

УДК: 616.24-002-616.831-005.4:616.616-612.8.

## ЭНДОТЕЛИН КАК МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ

*Расулова Хуршидахон Абдубориевна, Ачилов Итолмас Хамроевич,  
Камилова Хилола Нодир кизи*

*Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра Внутренних  
болезней, нефрологии и гемодиализа,*

*Городская клиническая больница №5, отделение реанимации и интенсивной  
терапии, Ташкент, Узбекистан*

**Автор для корреспонденции:** Расулова Хуршидахон Абдубориевна –  
д.м.н., доцент кафедры ТашПМИ, e-mail: [khurshidakhon@gmail.com](mailto:khurshidakhon@gmail.com),  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

### Аннотация

У 78 больных с пневмониями (средний возраст  $59 \pm 7$  лет) проведено определение уровней эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови. Из них в первую (основную) группу вошел 41 больной с пневмониями, перенесший ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе более шести месяцев (П+ИИ), вторую группу (сравнения) составили 37 с пневмониями без инсульта в анамнезе (П). Контрольную группу составили 20 относительно здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми группами. У всех пациентов оценивали выраженность симптомов пневмонии, анализировали данные клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Уровень ЭТ-1 (1-21) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Biomedica (Австрия). У больных П+ИИ по сравнению с больными П без инсульта в анамнезе симптомы заболевания были более выраженными в связи с более тяжелым течением пневмонии. У всех больных, включенных в исследование, содержание сывороточного ЭТ-1 было значимо выше значений контроля. В крови эти изменения были более выраженными у больных П+ИИ. Показатели содержания ЭТ-1 имели корреляционные взаимосвязи с состоянием функции легких. Таким образом, течение заболевания у больных с пневмониями характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции. Их интенсивность более выражена у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ИИ в анамнезе. Высокая частота изменений уровня ЭТ-1 у пациентов с пневмониями, а также в случае перенесенного ИИ может говорить о роли дисфункции эндотелия в развитии и утяжелении пневмонии. Исследование ЭТ-1 как маркера эндотелиальной

дисфункции у больных с пневмониями представляет дополнительную информацию о состоянии воспалительного процесса и эффективности проводимого лечения с учетом экстрапульмональных коморбидных состояний.

**Ключевые слова:** пневмония, ишемический инсульт, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, сыворотка крови.

**Введение.** По данным ВОЗ (2019), на протяжении последнего десятилетия основными болезнями, уносившими больше всего человеческих жизней, были болезни системы кровообращения (ишемическая болезнь сердца и инсульт), респираторные инфекции нижних дыхательных путей и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [28]. Актуальность проблемы пневмоний заключается в том, что помимо распространенности, данное заболевание характеризуется высокой летальностью и наличием коморбидных состояний (конкурирующих, фоновых и сочетанных болезней), и порой сложно определить причину смерти, непосредственно связанную с пневмонией. Пневмонии обуславливают каждую вторую смерть в гериатрической популяции и 90% летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет [12, 28].

По данным литературы, в танатогенезе острых сосудистых катастроф нозокомиальные (в том числе постинсультные) и внебольничные пневмонии играют существенную роль [12]. Частота пневмонии у пациентов с острым инсультом составляет около 30% [27]. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, имеются факторы риска и коморбидные заболевания, предрасполагающие к более частому развитию пневмоний. Независимо от вида и формы пневмоний, они часто ухудшают течение инсульта как в остром, так и восстановительном периодах [27]. Это приводит к увеличению сроков госпитализации, экономическим потерям, а также повышению уровня летальности.

В литературе мало работ, посвященных роли пневмонии в течении и прогнозе у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами. Имеются единичные работы, в которых показано, что именно пневмония явилась причиной смерти у больных с инсультом – около 5% [20, 27].

По данным разных авторов, частота инфекционных осложнений у пациентов с инсультами как в острой фазе, так и с последствиями, значительно варьирует (5–65% случаев), что связано с различиями между выборками больных, дизайном исследований, методами определения инфекции [12, 20], поэтому достоверные статистические данные о частоте развития инфекций у пациентов с инсультами отсутствуют. В литературе также обсуждается сложность диагностики нозокомиальной пневмонии у больных с сердечно-

сосудистыми катастрофами в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [12].

