

## Интенсивная терапия в пульмонологии

## Закономерности формирования системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии

В. А. Руднов, А. В. Дрозд, Е. Ю. Гусев, А. С. Зубарев, А. А. Фесенко

Отделение реанимации и интенсивной терапии МО «Новая больница»

Лаборатория системного воспаления Института Иммунологии и Физиологии УО РАН

### Резюме

У 780 больных, госпитализированных в стационар в период с 2003 по 2005 гг. по поводу внебольничной пневмонии, изучены особенности формирования синдрома системной воспалительной реакции (СВР) и его взаимосвязь с исходом заболевания. У 31 пациента в плазме крови определяли содержание циркулирующих цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО- $\alpha$ ; ИЛ-10; рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2р); острофазных белков- липополисахарид-связывающего белка (ЛПСБ) и С-реактивного белка (СРБ); тропонина Т и миоглобина. Установлено, синдром СВР регистрируется у 26,5% больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар. Его формирование сопровождается повышением содержания в системном кровотоке всего пула провоспалительных цитокинов. Факторами риска гипервоспалительного ответа при внебольничной пневмонии являются пожилой возраст и хронический алкоголизм.

Формирование органной дисфункции и развитие неблагоприятного исхода ассоциирует с повышением содержания ИЛ-6 и ИЛ-8.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, системное воспаление, цитокины.

В настоящее время, принято считать, что в основе патогенеза многих критических состояний, включая механическую и термическую травму, а также заболевания инфекционной природы лежит формирование синдрома системного воспаления (СВ) [1-6]. Продукты тканевой дегенерации, токсины бактерий, иммунные комплексы и ряд других иницирующих факторов активируют как правило сразу несколько базисных составляющих программы воспаления. Регуляторными посредниками для этой взаимообразной активации служат многие флогенные медиаторы. Особое место в развитии СВ занимает цитокиновая сеть, которая контролирует практически все процессы развития иммунной и воспалительной реак-

тивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки, «воспалительные» макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов — эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и многие типы стромальных клеток [2-4]. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов. Однако при выраженном воспалении некоторые из них: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$  могут накапливаться в крови в количестве, достаточном для реализации своих длиннодистантных эффектов.

На сегодняшний день имеются отдельные наблюдения, демонстрирующие возможность повышения содержания в крови некоторых из про- и противовоспалительных цитокинов при ВП [12-14]. Вместе с тем, взаимосвязь между уровнем циркулирующих медиаторов и тяжестью органно-системных расстройств при ВП остается малоизученной. Не ясно, какие из провоспалительных цитокинов обладают наибольшей информационной ценностью в определении прогноза исхода заболевания.

**Цель исследования:** анализ особенностей формирования синдрома системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии и оценка его взаимосвязи с исходом заболевания.

В. А. Руднов — д. м. н., проф., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии УГМА, Екатеринбург.

А. В. Дрозд — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии МО «Новая больница», Екатеринбург.

Е. Ю. Гусев — д. м. н., заведующий лабораторией системного воспаления Института Иммунологии и Физиологии УО РАН, Екатеринбург.

А. С. Зубарев — врач отделения анестезиологии и реанимации ГКБ №7, Екатеринбург.

Р. Е. Леценко — врач отделения реанимации и интенсивной терапии МО «Новая больница», Екатеринбург.

## Материал и методы исследования

В исследование включено 780 пациентов с ВП, находившихся на стационарном лечении в ГКБ №33 период с 2003-2005 гг., из них 213 — в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагноз пневмонии устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов рентгенологического исследования. Выбор схемы антибактериальной терапии, объем и содержание интенсивной терапии, проводимой в ОРИТ и отделении пульмонологии, соответствовали национальным Рекомендациям (2005) и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2004) [7-11]. О развитии синдрома системной воспалительной реакции судили по наличию критериев ACCP/SCCM (R. Bone et al., 1992) [1]. Наличие органной дисфункции и степень ее тяжести устанавливали на основании критериев шкалы SOFA в баллах, а оценку тяжести общего состояния пациентов проводили по шкале APACHE-II при поступлении, на 2-3 - и 5-7-е сутки пребывания в ОРИТ. У 31 больного при поступлении до начала лечения выполняли забор 10 мл крови, которую центрифугировали и сохраняли в холодильнике при температуре -20°C. В дальнейшем иммунохемилюминисцентным методом на закрытой автоматической системе «Immolute» фирмы DPC определяли в плазме крови содержание циркулирующих цитокинов — ИЛ-1β; ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО-α; ИЛ-10; рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2р); острофазных белков- липополисахарид-связывающего белка (ЛПСБ) и С-реактивного белка (СРБ); тропонина Т и миоглобина. В качестве контроля служили предельно допустимые границы нормальных значений у лиц 18-45 лет: для ИЛ-1; 6; 10 < 5 пг\мл; ФНО < 8 пг\мл; ИЛ-8 < 10 пг\мл; СРБ < 1 мг\дл. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows XP, программы BIOSTAT и ППП STATISTICA. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный).

