05$ ), увеличение IgM и ЦИК ( $p < 0,05$ ). При этом у больных ВП с ХОБЛ содержание IgA было ниже, а IgM выше, чем у больных с ВП ( $p < 0,05$ ). В крови у больных в обеих группах было повышено содержание ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). У больных с ВП уровень ИЛ-6 оказался выше, чем у больных ВП с ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). Достоверных отличий в содержании TNF- $\alpha$  между этими группами больных не было выявлено. При госпитализации у больных ВП с ХОБЛ и ВП в одинаковой степени отмечалось снижение показателей фагоцитарной активности (ФИ и ФЧ) нейтрофилов крови.

После проведенного лечения у больных ВП повысились относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>- клеток ( $p < 0,05$ ), снизилось количество - CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов. У больных ВП с ХОБЛ динамика показателей клеточного иммунитета была менее выраженной. У них абсолютное и относительное содержание CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов оказалось ниже, а CD19<sup>+</sup>- клеток выше, чем у больных ВП ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения у больных в обеих группах повысилось содержание IgA, наблюдалась тенденция к снижению IgM и ЦИК. Тем не менее уровень IgM у больных ВП с ХОБЛ оказался выше, чем у больных ВП ( $p < 0,05$ ). Содержание IgG у больных ВП повысилось, тогда как у больных ВП с ХОБЛ произошло дальнейшее его снижение ( $p < 0,05$ ). К завершению курса лечения у больных с ВП уровень ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в крови снизился ( $p < 0,05$ ). Для сравнения, у больных ВП с ХОБЛ содержание ИЛ-6 еще более повысилось, а TNF- $\alpha$  оставалось без динамики высоким. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных с ВП достигла контрольных значений. Напротив, у больных ВП с ХОБЛ значения ФЧ и ФИ нейтрофилов оставались низкими.

У больных ХОБЛ обострение заболевания как и у больных ВП с ХОБЛ сопровождалось снижением относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>- клеток, повышением относительного и абсолютного содержания CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) (таблица 6). По сравнению с больными ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ оказались ниже относительное и абсолютное количество CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- лимфоцитов и выше относительное и абсолютное содержание CD19<sup>+</sup>- клеток ( $p < 0,05$ ). У больных обеих групп в крови было снижено содержание IgA и IgG, напротив - увеличено IgM и ЦИК ( $p < 0,05$ ). При этом у больных ВП с ХОБЛ содержание IgM было выше, чем у больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). Обострение ХОБЛ сопровождалось повышением уровня ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в крови больных ( $p < 0,05$ ). У больных ВП с ХОБЛ содержание этих цитокинов оказалось выше, чем у больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). Течение заболевания у пациентов в обеих группах характеризовалось в одинаковой степени выраженности снижением ФИ и ФЧ нейтрофилов крови.