Используемый в настоящее время термин инсульт-ассоциированная пневмония (ИАП) (stroke-associated pneumonia – SAP), или постинсультная пневмония, включает спектр инфекций нижнего дыхательного тракта, возникших в течение семи дней от начала инсульта. ИАП наиболее часто развивается в течение первой недели от начала инсульта, возможно отражая период наиболее высокого риска развития пневмонии из-за дисфагии, нарушенного сознания, сниженного иммунного ответа и неподвижности [25].

Ввиду требований ВОЗ, изложенных в МКБ-10, пневмония редко рассматривается как основное заболевание – первоначальная причина смерти, а расценивается как смертельное осложнение – непосредственная причина смерти. Это затрудняет статистический учет пневмоний, требующий специальных исследований, и, в известной мере, затрудняет понимание ее истинного значения при сосудистых катастрофах. Рентгенологические исследования не показывают степень повреждения легочной ткани при достаточно выраженном процессе [10, 12]. В связи с этим, в последнее время для оценки выраженности патологических процессов в медицинскую практику все чаще внедряются новые биохимические методики, которые обеспечивают значительную часть диагностической информации и являются наиболее перспективными в верификации биологических дефектов на ранних этапах течения заболевания, что имеет огромное значение в предупреждении их развития [2].

За последнее время в Узбекистане имеется тенденция к росту различных респираторных инфекций нижних дыхательных путей, при этом регистрация пневмоний остается на низком уровне. Снижение уровня респираторных заболеваний в основном связано не с появлением новых методов лечения, а разработкой и реализацией эффективных мер профилактики, основанных на этиопатогенетических особенностях различных форм этой группы болезней. Для более ясного понимания патогенетических механизмов развития и прогрессирования пневмонии существует необходимость мониторинга маркеров дисфункции эндотелия и иммунного ответа в различные стадии и формы заболевания, а также анализа взаимосвязей между рассматриваемыми индикаторами и факторами риска данной патологии. Поиск новых чувствительных и специфических маркеров, позволяющих изучить патомеханизмы развития заболевания с учетом коморбидного фона, позволит разработать эффективные методы фармакологической коррекции. Одним из таких направлений может служить воздействие на эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [2, 8]. Можно предполагать, что ЭД может являться ранним признаком нарушения гемодинамики в малом кругу кровообращения. Поиск новых

мишеней для терапевтического воздействия при пневмониях с учетом экстрапульмональных нарушений является перспективным направлением современной пульмонологии и интенсивной терапии.

В данной публикации мы представляем результаты исследования, выполненного на кафедре Внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа ТашПМИ на базе ГКБ №5 г. Ташкента. **Целью работы** явилось изучение содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) как маркера дисфункция эндотелия при пневмониях у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) более шести месяцев назад (поздний восстановительный и период стойких последствий).

**Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное, проспективное, когортное, случай-контроль исследование. Всего обследовано 78 больных с внебольничными и нозокомиальными пневмониями в среднем возрасте  $59 \pm 7$  лет (от 38 до 83 лет). Из них 43 (55,1%) мужчины и 35 (44,9%) женщин, соотношение 1:1,2.

Больные были отобраны в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения больных в исследование: возраст старше 18 лет, рентгенологически подтвержденный диагноз пневмонии (инфильтраты в легочной ткани), наличие кашля с мокротой или без нее, лихорадки, типичной аускультативной картины в легких, отсутствие антибактериальной терапии до установления диагноза. Критерии исключения: острейший, острый, ранний восстановительный период инсульта, больные с активным туберкулезом, геморрагическим инсультом, тяжелыми заболеваниями других органов и систем в стадии декомпенсации, иммунодефицитные состояния, пациенты, получавшие антибактериальную терапию в предшествующие четыре недели до развития пневмонии или употреблявшие antimicrobные средства в предшествующие три месяца.

В зависимости от наличия инсульта в анамнезе больные были разделены на две группы: первую (основную) составили пациенты с пневмониями, перенесшие ИИ в анамнезе более шести месяцев ( $n=41$ ; 52,6%) (П+ИИ), т.е. поздний восстановительный и период стойких последствий инсульта, вторую (группа сравнения) – больные с пневмониями без инсульта в анамнезе ( $n=37$ ; 47,4%) (П). Группу контроля составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми группами.

