

**Мурадов Шерзод Бахадирович**  
Ассистент кафедры внутренних болезней №4  
Самаркандский Государственный медицинский  
университет  
г. Самарканд, Узбекистан  
**Рофеев Жахонгир Муминович**  
Республиканский научный  
центр экстренной  
медицинской помощи Самаркандского филиала  
Самарканд, Узбекистан

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ С СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

**For citation:** Sh.B. Muradov., J.M. Rofeev. FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH COMBINED CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. 2023, vol 1.1, issue 19, pp.115-120

### АННОТАЦИЯ

Выяснить, чем отличается иммунный статус больных внебольничной пневмонией (ВП) и сочетанной сердечно-сосудистой патологией (ССЗ) и как это влияет на прогноз заболевания, легочно-сердечную гемодинамику и клиническое течение. Были сформированы две группы из 58 обследованных пациентов. В 1-ю группу (средний возраст 62–10 лет) вошли 43 пациента с ВП (74%), у которых также имелись клинически значимые сопутствующие ССЗ. 2-ю группу составили 15 больных (средний возраст 56±15 лет) с ВП (26%), но без сопутствующих заболеваний. **Ключевые слова:** Внебольничная пневмония, Коморбидная сердечно-сосудистая патология, провосполительные цитокины, легочно-сердечная гемодинамика

---

**Muradov Sherzod Baxadirovich**  
Assistant of the Department of Internal Medicine  
No. 4 of the  
Samarkand State Medical University, Samarkand,  
Uzbekistan  
**Rofeev Jakhongir Muminovich**  
Republican Scientific Center for Emergency  
medical care of the Samarkand branch  
Samarkand, Uzbekistan

## FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH COMBINED CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

### ANNOTATION

To find out how the immune status of patients with community-acquired pneumonia (CAP) and combined cardiovascular pathology (CVD) differs, and how this affects the prognosis of the disease, pulmonary hemodynamics and clinical course. Two groups of 58 examined patients were formed. Group 1 (mean age 62–10 years) included 43 patients with CAP (74%) who also had clinically significant concomitant CVD. Group 2 consisted of 15 patients (mean age 56±15 years) with CAP (26%), but without concomitant diseases.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, comorbid cardiovascular disease, pro-inflammatory cytokines, pulmonary-cardiac hemodynamics

---

**Muradov Sherzod Baxadirovich**  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti 4-son  
ichki kasalliklar kafedrası assistenti  
Samarqand, O'zbekiston  
**Rofeev Jaxongir Mo'minovich**  
Respublika shoshilinch tez tibbiy yordam ilmiy  
markazi  
Samarqand filiali  
Samarqand, O'zbekiston

## KOMBINATSIYALANGAN YURAK-QON TOMIR PATOLOGIYASI BO'LGAN VA SHIFOXONADAN TASHQARI PNEVMONIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA IMMUNITET REAKTSIYASINING XUSUSIYATLARI

### ANNOTATSIYA

Shifoxonadan tashqari pnevmoniya (ShTP) va yurak-qon tomir patologiyasi (YuQTP) bilan og'rigan bemorlarning immun holati qanday farq qilishini va bu kasallikning prognozi, o'pka gemodinamikasi va klinikasiga qanday ta'sir qilishini aniqlash. Tekshiruvdan o'tgan 58 nafar bemordan iborat ikkita guruh tuzildi. 1-guruhga (o'rtacha yoshi 62-10 yosh) ShTP bilan og'rigan 43 bemor (74%), shuningdek, yondosh yurak-qon tomir kasalliklari bo'lgan. 2-guruh 15 bemordan iborat (o'rtacha yoshi 56±15 yil) ShTP (26%), lekin yondosh kasalliklari yo'q.

**Kalit so'zlar:** Shifoxonadan tashqari pnevmoniya, yurak-qon tomir kasalliklari, yallig'lanishga qarshi sitokinlar, o'pka-yurak gemodinamikasi.