Таблица 6 – 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, $10^9/\text{л}$	6,2±0,27	9,6±0,41 <sup>1</sup>	9,84±0,54 <sup>1</sup>	9,45±0,53 <sup>1</sup>	8,52±0,44 <sup>1</sup>
Лимфоциты, % абс., $10^9/\text{л}$	31,7±1,23 1,97±0,07	18,6±0,21 <sup>1</sup> 1,76±0,05 <sup>1</sup>	19,5 ±0,44 <sup>1</sup> 1,88±0,04 <sup>3</sup>	19,4±0,44 <sup>1</sup> 1,80±0,04 <sup>1</sup>	22,4±0,63 <sup>1,3,4</sup> 1,93±0,03
CD3 <sup>+</sup> , % абс., $10^9/\text{л}$	75,1±0,81 1,48±0,05	55,6±1,13 <sup>1</sup> 0,96±0,04 <sup>1</sup>	66,8±1,65 <sup>1,3</sup> 1,36±0,08 <sup>1,3</sup>	65,7±1,14 <sup>1,2</sup> 1,23±0,04 <sup>1,2</sup>	66,4±1,28 <sup>1</sup> 1,25±0,06 <sup>1</sup>
CD4 <sup>+</sup> , % абс., $10^9/\text{л}$	49,4±0,91 0,97±0,04	34,5±0,91 <sup>1</sup> 0,62±0,03 <sup>1</sup>	43,3±1,19 <sup>1,3</sup> 0,83±0,06 <sup>1,3</sup>	40,3±1,05 <sup>1,2</sup> 0,74±0,05 <sup>1,2</sup>	42,1±1,16 <sup>1</sup> 0,80±0,02 <sup>1</sup>
CD8 <sup>+</sup> , %, абс., $10^9/\text{л}$	25,8±0,52 0,51±0,02	21,0±0,66 <sup>1</sup> 0,37±0,01 <sup>1</sup>	23,4±0,85 <sup>1,3</sup> 0,44±0,03 <sup>1,3</sup>	26,1±0,84 <sup>2</sup> 0,47±0,05 <sup>2</sup>	23,3±1,08 0,45±0,03
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , % абс., $10^9/\text{л}$	13,7±0,34 0,27±0,009	11,3±0,53 <sup>1</sup> 0,21±0,008 <sup>1</sup>	9,44±0,55 <sup>1</sup> 0,19±0,01 <sup>1</sup>	10,54±0,47 <sup>1</sup> 0,18±0,02	12,4±0,52 <sup>1,3,4</sup> 0,23±0,04 <sup>3,4</sup>
CD19 <sup>+</sup> , % абс., $10^9/\text{л}$	7,6±0,31 0,15±0,007	14,5±0,92 <sup>1</sup> 0,26±0,009 <sup>1</sup>	11,9±0,73 <sup>1,3</sup> 0,23±0,01 <sup>1,3</sup>	11,3±0,55 <sup>1,2</sup> 0,22±0,015 <sup>1,2</sup>	9,88±0,35 <sup>1,3,4</sup> 0,18±0,02 <sup>1,3,4</sup>
IgA, г/л	2,15±0,09	1,67±0,09 <sup>1</sup>	2,1±0,11 <sup>3</sup>	1,69±0,11 <sup>1</sup>	2,09±0,13 <sup>3</sup>
IgM, г/л	1,48±0,07	1,98±0,05 <sup>1</sup>	1,85±0,06 <sup>1,3</sup>	1,78±0,06 <sup>1,2</sup>	1,63±0,04 <sup>1,3,4</sup>
IgG, г/л	13,2±0,38	12,2±0,23 <sup>1</sup>	10,5±0,15 <sup>1,3</sup>	11,7±0,21 <sup>1</sup>	11,2±0,18 <sup>1,4</sup>
ЦИК, усл.ед.	29,57±2,15	82,7±5,76 <sup>1</sup>	64,5±4,06 <sup>1,3</sup>	92,3±4,73 <sup>1</sup>	56,3±4,56 <sup>1,3</sup>
ИЛ 6, пкг/мл	1,65±0,14	10,54±0,63 <sup>1</sup>	14,4±0,99 <sup>1,3</sup>	7,34±0,44 <sup>1,2</sup>	9,5±1,21 <sup>1,3,4</sup>
TNF- α, пкг/мл	1,43±0,19	4,83±0,31 <sup>1</sup>	4,61±0,42 <sup>1</sup>	3,37±0,42 <sup>1,2</sup>	3,33±0,28 <sup>1,4</sup>
ФИ %	63,6±3,44	54,2±3,44 <sup>1</sup>	52,3±3,21 <sup>1</sup>	51,2±2,33 <sup>1</sup>	53,9±2,61 <sup>1</sup>
ФЧ	5,34±0,15	4,71±0,18 <sup>1</sup>	4,64±0,16 <sup>1</sup>	4,79±0,11 <sup>1</sup>	4,93±0,14 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – отличия со здоровыми (p<0,05); <sup>2</sup> – отличия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ до лечения (p<0,05); <sup>3</sup> – отличия в группах больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения (p<0,05); <sup>4</sup> – отличия между группами больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ после лечения (p<0,05)