Все больные были подвергнуты общеклиническому (сбор жалоб, индивидуального и семейного анамнеза, физикальный осмотр, осмотр по органам и системам, невростатус, клинический анализ крови с лейкоцитограммой), инструментальным (рентгенография органов грудной клетки, пульсоксиметрия), микробиологическим (микроскопическое исследование мокроты с окрашиванием по стандартным методикам, выделение

чистых культур микроорганизмов из взятого материала) исследованиям. Тяжесть пневмонии оценивали по шкале M.J. Fine I - V классы (индекс PSI – Pneumonia Severity Index, или шкала PORT – Pneumonia Outcomes Research Team, 1997). Оценку степени нарушения сознания проводили по шкале ком Глазго ([Teasdale G.M., Jennett B.](#), 1974.), тяжесть ИИ определяли по Скандинавской шкале инсульта (1985).

Уровень ЭТ-1 (1-21) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в отобранных и замороженных сыворотках крови больных с использованием коммерческого набора Biomedica (Австрия) по инструкции производителя. Все реагенты перед проведением анализа были тщательно перемешаны и доведены до комнатной температуры. Оптическую плотность измеряли на фотометре горизонтального сканирования при длине волны 450 нм. Для расчетов использовали формулу:

$$\frac{B - Bm}{Bo - Bm} \cdot 100\%$$

где:  $B$  - среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочные или исследуемые пробы,  $Bo$  - среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 нмоль/л»,  $Bm$  - среднее значение оптической плотности лунок A1 и A2. В координатах “logit-log” построили для калибровочных проб график зависимости концентрации ЭТ-1 (1-21) (фмоль/мл) в калибровочных пробах [15].

Всем пациентам с пневмониями проводилась стандартная антибактериальная терапия – Цефалоспорины III поколения парентерально + макролиды внутрь в течение 10 дней; дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. Антибактериальная терапия назначалась эмпирически до установления этиологии пневмонии в соответствии с принципами рациональной антибактериальной терапии.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), коэффициента линейной корреляции ( $r$ ) Пирсона. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по  $t$ -критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). За статистически значимые

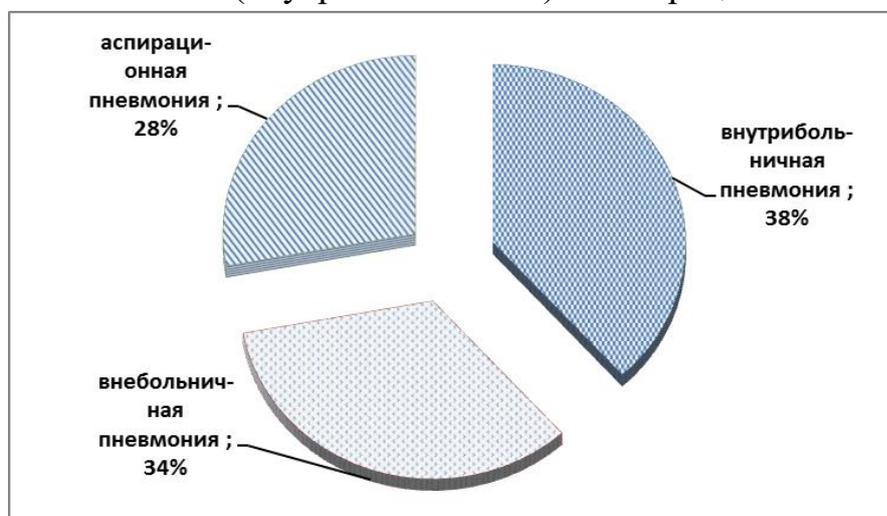
изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$  (95%-й уровень значимости).

### Результаты и обсуждение.

#### *Клинические особенности пневмоний у больных, перенесших ИИ.*

Результаты исследования показали наибольшее число случаев пневмонии в возрастной группе 45-75 лет (31%) и у лиц старше 75 лет (26%). Наименьшая доля тяжелых пневмоний у молодых пациентов (22%), в возрасте 20-39, 40-51 лет и старше 60 лет. В группе П+ИИ преобладали пациенты мужского пола (58,5%) (24 мужчины и 17 женщин), тогда как среди пациентов с пневмонией без инсульта преобладали пациенты женского пола (54%) (20 женщин и 17 мужчин).