#### Введение

После сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и злокачественных новообразований в структуре смертности внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее актуальных заболеваний [1]. В Узбекистане среди лиц старше 18 лет регистрируется 3,9 смертей на 1000 человек в год [2]. От 25 до 44 случаев на 1000 человек в год этот показатель значительно возрастает у лиц старше 70 лет. Неизбежным фактором риска неблагоприятного течения и прогноза ВП является сопутствующая сердечно-сосудистая патология, особенно при усугублении хронической сердечной недостаточности.

В патогенезе ВП решающее значение имеет реактивность иммунной системы, которая в первую очередь относится к состоянию локализованной неспецифической защиты легких. Адекватный иммунный ответ требует определенного уровня цитокинов. В большинстве случаев набор биологически активных веществ в крови достаточно ограничен, а регулирующее действие ограничено отдельными ингибиторами. По мере прогрессирования патологического процесса увеличивается количество и качество цитокинов с ближней и дальней регуляторной активностью [4].

Хорошо известно, что ВП имеет сложное и затяжное течение из-за нарушений иммунной системы, препятствующих адекватному иммунному ответу [4]. Кроме того, информация о состоянии иммунного ответа при воспалительном процессе у различных групп пациентов с ВП разрознена и требует дополнительных исследований. В связи с этим важно изучение цитокинов, контролирующей интенсивность и продолжительность иммунного ответа, а также тип воспаления, поскольку они могут как положительно, так и отрицательно регулировать иммунитет [5-7]. утверждает М.С. По данным Raats (2013), системные уровни интерлейкина-6 и ИЛ-10 были достоверно выше у пациентов с тяжелой ВП по сравнению с пациентами с нетяжелой ВП, а также имели достоверную корреляцию с индексом тяжести пневмонии [8]. Некоторые авторы обнаружили, что по мере увеличения тяжести ВП значительно повышаются уровни ИЛ-1, -6, -10 и фактора некроза опухоли.

Ранее было обнаружено, что концентрация некоторых цитокинов зависит от причины ВП. Следовательно, увеличение экспрессии ИЛ-12 наблюдается при заболеваниях, вызванных *Staphylococcus aureus*.

Однако до сих пор неизвестно, насколько важные цитокины, такие как ИЛ-8, -17, и воспалительные белки, такие как миелопероксидаза (МПО) и эозинофильный катионный белок (ЭКБ), будут играть роль в сложном

иммунопатогенезе ВП, вызванного сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что также нуждается в дополнительном исследовании.

В результате провоспалительный ИЛ-17 играет решающую роль в активации опосредованного нейтрофилами защитного ответа и побуждает нейтрофилы удалять бактериальные агенты, оба из которых можно наблюдать даже в отсутствие определенных антител. Кроме того, ИЛ-17 играет роль в выработке определенного ответа антител на инвазию *Streptococcus pneumoniae*, которая является наиболее частой причиной пневмонии.

В связи с этим, несомненно, станет легче прогнозировать траекторию ВП даже у больных с сопутствующими ССЗ по мере разработки новых и более эффективных лабораторных методов оценки тяжести течения ВП и нарушений иммунного статуса. Поэтому невероятно важно продолжать исследования влияния провоспалительных цитокинов и иммунного гомеостаза на прогрессирование и исход ВП, особенно при сердечно-сосудистой патологии.

**Цель исследования:** определить особенности иммунного статуса у больных ВП с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и его влияние на прогноз заболевания, легочно-сердечную гемодинамику и клиническое течение.

#### Материал и методы

Обследовали 58 больных ВП (средний возраст 60 ± 18 лет), в том числе 30 мужчин (средний возраст 60 ± 12 лет) и 28 женщин (средний возраст 55 ± 18 лет). Все пациенты были госпитализированы в легочное отделение и подтверждены рентгенологически и разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 больных ВП (74%) с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией (средний возраст 62±10 лет). 2-ю группу составили 15 больных ВП (26%) без сопутствующих заболеваний (средний возраст 56±15 лет)

При опросе пациентов анализировали основные жалобы, длительность текущего заболевания, анамнез, наличие или отсутствие сопутствующей патологии, прививки от гриппа и пневмококковой инфекции, физикальные данные. Проведены клинические анализы крови, биохимические исследования сыворотки. Этиологическую классификацию пневмоний определяли методами бактериологического, вирусологического и серологического исследований.