О типе распределения в выборке судили по тестам Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилкса, а также по графическому соответствию нормальному распределению данных. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест) для количественных показателей с нормальным распределением, по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U-тест) для количественных показателей с распределением отличным от нормального и по критерию z для качественных показателей. При условии однородности дисперсий трех групп, для определения достоверности межгрупповых различий рассчитывали p дисперсионного анализа ANOVA-тест, а при неоднородности - H-тест Крускала-Уоллиса. Для выявления взаимосвязи степени системного воспаления и изучаемого показателя указаны значение и p коэффициента ранговой корреляции Спирмена R.

Прогностическую значимость отдельных цитокинов определяли с помощью ROC-анализа и построения характеристических кривых, используя программу Medcalc.

Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Для всех данных выполнялась полная описательная статистика в виде: процент больных в изучаемой популяции, среднее арифметическое значений, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, медиана значений, 25-й и 75-й перцентили.

## Результаты исследования и их обсуждение

Развитие синдрома системной воспалительной реакции (СВР) при ВП наблюдалось у 207 из 780 (26,5%) пациентов, госпитализированных в стационар. Сочетание пневмонии с клинико-лабораторными проявлениями СВР служило показанием для госпитализации в ОРИТ.

### Структура органно-системной дисфункции при внебольничной пневмонии

Все больные с синдромом СВР в зависимости от наличия органно-системной дисфунк-

Таблица 1. Структура органной дисфункции при осложнении пневмонии синдромом системной воспалительной реакции

| Дисфункция системы\органа                | Частота развития в структуре СВР | Частота развития в структуре органной дисфункции | Частота развития в общей популяции больных с ВП |
|------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Острая дыхательная недостаточность (ОДН) | 100 (48,3%)                      | 100%                                             | 11,7%                                           |
| Энцефалопатия                            | 44 (21,2%)                       | 44%                                              | 5,6%                                            |
| Острая почечная (ОПД)                    | 38 (18,4%)                       | 38%                                              | 4,9%                                            |
| Коагулопатия потребления (КП)            | 34 (16,4%)                       | 34%                                              | 4,4%                                            |
| Острая печеночная (ОпечД)                | 21 (10,1%)                       | 21%                                              | 2,7%                                            |
| Шок                                      | 30 (14,5%)                       | 30%                                              | 3,8%                                            |

Таблица 2. Концентрация цитокинов в плазме крови и выраженность органно-системных нарушений