В исследование включались пациенты с пневмониями различной этиологии. Из общего числа больных с пневмониями ( $n=68$ ) большую часть составили больные с внутрибольничной (нозокомиальной) пневмонией – 26 пациентов (38,3%), внебольничная пневмония – 23 пациента (33,8%), аспирационная пневмония – 19 больных (27,9%) (рис. 1). У больных, перенесших ИИ, чаще отмечались нозокомиальная (внутрибольничная) и аспирационная пневмония.



**Рис. 1. Этиологическая структура пациентов с пневмониями ( $n=68$ ).**

Анализ клинической картины пневмонии у госпитализированных пациентов в целом отражали общие закономерности течения заболевания. Анализ характера и частоты клинических признаков показал, что жалобы в обеих группах носят схожий характер, однако достоверно отличаются по степени выраженности. Симптомы заболевания складывались из явлений интоксикации (общая слабость, головная боль, одышка), общей воспалительной реакции (озноб, потливость, повышение температуры тела) и синдромов воспалительных изменений в легких (кашель с мокротой или без нее, плевральные боли, укорочение перкуторного звука, усиление голосового дрожания, усиление бронхофонии, ослабление дыхания, мелко-, средне- и крупнопузырчатые, крепитирующие хрипы).

**Таблица 1. Анализ клинических симптомов у пациентов с пневмониями в зависимости от наличия ИИ в анамнезе, %**

Показатель	П+ИИ (n=41)	П (n=37)
Кашель	64,3*	94,0
Одышка	46,0*	60,3
Боль в грудной клетке	32,9	37,7
Хрипы при аускультации грудной клетки	65,0	70,0
Частота дыхания более 20 в минуту	48,0	56,4
Частота сердечных сокращений более 90 в минуту	47,2	31,0
Температура тела более 37,7°C	39,0	42,0

Примечание: \* – значимая достоверность различий между группами (P<0,05).

Анализ таблицы 1 показал, что частота присутствия кашля и одышки у пациентов с пневмонией, перенесших ИИ, была достоверно ниже, чем у пациентов без инсульта в анамнезе, что может быть связано со снижением кашлевого рефлекса и угнетением дыхательного центра, обусловленное неврологическим расстройством.

Сложность диагностики пневмонии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), особенно в остром периоде, обусловлена тем, что отдельно взятые признаки пневмонии (клинические, лабораторные и рентгенологические) обладают неудовлетворительной чувствительностью. Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность на ранних стадиях пневмонии, т.к. нужно время для развития инфильтрата. Вынужденное горизонтальное положение пациентов, ограничение полноценного вдоха из-за нарушения сознания влияет на качество и интерпретацию рентгенограмм, поэтому постановка диагноза пневмонии основывается преимущественно на клинических данных [26]. Клинические признаки, типичные для пневмонии в других случаях, такие как лихорадка, гнойная мокрота, обычно не встречаются на ранних стадиях пневмонии у больных с инсультом. Это связано с нарушением сознания, отсутствием кашлевого рефлекса, парезом дыхательной мускулатуры и нарушением терморегуляции. В исследовании A. Warusevitane и др. (2016) одышка, снижение сатурации кислородом менее 90% и появление хрипов были наиболее частыми

проявлениями пневмонии при ОНМК. Однако, эти симптомы могут быть проявлением других кардио-респираторных заболеваний, таких как ателектаз легких, тромбоэмболия легочной артерии и сердечная недостаточность. Поэтому существует риск поздней диагностики пневмонии в этой группе пациентов, т.к. эти клинические признаки являются неспецифическими. Проведенное исследование показывает необходимость в разработке специальных руководств для диагностики пневмонии при ОНМК, т.к. ключевые диагностические признаки пневмонии редко возникают у пациентов с ОНМК на ранних стадиях пневмонии. В некоторых руководствах лихорадка более 38°C является обязательной в диагностике пневмонии [26]. В нашем исследовании лихорадка у больных, перенесших ИИ, наблюдалась только в 39% случаях. Это связано с тем, что большинство пациентов, имеющих в анамнезе ИИ, были пожилыми, а у пожилых острая инфекция не всегда манифестирует высокой температурой. У 86% пациентов температура повышалась до 37,7°C, но повреждение мозга при ОНМК может вызвать повышение температуры до 37,5°C в течение 12 часов от начала болезни даже при отсутствии инфекции. Поэтому, при подозрении на пневмонию, рекомендуется рассматривать температуру 37,7°C как пороговую температуру, что согласуется с рекомендациями других исследователей [2, 12, 26].

