

## Сочетание внебольничной пневмонии с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности, продукция активных форм кислорода, общий антиоксидантный статус крови

У.Р. Фархутдинов<sup>1,2</sup>, Э.Ф. Амирова<sup>2</sup>, Р.Р. Фархутдинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница №21 г. Уфы», Уфа, Россия

### Резюме

**Цель** – изучение клинических особенностей, продукции активных форм кислорода (АФК) и состояния общего антиоксидантного статуса (АОС) крови у больных внебольничной пневмонией (ВП) и при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 59 пациентов, госпитализированных в стационар. Больных разделили на 2 группы. Пациенты с диагнозом ВП составили I группу ( $n=32$ ). Во II группу вошли 27 пациентов с диагнозом ВП на фоне ХОБЛ (ВП+ХОБЛ). В исследуемых группах проводили оценку выраженности симптомов заболевания у больных, анализ результатов, полученных при проведении инструментальных и клинико-лабораторных исследований. Изучали продукцию АФК в цельной крови. В сыворотке крови определяли общий АОС.

**Результаты и обсуждение.** Согласно полученным результатам у больных II группы (ВП+ХОБЛ) показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинический индекс тяжести состояния были выше, чем у больных I группы. У пациентов выявлено снижение спонтанной и индуцированной пирогеналом хемилюминесценции (ХЛ) крови, что свидетельствовало о пониженной продукции АФК клетками. АОС крови у больных ВП был повышен, у больных ВП+ХОБЛ – низким. После лечения у пациентов ВП+ХОБЛ сохранялись симптомы заболевания, оставался высоким уровень сывороточного С-реактивного протеина и низким АОС крови, отмечались нарушения продукции АФК.

**Заключение.** Течение ВП на фоне ХОБЛ характеризуется более интенсивным проявлением клинических симптомов заболевания и наличием пролонгированного воспалительного процесса, а также выраженными нарушениями генерации АФК и АОС в крови.

*Ключевые слова:* активные формы кислорода, общий антиоксидантный статус крови, внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких.

*Для цитирования:* Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р. Сочетание внебольничной пневмонии с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности, продукция активных форм кислорода, общий антиоксидантный статус крови. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 42–45. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000090

## Combination of community acquired pneumonia with chronic obstructive pulmonary disease: clinical peculiarities, production of active oxygen forms, general antioxidant blood status

U.R. Farkhutdinov<sup>1,2</sup>, E.F. Amirova<sup>1,2</sup>, R.R. Farkhutdinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital №21, Ufa, Russia

**Aim.** The objective is to study clinical peculiarities, production of active oxygen forms and general antioxidant blood status in patients with community acquired pneumonia and in its combination with chronic obstructive pulmonary disease.

**Materials and methods.** 59 patients hospitalized in patient department took part in the study. The first group included 32 patients with community acquired pneumonia (CAP). The second group included 27 patients with combination of community acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (CAP+COPD). Symptoms of the disease, clinico-laboratory data and findings of the instrumental investigations were analyzed in the patients. Production of active oxygen forms (AOF) in the whole blood was studied. General antioxidant status (AOS) was analyzed in the blood serum.

**Results and discussion.** The values of prognostic CRB-65 scale and clinical index of the severity of the condition were higher in patients with CAP+COPD compared to the patients with CAP. The reduction of spontaneous and induced by pyrogenal chemiluminescence (ChL) of blood has been found in the patients; this fact indicates decreased production of AOF by the cells. In patients with CAP general AOS of the blood was found to be increased but in patients with CAP+COPD it was decreased. After the course of treatment in patients with CAP+COPD symptoms of the disease remained, the level of C-reactive protein in serum was high and the level of AOS of blood was low, disturbances in the AOF production were observed.

**Conclusion.** In patients with CAP+COPD in comparison with CAP patients the intensity of clinical symptoms was higher, the inflammatory process had a prolonged character, disturbances in the production of AOF and AOS of blood were more marked.

*Keywords:* active oxygen forms, general antioxidant status in blood, community – acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease.