У всех пациентов были проверены образцы крови на пневмококковую бактериемию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и мазки из носоглотки методом ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (Rotor-Gene 6000,

Corbett Research, Австралия) с использованием набора для ПЦР. Вирусологический тест «АмплиСенс Грипп А/В-ФЛ», «АмплиСенс Грипп А-ФЛ», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-ФРТ». Всем больным при поступлении и после курса лечения выполняли рентгенологическое исследование легких в прямой и боковой проекциях на цифровом рентгенографическом аппарате QXR-9 (Viewworks, Китай). Капиллярное насыщение кислородом, определяемое с помощью пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>), проводилось у всех пациентов. Определение тяжести заболевания и риска летального исхода - факторы, определяющие место лечения, количество диагностических процедур и тактику ведения больного, оцениваемые по шкале CRB-65 по 4 критериям: нарушение сознания (спутанность), азот мочевины сыворотки (мочевина), частота дыхания, кровяное давление и возраст пациента ( $\geq 65$  лет).

Цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17), уровни МПО в сыворотке крови больных ВП при поступлении изучали методом количественного ИФА с использованием стандартных тест-систем.

Исследования центральной гемодинамики выполняли методом доплер-эхокардиографии с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса GEVIVID 7 Dimension (General Electric, США) и с использованием матричного многочастотного датчика 2-4 МГц. Исследование проводилось в М-режиме и В-режиме. Рассчитаны основные показатели, характеризующие общую функцию левой и правой частей сердца, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015 г.)

#### **Результаты и обсуждение**

Тяжесть течения ВП определяли по шкале CRB-65. Средний балл составил 1,71 в первой группе больных и 1,40 ( $p < 0,05$ ) во второй группе больных, что свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания и эффективности госпитализации больных с ССЗ.

Синдром интоксикации был менее выражен при оценке клинических данных о госпитализации больных первой группы. Их средняя температура тела составила  $38,1 \pm 1,2$  °C по сравнению с  $38,8 \pm 0,8$  °C ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ВП без ССЗ. Время от появления симптомов до госпитализации составило  $12 \pm 4$  дня у пациентов с ССЗ по сравнению с  $6 \pm 4$  днями у пациентов без сопутствующих ССЗ, т.е. У больных 1-й группы клиническая симптоматика развивалась постепенно, в результате чего диагноз заболевания был установлен поздно (72 часа и более после появления первых симптомов).

По данным бактериологического исследования мокроты *Klebsiella pneumoniae* выделена у 7% ( $n=4$ ) больных, *Staphylococcus aureus* – у 9% ( $n=5$ ), *Pseudomonas aeruginosa* – у 2% ( $n=1$ ) одноклеточных бактерии. У 45% ( $n=26$ ) больных концентрация микроорганизмов была клинически незначимой, а у 34% ( $n=20$ ) больных роста патологической микробной флоры не выявлено. Хотя результаты опубликованного международного исследования, проведенного в Европе в 2005-2012 гг., показали, что *Str. Streptococcus pneumoniae* вызывает ВП в 12,0-85,0% случаев, и в данном исследовании этот возбудитель был выявлен только у 1 больного (2%). Методом ПЦР в реальном времени в крови ни у одного обследованного пациента пневмококки не обнаружены.

При исследовании мазков из носоглотки у 11 пациентов были выделены вирусы: вирус гриппа А/Н3N2 у 3 (27%), респираторно-синцитиальный вирус у 2 (18%), риновирус у 4 (37%), риновирус у 2 (18%), коронавирусы.

У больных 1-й группы на момент поступления, поскольку у большинства больных отсутствовал продуктивный кашель, а полученные образцы мокроты были контаминированы ротоглоточными микроорганизмами, этиологический диагноз был ограничен и только у 4 больных (9%) вероятно были инфекционные агенты. При бактериологическом исследовании мокроты выявлены: золотистый стафилококк у 2 больных, вирус гриппа А у 1 и пневмококк клебсиеллы у 1.

Рентгенологические данные больных ССЗ показали преобладание патологических процессов (86%), локализующихся в нижней доле, половина из них (49%) - с обеих сторон.

Сравнительные данные средних значений общих анализов крови при поступлении приведены в таблице 1.