Следующим этапом нашей работы явилась оценка тяжести клинического течения пневмонии и взаимосвязи с течением и тяжестью инсульта. В 69% случаях пневмония развивалась при тяжелом ИИ с нарушением сознания, грубым неврологическим дефицитом (грубые парезы, параличи, расстройства глотания, бульбарный, псевдобульбарный синдром). В зависимости от локализации очага инфаркта головного мозга, пневмония чаще встречалась при вертебро-базилярном (стволовом) инсульте, что, возможно, обуславливает также нарушения центральной регуляции функции органов дыхания, наряду с гемореологическими, микроциркуляторными и другими нарушениями. Оценка степени тяжести пневмонии позволила расценивать течение пневмонии у больных с ИИ в целом как тяжелое. Результаты нашего исследования показали, что среди пациентов с пневмонией после перенесенного ИИ гораздо чаще встречались пневмонии с поражением более двух легочных сегментов и чаще требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. В структуре осложнений пневмонии отмечались абсцессы легких – 1,7%, эмпиема плевры – 1,7%, плевриты – 17%, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – 19,4%. Доля пациентов с осложненным течением пневмонии в группе П+ИИ была выше, ввиду большего числа тяжелых пневмоний в данной группе. Тяжелое течение пневмонии, наблюдаемое в 50% случаев, прямо коррелировало с

тяжестью инсульта, длительным вынужденным горизонтальным положением и расстройством глотания у пациентов с ИИ. Также в группе П+ИИ отмечено 2 пациента (4,9%) с затяжным течением пневмонии, где длительность лечения составила 1-1,5 месяца. Пневмония была квалифицирована как смертельное осложнение (непосредственная причина смерти) в группе П+ИИ лишь в 3 (7,3%) случаях.

По данным Д.В. Одинцовой и др. (2017), пневмония значительно быстрее (в среднем 3 дня) развивается у больных с острым инфарктом миокарда, чем у больных с ОНМК (в среднем 11 дней) [12]. По всей видимости, пневмония у пациентов с ОНМК в большей степени зависит от дисфагии, обусловленной неврологической патологией, которая повышает риск аспирации, а по данным литературы [1, 9, 21], среди пациентов с аспирацией в 30% случаев развивается пневмония. Кроме аспирации, развитие пневмонии при ОНМК также зависит от сроков госпитализации. При ОНМК по ишемическому типу нозокомиальная пневмония достоверно чаще встречалась, чем отсутствовала ( $P < 0,001$ ). Для пациентов с ОНМК по геморрагическому типу такая закономерность не выявлена [12, 21].

В литературе обсуждаются предикторы развития пневмонии у пациентов с острым инфарктом миокарда и ОНМК, так как ранняя диагностика и лечение этого осложнения улучшает прогноз и выживаемость этих пациентов. К этим предикторам относят пожилой возраст, мужской пол, длительность госпитализации и др. Показано, что развитие пневмонии связано с пожилым возрастом [24]. В некоторых работах есть данные о том, что пневмония при ОНМК чаще развивается у мужчин и также связана с пожилым возрастом [20]. Длительная госпитализация также повышает риск развития пневмонии [10, 12].

Проведенное нами изучение факторов риска показало, что ХОБЛ была диагностирована у 57 (73,1%) пациентов. Проведено сравнение частоты ХОБЛ у пациентов с П+ИИ и П без инсульта. В 32 (78%) случаях, из 41 пациента с П+ИИ была ХОБЛ, при этом в 25 (67,6%) случаях ХОБЛ была у пациентов с П без ИИ. Таким образом, статистически значимого различия выявлено не было ( $P = 0,436$ ).

СД 2-го типа был отмечен у 19 (24,4%) пациентов. Наличие СД не влияло на увеличение частоты пневмоний. СД был отмечен у 10 (24,4%) из 41 пациентов с П+ИИ, и у 9 (24,3%) пациентов из 37 случаев пневмонии без ИИ ( $P = 0,976$ ).

Таким образом, ХОБЛ и СД, не влияли на частоту развития пневмонии у пациентов с ИИ, что согласуется с данными других авторов [2, 10, 12].

Следует также отметить, что лидирующее значение в развитии и утяжелении течения пневмонии у пациентов группы П+ИИ имело наличие у больных вредных привычек (хронического алкоголизма (24,4%) и табакокурения (49%)).