*For citation:* Farkhutdinov U.R., Amirova E.F., Farkhutdinov R.R. Combination of community acquired pneumonia with chronic obstructive pulmonary disease: clinical peculiarities, production of active oxygen forms, general antioxidant blood status. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 42–45. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000090

АОС – антиоксидантный статус  
АФК – активные формы кислорода  
ВП – внебольничная пневмония

ИНХЛ – индуцированная пирогеналом люминолзависимая хемилюминесценция  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПК – клинический показатель тяжести состояния больного  
СПХЛ – спонтанная ХЛ  
СС – светосумма  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХЛ – хемиллюминесценция  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
СРП – С-реактивный протеин  
SaO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови кислородом

Внебольничная пневмония (ВП) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционных болезней и характеризуется высокими показателями летальности [1]. На характер течения ВП и ее исходы оказывают влияние возраст больных, наличие сопутствующей патологии [2]. Частым коморбидным состоянием у больных ВП является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для сочетания ВП и ХОБЛ характерны пожилой возраст больных, более тяжелое течение, частое развитие острой дыхательной недостаточности и высокий риск летальности [3, 4]. В связи с этим представляется актуальным изучение патогенетических механизмов воспалительного процесса при ВП на фоне ХОБЛ. Одной из причин развития функциональных и морфологических изменений при заболеваниях легких является нарушение продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками. Избыточная генерация АФК, при несостоятельности антиоксидантной системы, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани [5].

В то же время низкая продукция метаболитов кислорода, которые обладают бактерицидным действием, приводит к нарушению неспецифических механизмов защиты при воспалительных процессах [6].

**Цель работы** – изучение клинических особенностей, продукции АФК и состояния общего антиоксидантного статуса (АОС) в крови у пациентов с ВП на фоне ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 59 пациента, прошедшие лечение в пульмонологическом отделении ГКБ №21 г. Уфы. Больных разделили на 2 группы. Пациенты с диагнозом «ВП» составили I группу ( $n=32$ ); во II группу вошли 27 больных ВП+ХОБЛ. Диагноз ВП подтвержден клинико-рентгенологическими и лабораторными методами исследования [2]. Диагностика ХОБЛ осуществлялась в соответствии с критериями GOLD (2016) [7]. Критерии исключения: наличие других заболеваний органов дыхания, онкологические заболевания, заболевания крови, а также инфицирование гепатитом В и С, вирусом иммунодефицита человека. Контрольную группу составили практически здоровые лица ( $n=30$ ). Для оценки прогноза при ВП использовали шкалу CRB-65 [8]. Для количественной оценки состояния больных рассчитывали клинический индекс тяжести (ПК – клинический показатель тяжести состояния) [9]. Уровень содержания сывороточного С-реактивного протеина (СРП) как маркера воспаления определяли на биохимическом анализаторе Cobas 6000. Изучение продукции АФК в цельной крови проводили по показателям спонтанной хемиллюминесценции (СПХЛ) и индуцированной пирогеналом люминолзависимой хемиллюминесценции (ИНХЛ) [10]. Определение общего АОС в сыворотке крови проводили с помощью на-

**Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов**

Параметр	Больные ВП ( $n=32$ )	Больные ВП+ХОБЛ ( $n=27$ )
Средний возраст, годы	60,8±1,3	63,2±1,8
Пол, м/ж	9/23	24/3
CRB-65, баллы	1,52±0,1	2,62±0,3*
Лихорадка >39°C, $n$ (%)	21 (65,6)	8 (29,6)
Плевральные боли, $n$ (%)	10 (31,2)	15 (55,5)
Гнойность мокроты, $n$ (%)	6 (18,7)	13 (48,1)
ЧД, в минуту	19,2±0,2	24,01±1,1*
SaO <sub>2</sub> , %	94,7±0,1	89,1±2,1*
ФЖЕЛ, % от должного	92,5±2,5	43,5±3,1*
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	87,5±3,1	26,1±2,5*
Долевой характер инфильтрации, $n$ (%)	9 (28,1)	16 (59,2)
Лейкоциты в крови, 10 <sup>9</sup> /л	13,4±0,6	9,9±0,5*
СРП, мг/л	72,3±6,5	33,9±3,4*
ПК, усл.ед.	2,16±0,07	3,7±0,02*

*Примечание.* ЧД – частота дыхания; \* $p<0,05$  – различия между группами больных ВП и ВП+ХОБЛ. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна–Уитни, а относительных показателей по  $\chi^2$  критерию Пирсона. Статистически значимыми считались различия при  $p<0,05$ .