Обратите внимание на снижение гемоглобина и повышение количества тромбоцитов в первой группе больных. Анемия у этих больных может быть связана с перепроизводством гепсидина в печени, возникающим при инфекции и воспалении. Этот процесс инициируется провоспалительными цитокинами, которые препятствуют высвобождению железа из макрофагов и его поглощению кишечником, что приводит к гипоферремии, а затем к анемии во время воспаления.

В биохимическом анализе крови больных 2-й группы при поступлении выявлены более высокие значения С-реактивного белка. При этом уровень трансаминаз, глюкозы и креатинина у них был ниже, чем у больных первой группы, что могло быть связано с более выраженным системным ответом на инфекционные изменения (таб 1).

Между двумя группами не было существенной разницы между средними значениями фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (таб. 1).

По сравнению с больными второй группы у больных ВП первой группы были повышены протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО), что свидетельствует о нестабильности свертывания крови. Поскольку МНО обратно пропорционально времени свертывания плазмы, т.е. чем выше МНО, тем меньше в плазме протромбина и факторов свертывания крови, то повышение значения МНО может оказать положительное влияние на течение сочетанного ССЗ в первой группе больных.

При сравнении показателей сывороточного ИЛ-6 исследуемых групп уровень этого цитокина увеличился в 2,3 раза у больных второй группы (табл. 1). ИЛ-6 характеризует отсутствие адекватного ответа адаптивной иммунной системы и вызывает острую воспалительную реакцию, связанную с гиперэкспрессией цитокинов в печени, которая проявляется усилением синтеза белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, сывороточный амилоид А,  $\alpha$ -антитрипсин и гаптоглобин) и нарушение липидного и липопротеинового обмена - независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, низкая продукция ИЛ-6 у больных первой группы могла дополнительно

благоприятно сказаться на функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы, тогда как повышенный уровень этого показателя у больных второй группы создавал для этого условия. Возможные неблагоприятные осложнения для сердечно-сосудистой системы

Средний уровень ИЛ-8 во второй группе больных был почти вдвое выше, чем в первой группе. Во второй группе больных повышенный уровень цитокинов характеризовался выраженной воспалительной реакцией. исследовали гепаринизированную венозную кровь 14 условно здоровых доноров в возрасте от 21 до 35 лет методом ИФА и установили, что ИЛ-8 участвует в механизме регуляции формирования долговременной иммунной памяти, что приводит к направленной миграции нейтрофилов и лимфоцитов к воспалительным процессам. сосредоточить внимание на . Повышенный уровень ИЛ-8 во второй группе больных был связан с более выраженным токсическим синдромом при поступлении.

Корреляционный анализ второй группы больных показал прямую сильную и достоверную связь между ИЛ-8 и МНО ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ), а именно Чем выраженнее воспалительный процесс, тем значительнее показатель МНО и ниже содержание протромбина и факторов свертывания крови, что в свою очередь благоприятно влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Среднее значение ИЛ-17 в первой группе больных было почти вдвое выше, чем во второй группе. Уровень цитокинов у больных первой группы был повышен, в основном, за счет развития воспалительного процесса, хотя и медленно. У этих больных при поступлении отмечался слабовыраженный интоксикационный синдром, медленное развитие клинических симптомов, а измеренные уровни белков острой фазы воспаления и ИЛ-6 были ниже, чем в другой группе больных. Во-вторых, повышенный уровень цитокинов у больных 1-й группы был связан с наличием коморбидного ССЗ, в формировании и развитии которого важную роль играл ИЛ-17, существенно усугубляя течение сопутствующей патологии.

При изучении корреляции между уровнями ИЛ-17 и маркерами воспаления в сыворотке крови больных 1-й группы было установлено, что существует сильная прямая и достоверная корреляция между повышенными значениями ИЛ-17 и содержанием нейтрофилов и маркеров воспаления. Новые формы лейкоцитов ( $r=0,85$  и  $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ) предполагают ключевую роль этого цитокина в защите организма от внеклеточных бактерий.