Согласно литературным данным, к факторам риска развития пневмонии при ОНМК относят тяжесть неврологических расстройств, дисфагию, дизартрию, а не тип ОНМК [10, 12, 24].

В проспективном когортном исследовании С. Sellars и др. (2007) было показано, что пневмония после ОНМК связана с более старшим возрастом, дизартрией, тяжестью неврологических нарушений после ОНМК, когнитивными нарушениями или нарушенным тестом глотания воды [4, 24]. Простая оценка этих показателей может быть использована для выделения группы пациентов с высоким риском развития пневмонии после ОНМК. По мнению авторов, эти пять ключевых факторов составляют основу простого инструментального скрининга, которые могут быть легко внедрены в клиническую практику медицинских сестер и медицинского штата, стремящихся определить при поступлении пациентов с более высоким риском развития пневмонии [24]. Это также может обеспечить основу для пробных вмешательств, которые предположительно уменьшат риск пневмонии, включая раннюю активацию движения, лечение нарушения глотания, метода альтернативного кормления для уменьшения влияния дисфагии и раннюю антибактериальную терапию возбудителей ротовой полости [2, 4, 9, 10, 12].

В последние годы в литературе предлагается шкала A2DS2 для оценки риска развития пневмонии у пациентов с ОНМК по ишемическому типу. Она оценивает возраст, пол, наличие фибрилляции предсердий, дисфагию и тяжесть ОНМК в баллах. При значении более 10, риск пневмонии считается высоким и требует активных профилактических мероприятий [22]. Своевременная диагностика аспирационной пневмонии приводит к эффективной терапии и улучшает прогноз [21].

***Исследование эндотелиальной дисфункции в развитии пневмоний.*** В связи с малочисленными литературными данными и «разбросом» норм уровня ЭТ-1, принятых для различных лабораторных наборов для определения значений этих показателей, для получения значений нормы нами было проведено обследование группы относительно здоровых доноров, а также группы больных с острым ИИ. Уровень ЭТ-1 в крови практически здоровых составил  $9,5 \pm 2,87$  фмоль/мл.

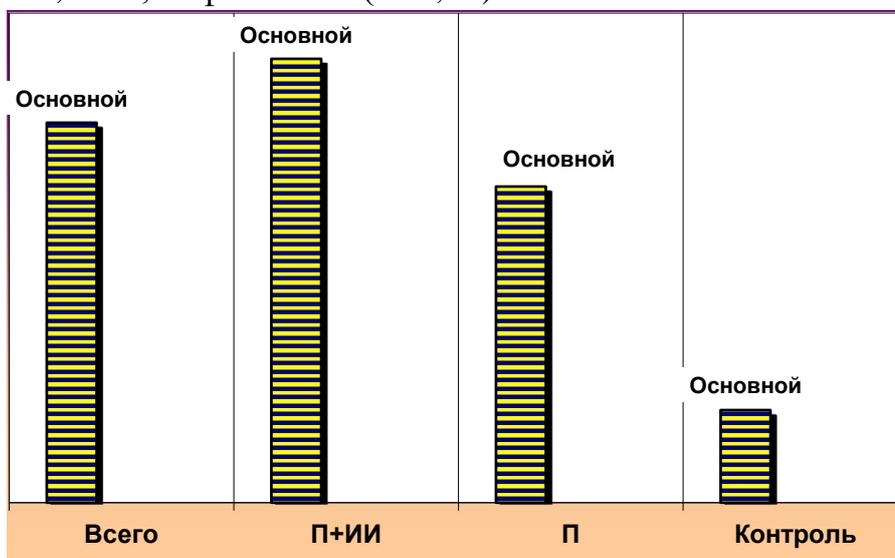
Исследование уровня ЭТ-1 в сыворотке крови больных с пневмониями, включенных в исследование, показало следующее (табл. 2).

**Таблица 2. Содержание уровня ЭТ-1 в сыворотке крови у больных с пневмониями в зависимости от наличия ИИ в анамнезе**

Показатели	Контроль (n=20)	Всего (n=68)	П+ИИ (n=31)	П (n=37)
ЭТ-1 (фмоль/мл)	9,5±2,87	38,79±7,11**	45,32±6,18***#	32,26±8,05**

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01); # – различия относительно группы сравнения значимы (# - P<0,05)

У больных с пневмониями в сравнении с контрольной группой определено повышение уровня ЭТ-1 (38,79±7,11 и 9,5±2,87 фмоль/мл соответственно; P<0,01). Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови больных П+ИИ составил 45,32±6,18 фмоль/мл, что достоверно превышало в 1,4 раза значения больных П без инсульта – 32,26±8,05 фмоль/мл (P<0,05).