В процессе лечения у больных ХОБЛ оставалось низким относительное и абсолютное количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> -лимфоцитов. У них повысилось относительное содержание лимфоцитов и абсолютное количество CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>- клеток, отмечалась тенденция к снижению CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов. Достоверных отличий в содержании CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> - лимфоцитов между больными ВП с ХОБЛ и ХОБЛ не было выявлено (p>0,05). В то же время, у больных ВП с ХОБЛ количество CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов оказалось ниже, а уровень CD19<sup>+</sup> - лимфоцитов выше, чем у здоровых и больных ХОБЛ (p<0,05). У больных в обеих группах повысилось содержание Ig A, наблюдалась тенденция к снижению Ig M и ЦИК. Но у больных ВП с ХОБЛ в динамике уровень Ig M оказался выше, а Ig G ниже, чем у здоровых и у больных ХОБЛ (p<0,05). К завершению курса лечения у больных ВП с ХОБЛ и ХОБЛ содержание в крови ИЛ-6 повысилось (p<0,05), а уровень TNF-α оставался высоким. У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ, содержание этих цитокинов оказалось выше (p<0,05). Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных ХОБЛ и ВП с ХОБЛ не изменилась и была низкой.

Проведенный корреляционный анализ у больных ВП с ХОБЛ установил наличие положительной взаимосвязи значений шкалы CRB-65 с клиническим индексом тяжести ПК ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), с содержанием лейкоцитов и СРП в крови ( $r_1 = 0,44$ ;  $r_2 = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Индекс коморбидности имел положительную связь с уровнем СРП ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательную с АОС крови ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Клинический индекс тяжести ПК имел отрицательные связи с интенсивностью СС СПХЛ и СС ИНХЛ ( $r_1 = -0,57$ ;  $r_2 = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ) и положительные с содержанием  $\text{NO}_3^-$ ,  $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  в крови ( $r_1 = 0,48$ ;  $r_2 = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Выраженность одышки по шкале MRC имела отрицательную связь со значениями СС СПХЛ ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и положительную с уровнем  $\text{NO}_3^-$  в крови ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание СРП в крови больных имело прямые взаимосвязи с уровнем  $\text{NO}_2^-$ ,  $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  ( $r_1 = 0,53$ ;  $r_2 = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ), отрицательные со значением АОС крови ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), с относительным и абсолютным количеством  $\text{CD3}^+$ -лимфоцитов ( $r_1 = -0,45$ ;  $r_2 = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание лейкоцитов в крови имело положительную связь с уровнем ИЛ-6 и  $\text{TNF-}\alpha$  ( $r_1 = 0,42$ ;  $r_2 = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательную со значениями АОС крови ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ). Параметры функции легких ФЖЕЛ и  $\text{ОФВ}_1$  имели положительные взаимосвязи с показателями АОС крови ( $r_1 = 0,39$ ;  $r_2 = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ), отрицательные с содержанием ИЛ-6 в крови ( $r_1 = -0,44$ ;  $r_2 = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Были выявлены отрицательные взаимосвязи значений ФЖЕЛ с содержанием  $\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ),  $\text{ОФВ}_1$  и уровнем  $\text{NO}_3^-$  в крови ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

После выписки больных из стационара в течение 12 месяцев мониторировались данные об их повторных госпитализациях и случаях летальности от всех причин. За этот период в группе больных перенесших ВП не было выявлено случаев повторных госпитализаций и летальности. У больных ХОБЛ перенесших ВП частота повторных госпитализаций, по поводу обострений заболевания оказалась выше, чем в группе больных ХОБЛ (0,81 случаев vs 0,61 случаев;  $p < 0,05$ ). Кроме того, было установлено, что у больных ХОБЛ перенесших ВП, по сравнению с больными перенесшими обострение ХОБЛ, была выше 12-месячная летальность от всех причин (29,6% случаев vs 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 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).