бора Tas Randox (Total Antioxidant Status; Randox laboratory Ltd., Великобритания) [11].

В период нахождения в стационаре пациенты получали стандартную антимикробную терапию, симптоматические средства, ингаляционные бронхолитики, оксигенотерапию.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 20 и Statistica 6.

## Результаты и обсуждение

Основные характеристики исследуемых больных представлены в **табл. 1**. Установлено, что у больных ВП на фоне ХОБЛ среднее значение суммы баллов по шкале прогноза заболевания CRB-65 было выше, чем у больных ВП без ХОБЛ ( $p<0,05$ ). У больных ВП на фоне ХОБЛ чаще наблюдались жалобы на боли в грудной клетке, гнойный характер выделяемой мокроты. У них по сравнению с больными ВП было более выраженным тахипноэ, ниже показатели сатурации артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) и параметры функции легких. При рентгенологическом исследовании у больных ВП+ХОБЛ чаще встречался долевой характер поражения легочной ткани. Напротив, у больных ВП в большинстве случаев отмечалась лихорадка выше 39°C, были высокими уровень лейкоцитов и СРП в крови.

*Сведения об авторах:*

Фархутдинов Усман Раульевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением пульмонологии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы

Фархутдинов Рафагат Равильевич – д.м.н., проф., в.н.с. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

*Контактная информация:*

Амирова Эльмира Фидратовна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы; тел.: 8(347)243-53-56; 8(986)708-80-88; e-mail: elmira008@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7718-1725

Таблица 2. Динамика показателей ХЛ и общего АОС в сыворотке крови больных ВП и ВП+ХОБЛ

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные ВП (n=32)		Больные ВП+ХОБЛ (n=27)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХЛ крови, отн.ед:					
СС СПХЛ	6,39±0,47	4,77±0,27*	5,91±0,31 <sup>#</sup>	4,82±0,26*	4,79±0,22* <sup>+</sup>
СС ИНХЛ	117,9±6,31	76,5±4,16*	96,01±5,62* <sup>#</sup>	80,2±6,95*	135,02±9,24* <sup>##</sup>
АОС крови, ммоль/л	1,21±0,04	1,72±0,08*	1,85±0,06*	0,92±0,03*	0,80±0,04* <sup>##</sup>

Примечание. \* $p < 0,05$  – различия по сравнению со здоровыми; <sup>#</sup> $p < 0,05$  – различия после лечения в группах больных ВП и ВП+ХОБЛ; <sup>+</sup> $p < 0,05$  – различия после лечения между группами больных ВП и ВП+ХОБЛ. Для сравнения групп использовался U-тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Тем не менее клинический индекс тяжести состояния ПК у пациентов с ВП+ХОБЛ был выше, чем у больных ВП ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования ХЛ и АОС в крови больных представлены в табл. 2. У пациентов с ВП и ВП+ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами показатели светосуммы (СС) СПХЛ и СС ИНХЛ были снижены ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствовало о пониженной продукции клетками крови АФК и снижении их микробицидного потенциала. Достоверных отличий в величине СС СПХЛ и СС ИНХЛ между группами больных не установлено ( $p > 0,05$ ). У больных ВП+ХОБЛ значения АОС в крови оказались ниже, чем у здоровых ( $p < 0,05$ ). Напротив, у больных ВП показатели АОС были повышены ( $p < 0,05$ ). Таким образом, течение заболевания у больных ВП+ХОБЛ, в отличие от больных ВП, сопровождалось снижением АОС в крови.