**Рис. 2. Сывороточные уровни ЭТ-1 в обеих группах больных с пневмониями и у здоровых доноров.**

При изучении корреляционных взаимоотношений данных, полученных в ходе исследования у больных с пневмониями существенные статистически значимые половые и возрастные различия в уровнях изученного маркера ЭД не выявлены. Корреляционные связи между уровнем ЭТ-1 и клиническими баллами, оценивающими степень тяжести инсульта и пневмонии, были очень слабые (табл. 3).

**Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между фактором дисфункции эндотелия и клиническим течением при пневмониях (r)**

Факторы	ЭТ-1
Возраст	0,206
Баллы по шкале Глазго	-0,105
Баллы по Скандинавской шкале	0,024
Баллы по шкале Fine	-0,029

Данное исследование показало, что уровень ЭТ-1 в крови пациентов с пневмонией является одним из важнейших показателей дисфункции эндотелия, а также одним из независимых факторов прогноза течения заболевания у этих пациентов. Ухудшение клинической картины заболевания сопровождается многократным повышением уровня ЭТ-1. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о прогностическом значении определения уровня ЭТ-1. Отмеченная нами корреляции уровня ЭТ-1 с наличием ИИ согласуется с данными других авторов о взаимосвязи этого маркера ЭД с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 14, 15].

Таким образом, изучение показателей ЭД, указывающие на признаки воспаления, оправдано и необходимо, поскольку, способствует раннему выявлению и прогнозированию такого тяжелого и социально значимого заболевания, как пневмония.

#### **Выводы:**

1. Пациенты с ОНМК имеют повышенный риск развития пневмоний вследствие частого развития дисфагии, наличия аспирации, вынужденного горизонтального положения, нарушения дыхания. Однако диагностика пневмонии в этой группе пациентов сложна в связи с частым отсутствием признаков болезни на ранних стадиях, что требует комплексной оценки клинических, лабораторных и рентгенологических данных, раннего выявления предикторов развития. При этом в начале о развитии пневмонии в этой группе больных может свидетельствовать лихорадка, лейкоцитоз, аускультативные данные, что требует своевременного старта адекватной антибактериальной терапии.

2. Течение пневмонии у больных, перенесших ИИ, проходит тяжелее, чем у пациентов без инсульта в анамнезе, утяжеляет течение основного заболевания, увеличивая летальность, а в некоторых случаях, пневмония является непосредственной причиной смерти пациентов.

3. Помимо перенесенного ИИ, к важным предикторам, увеличивающим риск развития и утяжеления пневмонии относятся пожилой возраст, мужской пол, фоновые и коморбидные состояния (ХОБЛ, СД, сердечно-сосудистые заболевания), наличие вредных привычек (хронический алкоголизм, табакокурение), а также тяжесть неврологического дефицита (стволовой инсульт, нарушения сознания и дыхания, грубые парезы, параличи, бульбарный, псевдобульбарный синдром, наличие дисфагии, аспирации, длительное вынужденное горизонтальное положение).

4. При пневмониях наблюдается закономерное повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии воспаления и дисфункции эндотелия, а также нарушении гемодинамики в малом кругу кровообращения. Выраженные и длительные нарушения продукции этого маркера зависят от тяжести пневмонии, наличия и тяжести перенесенного ишемического инсульта, осложнений и сопутствующих заболеваний.

5. Уровни содержания эндотелина-1 можно использовать в качестве критерия для оценки степени тяжести заболевания, прогноза, возможности затяжного течения, присоединении осложнений и полноты выздоровления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

### Список литературы

1. Авдеев С.Н. Аспирационная пневмония // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 216-234.
2. Бедило Н.В., Воробьева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с внебольничной пневмонией // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 161-164.
3. Гребенчиков О.А., Филипповская Ж.С., Забелина Т.С. и др. Определение нитротирозина не позволяет оценить степень выраженности оксидантного стресса и прогнозировать вероятность развития ранних осложнений послеоперационного периода // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – №21 (2). – С. 77-84. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-77-84
4. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А. и др. Диагностика и факторы риска нозокомиальной пневмонии у больных тяжелым инсультом // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т.7, №2. – С.63-69.
5. Каминская Л.Ю., Жлоба А.А., Александрова Л.А. и др. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс // Артериал. гипертен. – 2005. – Т. 11, №1. – С. 5-9.