Расчет корреляционных связей между цитокинами, МПО и эхокардиографическими показателями у больных 1-й группы выявил прямую, умеренно сильную корреляцию между уровнями ИЛ-17 в сыворотке крови и временем до максимального выброса. Почти сильная корреляция со скоростью выносящего тракта правого желудочка и прямая сильная корреляция с диаметром нижней полой вены. В первой группе больных ИЛ-17 способствовал развитию легочной гипертензии (повышение систолического давления в легочной артерии до  $43\pm 13,0$  мм рт.ст.). Все вышеизложенное может служить свидетельством того, что повышенный уровень ИЛ-17 способствует развитию правожелудочковой недостаточности у больных ВП с ССЗ. Массачусетс исследования подтверждают это.

Saleh (2016), который обнаружил, что ингибирование передачи сигналов ИЛ-17 моноклональными антителами, направленными против ИЛ-17А или ИЛ-17РА, снижает систолическое артериальное давление на 30 мм рт.ст. в экспериментах М. Орехудо (2020) предполагают, что ИЛ-17А участвует в развитии аутоиммунных хронических воспалительных процессов и сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом, посредством регуляции провоспалительных цитокинов. Кроме того, этот цитокин может играть важную роль в регуляции системного артериального давления, ремоделировании артериол и жесткости. Механизм действия ИЛ-17А связан с развитием гипертрофии гладкомышечных волокон сосудистой стенки и фенотипическими изменениями при отсутствии белков внеклеточного матрикса. Можно предположить, что на фоне исходной декомпенсации правого желудочка у этих больных развивается иммунный ответ, обусловленный активацией системы ИЛ-17. Однако степень роли ИЛ-17 в развитии повреждения сосудистых стенок и необратимости развития патологического процесса до сих пор остаются спорными.

При расчете корреляционных связей между уровнем МПО и эхокардиографическими показателями у больных 1-й группы выявлена прямая сильная корреляция с индексом эксцентриситета левого желудочка и отрицательная, почти сильная корреляция с диаметром нижней полой вены. Наряду с разрушением нейтрофилов постепенно увеличивалась концентрация МПО, ослаблялось влияние токсико-инфекционных факторов на миокард, начинала восстанавливаться сократительная способность, при этом постепенно уменьшались стаз большого круга кровообращения и диаметр нижней полой вены. , т.е. е. Повышенный уровень МПО создает условия для улучшения кардиогемодинамики.

Таким образом, активность воспалительного процесса может существенно влиять на состояние легочной кардициркуляции у больных ВП с ССЗ, позволяющее своевременно начать кардиопротекторную терапию. и следить за его эффективностью.

#### **Выводы**

У больных ВП с сочетанными ССЗ активация иммунной системы была менее выражена, чем в другой группе, что проявлялось легким интоксикационным синдромом, медленным нарастанием клинической симптоматики и низкой продукцией белков острой фазы и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, - 8). На фоне начального развития правожелудочковой декомпенсации у пациентов первой группы развился иммунный ответ, обусловленный активацией системы ИЛ-17. Повышение уровня цитокинов связано не только с развитием воспалительных процессов, но и с одновременным наличием ССЗ. Динамические изменения уровня ИЛ-17 в сыворотке крови у больных ВП могут быть использованы в качестве прогностического показателя для оценки тяжести патологического процесса и функционального состояния малого круга кровообращения.

Перспективны дальнейшие исследования динамики уровней провоспалительных цитокинов и белков острой фазы у больных ВП с клинически значимыми ССЗ, т.к. Цель – разработка новых методов диагностики, своевременное выявление осложнений, назначение адекватного лечения и оценка эффективности лечения.