|   | Параметры               | ИЛ-1 $\beta$<br>пг\мл       | ИЛ-6<br>пг\мл                 | ИЛ-8<br>пг\мл                | ИЛ-10<br>пг\мл              | ФНО<br>пг\мл                 |
|---|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|   | N, больных              | 10                          | 10                            | 10                           | 10                          | 10                           |
| C | M $\pm$ SD              | 5,9 $\pm$ 2,4<br>(5,0–12,5) | 535 $\pm$ 1352<br>(10–4354)   | 60 $\pm$ 141<br>(8–460)      | 20,7 $\pm$ 19,7<br>(5–47,4) | 10,3 $\pm$ 9,0<br>(4–32,7)   |
| B | Медиана                 | 5,0                         | 68,4                          | 14,5                         | 10,5                        | 6,8                          |
| P | 25%                     | 5,0                         | 24,8                          | 12,5                         | 6,2                         | 4,0                          |
|   | 75%                     | 5,1                         | 133,0                         | 17,0                         | 46,3                        | 15,0                         |
|   | p <sub>1</sub> (U–тест) | 0,31                        | 0,02                          | 0,04                         | 0,17                        | 0,08                         |
|   | n, больных              | 9                           | 9                             | 9                            | 9                           | 9                            |
| O | M $\pm$ SD              | 10,9 $\pm$ 8,1<br>(4–28)    | 2332 $\pm$ 4063<br>(54–12800) | 1036 $\pm$ 2442<br>(12–7500) | 102,3 $\pm$ 120<br>(4–294)  | 23,7 $\pm$ 18,7<br>(4–54)    |
| D | Медиана                 | 9,6                         | 1000,0                        | 124,0                        | 39,1                        | 25,2                         |
|   | 25%                     | 5,0                         | 409,0                         | 20,7                         | 19,2                        | 7,8                          |
|   | 75%                     | 11,3                        | 1482,0                        | 701,0                        | 198,0                       | 35,5                         |
|   | p <sub>2</sub> (U–тест) | 0,52                        | 0,75                          | 0,26                         | 0,62                        | 0,08                         |
|   | N, больных              | 12                          | 12                            | 12                           | 12                          | 12                           |
| Ш | M $\pm$ SD              | 20,8 $\pm$ 28,8<br>(5–106)  | 3011 $\pm$ 4487<br>(27–10870) | 1723 $\pm$ 2799<br>(16–7500) | 208 $\pm$ 350<br>(5–1270)   | 49,4 $\pm$ 39,3<br>(7,5–141) |
| O | Медиана                 | 9,0                         | 1000,0                        | 199,5                        | 107,9                       | 42,5                         |
| K | 25%                     | 5,0                         | 157,5                         | 55,0                         | 11,2                        | 16,6                         |
|   | 75%                     | 26,2                        | 5505,0                        | 2039,0                       | 193,5                       | 70,5                         |
|   | p <sub>3</sub> (U–тест) | 0,17                        | 0,01                          | < 0,01                       | 0,04                        | < 0,01                       |
|   | p (H–тест)              | 0,27                        | 0,02                          | < 0,01                       | 0,11                        | < 0,01                       |
|   | R (Spearman)            | 0,29                        | 0,41                          | 0,6                          | 0,37                        | 0,62                         |
|   | p (R–тест)              | 0,11                        | 0,02                          | < 0,01                       | 0,04                        | < 0,01                       |

Примечание: p<sub>1</sub> — между 1-й и 2-й группой; p<sub>2</sub> — между 2-й и 3-й группой; p<sub>3</sub> — между 1-й и 3-й группой.

ции (ОД) и признаков шока разделены на три группы.

1 группа (107 больных) — ВП + СВР без органной дисфункции,

2 группа (70 больных) — СВР в сочетании с ОД,

3 группа (30 больных) — СВР + ОД + Шок.

Таким образом, при осложнении ВП синдромом СВР, относительная частота развития функциональных органно-системных нарушений составляла — 48,3%, включая шок — 14,5%.

Структура ОД при ВП в момент госпитализации в ОРИТ представлена в табл. 1.

В результате анализа установлено, что первым органом, стоящим в цепи развития функциональных органных повреждений при осложнении ВП синдромом системного воспаления являются сами легкие, что проявлялось снижением их оксигенирующей способности. Коэффициент оксигенации (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) у больных 2-й группы составлял — 279 $\pm$ 91, а при развитии септического шока — 184 $\pm$ 60, в отличие от первой группы пациентов — 373 $\pm$ 38 (p=0,01). Повреждение других органов и систем всегда реализовалось на фоне уже существующего снижения оксигенирующей функ-

ции легких. Наиболее уязвимыми в этом отношении оказались головной мозг и почки.

Сравнение структуры ОД при ВП с таковой при абдоминальном сепсисе (перитонит + СВР + ОД) [15] позволяет отметить некоторые особенности: более низкую частоту развития почечной (38% vs 94,8%) и печеночной дисфункции (21% vs 33,5%). В то же время при ВП чаще наблюдалось развитие энцефалопатии и коагулопатии потребления.

В этой связи, если при перитоните самым распространенным вариантом полиорганного синдрома являлось сочетание ОДН и ОПД, то при внебольничной пневмонии — ОДН + энцефалопатия + ОПД. Частота развития септического шока оказалась одинаковой при локализации инфекционного очага в легких и брюшной полости. Рефрактерный септический шок и прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН), также как и при абдоминальном сепсисе были главными причинами гибели больных с ВП. Увеличение числа органов, вовлеченных в процесс формирования ПОН повышало риск летального исхода. Однако, в отличие от перитонита, при ВП, осложненной сепсисом, все пациенты с синдромом ПОН,

включавшей менее 3-х органов или систем повреждения выжили.