6. Козина О.В., Огородова Л.М., Геренг Е.А. и др. Вклад токсических метаболитов NO в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 69-73.

7. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патопфизиология обмена монооксида азота: Метод. рекомендации. – Т., 2005. – 29 с.

8. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В. и др. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, №2. – С. 105-117.

9. Мальцева Л.А., Мищенко Е.А., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н., Голуб А.В. Дисфагия в отделении интенсивной терапии: эпидемиология, механизмы и клиническое ведение // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 6 (101). – С. 30-42.

10. Малявин А.Г., Одинцова Д.В. Роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом // Доктор Ру. – 2015. – №3-4 (104-105). – С.17-21.

11. Огородова Л.М., Петрова И.В., Рукин К.Ю. Влияние 3-нитротирозина на формирование субпопуляции Т-регуляторных клеток при воспалении дыхательных путей // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 15, №16 (111). – С. 78-82.

12. Одинцова Д.В., Малявин А.Г., Зайратьянц О.В. Предикторы развития пневмонии у пациентов с острыми сосудистыми катастрофами // Архив внутренней медицины. – 2017. – № 7 (1). – С. 55-59. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-55-59>

13. Расулова Х.А. Клинико-биохимические особенности острых ишемических инсультов в зависимости от их патогенетической гетерогенности: Дисс. ... канд. мед.наук. – Т.: ТашИУВ, 2010. – 148 с.

14. Расулова Х.А. Нарушение обмена оксида азота при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов // Мед. альманах. – 2013. – №1. – С. 111-114.

15. Расулова Х.А. Ангио-церебро-ренальная дисфункция при ишемическом инсульте: прогнозирование, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра. мед.наук. – Т: ТашИУВ, 2018. – 66 с.

16. [Титов В.Ю.](#), [Болдырихин В.С.](#), [Иванова А.В.](#), [Осипов А.Н.](#) Возможный механизм образования нитрита и нетиолатных нитрозосоединений в плазме крови при воспалительных процессах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – №4. – С. 479-482. <https://rucont.ru/efd/370737>

17. Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р. Особенности метаболизма оксида азота при внебольничной пневмонии и ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, №3. – С. 247-249.
18. Штабницкий В.А., Чучалин А.Г. Причины отсутствия ответа на ингаляционный оксид азота у больных острым респираторным дистресс-синдромом // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, №3. – С. 39-44.
19. Barzegar Amiri Olia M., Schiesser C.H., Taylor M.K. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – Vol. 45 (40). – P. 6758-67. <http://dx.doi.org/10.1039/c4ob01172d>
20. Chang C.Y., Cheng T.J., Lin C.Y., Chen J.Y. et al. Reporting of aspiration pneumonia or choking as a cause of death in patients who died with stroke // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 1182–1185.
21. Komiya K., Ishii H., Kadota J. Healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia // *Aging Dis.* – 2015. – №6 (1). – P. 27-37.
22. Li L., Zhang H., Xu W.P. et al. Risk assessment of ischemic stroke associated pneumonia // *World J. Emerg. Med.* – 2014. – №5 (3). – P. 209-213.
23. [Rasulova](#) K. Correlation between nitric oxide and cholinesterase levels in blood serum of patients with acute ischemic stroke // *European J. Neurol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 324-324.
24. Sellars C., Bowie L., Bagg J. et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 8. – P. 2284-2291.
25. Smith C.J., Kishore A.K., Vail A. et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia: recommendations from the pneumonia in stroke consensus group // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 2335-2340.
26. Warusevitane A., Karunatilake D., Sim J. et al. Early diagnosis of pneumonia in severe stroke: clinical features and the diagnostic role of C-reactive protein // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (3). – e0150269. doi:10.1371/journal.pone.0150269
27. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.-D. et al. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis // *BMC. Neurology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 110.
28. World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland. – 2016. – 121 p. [www.who.int](http://www.who.int)
29. Zhang Y.H., Jin C.Z., Jang J.H., Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology // *The Journal of Physiology*. – 2014. – Vol. 592 (15). – P. 3189-200. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2013.270306>