1. 1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Руководство в 3 т. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра; 2017. [Chuchalin A.G. Respiratory medicine: Guide in 3 v. Ed. A.G. Chuchalin. M.: Litterra; 2017 (in Russ.)].
2. 2. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология. 2015;25(2):133–142. [Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. Pulmonologiya. 2015;25(2):133–142 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.
3. 3. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н. и др. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. Пульмонология. 2015;25(3):261–276. [Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N. et al. Community-acquired pneumonia in elderly and very elderly patients. Pulmonologiya. 2015;25(3):261–276 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276.
4. 4. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002 [Karaulov A.V. Immunology of community-acquired pneumonia. Ed. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Chernehovskaja N.E. Pneumonia. M.: Economics and informatics; 2002 (in Russ.)].
5. 5. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. М.: Практическая медицина; 2006. [Vorob'ev A.A. Immunology and Allergology (color atlas): textbook for medical students. Ed. Vorob'ev A.A., Bykov A.S., Karaulov A.V. M.: Practical medicine; 2006 (in Russ.)].
6. 6. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. Сибирский медицинский журнал. 2008;6:5–8. [Serebrennikova S.N., Seminskij I. Zh. The role of cytokines in the inflammatory process. Siberian medical journal. 2008;6:5–8 (in Russ.)].
7. 7. Верлан Н.В. Цитокины и воспаление. 2016;15(1):12–21. [Verlan N.V. Cytokines and inflammation. 2016;15(1):12–21 (in Russ.)].
8. 8. Paats M.S. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2013;6:1378–1385.
9. 9. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;3:24–29. [Markelova E.V., Kostjushko A.V., Krasnikov V.E. Pathogenetic role of the in cytokine system changes at infectious and inflammatory diseases. Pacific Medical Journal. 2008;3:24–29 (in Russ.)].
10. 10. Бацкалевич Н.А., Веревищников В.К., Лагерева Ю.Г. Оценка иммунитета и иммуотропной терапии энтеровирусных менингитов. Инфекционные болезни. 2009;7(3):30–34. [Baccalevich N.A., Verevshnikov V.K., Lagereva Ju.G. Assessment of immunity and immunotropic therapy of enterovirus meningitis. Infectious disease. 2009;7(3):30–34 (in Russ.)].
11. 11. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008 [Ketlinskij S.A., Simbircev A.C. Cytokines. SPb.: Foliant; 2008 (in Russ.)].
12. 12. Lu Y.J., Gross J., Bogaert D. et al. Interleukin17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. PLoS Pathog. 2008;4(9): e1000159. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000159.
13. 13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. 3-е изд. М.; 2010. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of community acquired pneumonia in adults (physician's manual). 3. M.; 2010 (in Russ.)].
14. 14. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377–382. DOI: 10.1136/thorax. 58. 5. 377.
15. 15. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The etiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(7):1065–1079. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1.
16. 16. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2015). Eur Heart J. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
17. 17. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. Am Fam Physician. 2011;83(11):1299–1306.
18. 18. Patrick G.P., Wolfe C.R., Whitby M. et al. Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration M. Lindsay Grayson SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(3):375–384. DOI: 10.1086/589754.
19. 19. Krause A., Neitz S., Magert H.J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity. FEBS Lett. 2000;480(2):147–150.
20. 20. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001;276(11):7806–7810.
21. 21. Павлов А.Д., Морщаков Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Pavlov A.D., Morshhakov E.F., Rumjancev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. M.: GJeOTAR-Media; 2011 (in Russ.)].
22. 22. Смирнов О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепсидин и его место в системе врожденного иммунитета. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;5:10–15. [Smirnov O.A. Iron-regulatory liver hormone hepcidin and its place in the system of congenital immunity. Rossijskij zhurnal

- gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2010;5:10–15 (in Russ.)).
23. 23. Kim H.R., Kim K.W., Yoon S.Y. et al. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2010;25(3):348–352.
  24. 24. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А. и др. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология.* 2017;19(5):529–536. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536. [Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A. et al. A role for interleukin 9 in direct regulation of t cell functional activity. *Medical Immunology (Russia).* 2017;19(5):529-536 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536.
  25. 25. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J. Periodontol.* 1993;64(5):456–460.
  26. 26. Cypowyj S., Picard C., Maródi L. et al. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur. J. Immunol.* 2012;42:2246–2254.
  27. 27. Saleh M.A., Norlander A.E., Madhur M.S. Inhibition of Interleukin 17-A but not Interleukin-17F Signaling Lowers Blood Pressure and Reduces End-organ Inflammation in Angiotensin II-induced Hypertension. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(7):606–616. DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.07.009.
  28. 28. Orejudo M., Garcia-Redondo A.B., Rodrigues-Diez R.R. et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):513–527. DOI: 10.1042/CS20190682.
  29. 29. Allam G., Abdel-Moneim A., Gaber A.M. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1412–1418. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.110.