Анализ результатов лечения больных показал следующее. Первичная неэффективность антибактериальной терапии в группе больных ВП+ХОБЛ оказалась выше, чем в группе ВП (60,7% случаев vs 28,1% случаев). После лечения у пациентов группы ВП+ХОБЛ по сравнению с больными ВП были выше содержание в крови лейкоцитов ( $9,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  vs  $8,6 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ) и уровень сывороточного СРП ( $12,5 \pm 1,2$  мг/л vs  $8,4 \pm 0,76$  мг/л;  $p < 0,05$ ). Также в этой группе больных были более низкие значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ;  $49,8 \pm 2,1\%$  vs  $96,07 \pm 3,6\%$ ;  $p < 0,05$ ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>;  $30,4 \pm 1,9\%$  vs  $89,1 \pm 2,8\%$ ;  $p < 0,05$ ), показатели SaO<sub>2</sub> ( $94,2 \pm 1,4\%$  vs  $97,1 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,05$ ). Остаточные изменения в легких на рентгенограмме у больных ВП наблюдались в 15,6% случаев, у больных ВП на фоне ХОБЛ – в 36,7% случаев. В результате терапии у пациентов обеих групп клинический индекс тяжести состояния ПК снизился. Однако у больных ВП на фоне ХОБЛ этот показатель был выше ( $2,51 \pm 0,24$  усл.ед. vs  $0,95 \pm 0,03$  усл.ед.;  $p < 0,05$ ). Длительность стационарного лечения у больных ВП на фоне ХОБЛ была больше, чем у больных ВП ( $19,2 \pm 0,7$  дня vs  $15,6 \pm 0,6$  дня;  $p < 0,05$ ). В процессе лечения у больных произошли изменения в показателях ХЛ и АОС в сыворотке крови (см. табл. 2). У пациентов ВП повысились СС СПХЛ и СС ИНХЛ ( $p < 0,05$ ). Показатели АОС у этих больных сохранялись на высоком уровне. У больных группы ВП+ХОБЛ значения СС СПХЛ оставались низки-

ми ( $p > 0,05$ ). Интенсивность СС ИНХЛ у них возросла в среднем в 1,7 раза и оказалась выше, чем у больных ВП и в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). При этом у больных ВП на фоне ХОБЛ было снижено АОС в сыворотке крови. После лечения показатели АОС у них оказались ниже, чем у больных ВП, более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ).

Анализируя результаты проведенного исследования, следует отметить, что к подавлению кислородзависимого метаболизма клеток могут привести воздействие эндотоксинов, продукты распада тканей, белки острой фазы воспаления [12, 13]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что повышение активности АОС является компенсаторной реакцией, направленной на защиту органов дыхания от окислительного повреждения [13]. В то же время дефицитные по содержанию антиоксидантов состояния характерны для хронических бронхолегочных заболеваний и способствуют рецидивирующему течению [14]. Очевидно, что у больных ВП+ХОБЛ на фоне истощения АОС даже при пониженной продукции метаболитов кислорода принимают активное участие в воспалительном процессе. Высокую интенсивность индуцированной ХЛ крови после лечения можно рассматривать как праймирование клеток к осуществлению реакций, которые способствуют неблагоприятному течению заболевания, что подтверждается сохраняющимися при ВП на фоне ХОБЛ более выраженными, чем при ВП, клиническими симптомами и наличием высокого уровня маркеров воспаления в крови.

## Заключение

При ВП на фоне ХОБЛ наблюдаются более высокие показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинического индекса тяжести состояния, более длительный период лечения в стационаре. У больных ВП и ВП+ХОБЛ снижена продукция АФК в крови. При этом общий АОС в крови у больных ВП повышен, тогда как у больных ВП+ХОБЛ происходит его снижение. После лечения у пациентов с ВП на фоне ХОБЛ сохранялись более выраженные клинические симптомы заболевания и высокий уровень СРП, оставались нарушения продукции АФК и низкие значения АОС в крови.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Пульмонология*. 2015;25(1):133-42 [Chuchalin AG. Pneumonia: current problem of medicine XXI of a century. *Pul'monologiya*. 2015;25(1):133-42 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М., 2010 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS. Extra hospital pneumonia at adults: a practical grant on diagnostics, treatment and prevention: a grant for doctors. Moscow, 2010 (In Russ.)].

3. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015; 2(119):17-24 [Dvoreckij LI. Extra hospital pneumonia at patients with a chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015;2(119):17-24 (In Russ.)]. doi: 10.7683/0261.0464800
4. Шихнебиев Д.А. Особенности клиники и диагностики внебольничных пневмоний, развившихся на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;2:353 (Ссылка активна на 21.08.2017) [Shikhnebiyev DA. Features of clinic and diagnosis of the extra hospital pneumonia which has developed against the background of a chronic obstructive pulmonary disease. *Modern problems of science and education*. 2014;2:353 (Accessed August 21:2017) (In Russ.)]. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12720>.
5. Пашченко И.Г., Камнев М.С., Пашенко Н.Н. и др. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при заболеваниях органов дыхания. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;4:32-44 [Pashchenko IG, Kamnev MS, Pashchenko NN, etc. A condition of system of perokisny oxidation of lipids and antioxidant protection at diseases of respiratory organs. *Ulyanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2011;4:32-44 (In Russ.)].
6. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. *Труды ИСА РАН*. 2006;19:50-69 [Dontsov VI, Krutko VN, Mrikayev BM, Ukhanov SV. Active forms of oxygen as system: value in physiology, pathology and natural aging. *Trudy ISA RAN*. 2006;19:50-69 (In Russ.)].
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Accessed August 21, 2018. <http://goldcopd.org>
8. BTS Guidelines for management of community acquired pneumonia in adults (2004 update). Accessed August 21, 2018. [http://www.britthoracic.org.uk/por\\_tals/0/clinical1%20information/pneumonia/guidelines/macaprevisedapr04.pdf](http://www.britthoracic.org.uk/por_tals/0/clinical1%20information/pneumonia/guidelines/macaprevisedapr04.pdf)
9. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*. 1986;58(3):63-71 [Marchuk GI, Berbencova EP. Results of application of a quantitative method for assessment of weight and dynamics of an acute pneumonia, chronic bronchitis and bronchial asthma. *Therapeutic Archive*. 1986;58(3):63-71 (In Russ.)].
10. Шайхуллина Л.Р. Состояние процессов перекисидации у больных гемморагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением иодантипирина: дис... к.м.н. Уфа, 2004:139 с. [Shaykhullina LR. A condition of processes of a peroksidation at patients with gemmoragicheskyy fever with a kidney syndrome against the background of therapy with application of an iodantipirin: dis...k.m.n. Ufa,2004:139 p. (In Russ.)].
11. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci*. 1993;84(4):407-12.
12. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Белковый окислительный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015;4:8-12 [Akhmineeva AH, Polunina OS, Sevostyanova IV, Voronina LP, Polunina EA. A proteinaceous oxidative stress at combined respiratory cardiac comorbidity. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2015;4:8-12 (In Russ.)].
13. Парахонский А.П. Характер изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных пневмонией с различным течением и исходом. *Успехи современного естествознания*. 2004;10:47-8 [Parakhonsky AP. The nature of changes of peroxidation of lipids and antioxidant system at patients with pneumonia with various current and an outcome. *Achievements of modern natural sciences*. 2004;10:47-8 (In Russ.)].
14. Черных Ю.Н., Никитин В.А., Валуев В.А., Цветикова Л.Н. Изменение показателей антиоксидантной системы у больных ХОБЛ после медикаментозного и немедикаментозного лечения. Новые задачи современной медицины: материалы Междунар. науч. конф. Пермь: Меркурий, 2012:103-106. Ссылка активна на 21.08.2017 [Chernykh YuN, Nikitin VA, Valuyev VA, Tsvetikova LN. Change of indicators of antioxidant system at sick HOBL after drug and non-drug treatment. *Novye zadachi sovremennoy mediciny: materialy Mezhdunar. nauch. konf. Perm': Merkurij*, 2012:103-106. Accessed August 21, 2018 (In Russ.)]. <https://moluch.ru/conf/med/archive/51/1492/> (дата обращения: 01.08.2018)

Поступила 15.09.2018