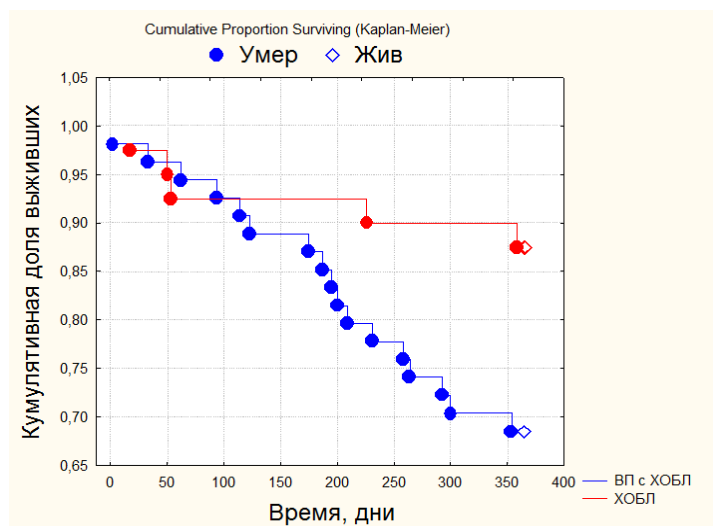


Рисунок 1 – Кривая функции выживания Каплана-Майера у больных ВП с ХОБЛ и с ХОБЛ (срок наблюдения 12 месяцев).

Независимыми предикторами 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ явились индекс коморбидности, низкие показатели СС СПХЛ и АОС крови, сниженное содержание  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ -лимфоцитов. У больных с обострением ХОБЛ диагностическое значение в отношении неблагоприятного прогноза имели низкие показатели СС СПХЛ крови и сниженное количество  $CD4^+$  и NK -клеток.

Проведенный ROC-анализ показал, что у больных ХОБЛ перенесших ВП и обострение заболевания диагностическую ценность в прогнозировании 12-месячной летальности имеет определение уровня сывороточного СРП. Специфичность определения содержания СРП в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ХОБЛ перенесших ВП оказалась выше, по сравнению с больными перенесших обострение ХОБЛ. Кроме того, у больных ХОБЛ перенесших ВП ROC – анализ установил диагностическую значимость в прогнозировании 12-месячной летальности низких значений АОС крови ( $<0,70$  ммоль/л;  $p<0,05$ ), низкое содержание абсолютного количества  $CD3^+$  ( $\leq 0,91 \times 10^9$ /л;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  ( $\leq 0,70 \times 10^9$ /л;  $p<0,05$ ),  $CD8^+$  ( $\leq 0,36 \times 10^9$ /л;  $p<0,05$ ), NK-клеток ( $\leq 0,18 \times 10^9$ /л;  $p<0,05$ ) и IgG в крови ( $\leq 10,20$  г/л;  $p<0,05$ ).

### Заключение

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, нарушениями 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 клинико-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 происходит 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<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, выше уровень CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ . По сравнению с больными ВП, у больных ВП с ХОБЛ ниже содержание CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, IgA, ИЛ-6 и выше уровень IgM. В динамике у больных ВП с ХОБЛ оставались низкими содержание CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, NK-клеток, IgG и фагоцитарная активность нейтрофилов, высокими уровень CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ .

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<sub>3</sub><sup>-</sup>,  $\Sigma$ NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и ИЛ-6 в крови. Содержание СРП в крови больных имело положительную корреляционную связь с уровнем метаболитов ок-

сида азота в крови и отрицательную – с АОС крови и содержанием CD3<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup> - 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях легких: подходы к диагностике и коррекции / У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, В.В. Петряков, А.М. Мирхайдаров, Э.Ф. Амирова // Материалы XXIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 175–176.
2. Амирова, Э.Ф. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Э.Ф. Амирова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 914–918.
3. Фархутдинов, У.Р. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова // Материалы XXIV национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2014. – С. 200–201.
4. Фархутдинов, У.Р. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова // Одышка и ассоциированные синдромы: межрегиональный сборник научных трудов кафедры терапии ФДПО с курсом семейной медицины. – Рязань, 2014. – С. 49–51.
5. Активные формы кислорода – маркера воспаления при заболеваниях легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов [и др.] // Материалы

XXV национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2015. – С. 357–358.

6. Бурдюк, Ю.В. Особенности клинико–инструментальной характеристики больных хронической обструктивной болезнью легких соответственно современной классификации GOLD 2011 / Ю.В. Бурдюк, Ю.Г. Азнабаева, Э.Ф. Амирова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 1017–1022.

7. Свободнорадикальные процессы при внебольничной пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов, Г.М. Киреева // Материалы XXV национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2015. – С. 171.

8. Фархутдинов, У.Р. Особенности метаболизма оксида азота при внебольничной пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов // Материалы XXV национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2015. – С. 171–172.

9. Амирова, Э.Ф. Метаболизм оксида азота у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов // Материалы XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. – С. 200.

10. Амирова, Э.Ф. Метаболизм оксида азота у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов // Материалы XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. – С. 203.

11. Амирова, Э.Ф. Состояние свободнорадикальных процессов и иммунного статуса при внебольничной пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов // Материалы XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. – С. 102.

12. Обострение ХОБЛ: Клинические особенности и характер течения заболевания / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, Ш.З. Загидуллин, Ю.Ф. Сафин // Материалы XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. – С. 203–204.

13. Амирова, Э.Ф. Клинические особенности и характер течения внегоспитальной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, Г.М. Киреева // Материалы XXVII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2017. – С. 113–114.

14. Особенности метаболизм оксида азота при внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Э.Ф. Амирова, У.Р.

Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, Г.М. Киреева // Материалы XXVII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2017. – С. 113.

15. Внебольничная пневмония в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, А.М. Мирхайдаров, Г.М. Киреева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 319–324.

16. Клинические особенности и маркеры воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с внебольничной пневмонией / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, А.М. Мирхайдаров, Г.М. Киреева // Материалы XXVIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2018. – С. 181.

17. Метаболизм оксида азота при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, Г.М. Киреева // Материалы XXVIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2018. – С. 180.

18. Фархутдинов, У.Р. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 307–312. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-307-312>.

19. Фархутдинов, У.Р. Клинико–иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С. 31–36. DOI: 10.20969/VSKM.2018/11(3).31–36.

20. Фархутдинов, У.Р. Клинические проявления и состояние иммунного статуса у пациентов с внебольничной пневмонией и при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28010>

21. Фархутдинов, У.Р. Особенности метаболизм оксида азота при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией / У.Р. Фархутдинов, Р.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 5–10.

22. Фархутдинов, У.Р. Особенности метаболизма оксида азота при внебольничной пневмонии и ее сочетание с хронической обструктивной болезнью легких / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 247–249.

23. Фархутдинов, У.Р. Сочетание внебольничной пневмонии с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности, продук-

ция активных форм кислорода, общий антиоксидантный статус крови / У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 42–45. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000090

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантный статус

АФК – активные формы кислорода

ИЛ – интерлейкин

ИНХЛ – индуцированная люминолзависимая хемилюминесценция

КИ – кумулятивный индекс

ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за первую секунду

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

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

НК-клетки – естественные киллерные клетки (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)

NO<sub>2</sub><sup>-</sup> – нитрит - анион

NO<sub>3</sub><sup>-</sup> – нитрат - анион

NO – оксид азота

∑NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> – суммарная концентрация метаболитов оксида азота

TNF-α – фактор некроза альфа

Амирова Эльмира Фидратовна

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

14.01.25 - пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