### Роль провоспалительных цитокинов в формировании клиничко-лабораторных проявлений СВР и органно-системных расстройств

Формализация представлений о природе воспаления в виде SIRS произошла в определенной степени случайно и первоначально связана попыткой более точного определения группы больных с сепсисом при проведении клинических испытаний, когда появилось понятие сепсис-синдрома. Следующий шаг был определяющим — согласительная конференция 1991 года American College Chest Physicians\ Society Critical Care Medicine, задачей которой была разработка определения сепсиса, оттолкнувшись от фундаментальных разработок в области воспаления, сформулировала понятие СВР, подчеркнув его неспецифичность. Диагностика СВР стала базироваться на основании регистрации, по крайней мере, двух из четырех клиничко-лабораторных параметров:

- 1) температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
- 2) ЧСС  $> 90$  ударов/мин;
- 3) ЧД  $> 20$  дыхательных движений/мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт ст;
- 4) лейкоциты периферической крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или число палочкоядерных форм более 10 [1].

Предложения по внедрению в клиническую практику критериев СВР обрели как сторонников, так оппонентов. Слабым местом диагностических критериев была их низкая специфичность. Поэтому на первом этапе анализа мы попытались с помощью построения корреляционных взаимосвязей определить влияние цитокинемии на составляющие синдрома СВР у больных с ВП.

В результате оказалось, что в определенной степени такое влияние существует: развитие тахикардии связано, в том числе, с увеличением концентрации ИЛ-10 ( $r=0,34$ ;  $p=0,05$ ) и ЛПСБ ( $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ), а тахипноэ — с ИЛ-8 ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ). На появление юных форм па-

лочкоядерных лейкоцитов и выраженность левого сдвига в формуле крови оказывали влияние все изучаемые нами цитокины: ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,47$ ;  $p<0,01$ ); ИЛ-6 ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ ); ИЛ-8 ( $r=0,57$ ;  $p<0,001$ ); ИЛ-10 ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ); ФНО ( $r=0,38$ ;  $p<0,03$ ).

Между тем, более значимой является оценка взаимосвязи между цитокиновым профилем, содержанием отдельных из медиаторов и тяжестью или стадией инфекционного процесса. Результаты исследования отображены в табл. 2.

Рассмотрение и анализ полученных данных позволяют выйти на формулировку следующих положений.

1. У большинства больных, имеющих клинические проявления СВР в системном кровотоке, регистрируется появление провоспалительных цитокинов. В наибольшей степени и, прежде всего, это касалось ИЛ-6. Действительно, верхняя граница значений у обследованных нами 50 доноров была для ИЛ-1 $\beta$ ;  $10 < 5$  пг/мл; для ФНО $\alpha$   $< 8$  пг/мл; а для ИЛ-8  $< 10$  пг/мл. У отдельных больных уровни гистогормонов в крови превышали нормальное содержание в десятки и сотни раз. Между тем, стало очевидным существование неоднородности цитокинового ответа на инфекционно — воспалительный процесс в легких. Из 10 обследованных пациентов повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 наблюдалось у 9; ФНО $\alpha$  — у 3; ИЛ-1 $\beta$  — у двух человек. Судя по медиане, в среднем в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами увеличивалось содержание и противовоспалительного цитокина ИЛ — 10, но этот ответ также носил индивидуальный характер: у 7-х пациентов данный медиатор вообще не обнаруживался в системном кровотоке.

С нашей точки зрения индивидуальность ответа на очаг повреждения на начальных этапах СВР является своеобразным подтверждением отличия биологических систем от механических, для которых характерна определенная хаотичность и многовариантность реакций.

2. Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР происходило в усло-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции цитокинов с маркерами органно- системной дисфункции шкалы SOFA

| Параметры    | Креатинин |       | Билирубин |       | Балл по Глазго |       | Тромбоциты |       | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> |       |
|--------------|-----------|-------|-----------|-------|----------------|-------|------------|-------|------------------------------------|-------|
|              | r         | p     | r         | p     | r              | p     | r          | P     | r                                  | p     |
| ИЛ-1 $\beta$ | 0,38      | 0,04  | 0,46      | 0,01  | -0,39          | 0,03  | -0,45      | 0,01  | -0,24                              | 0,20  |
| ИЛ-6         | 0,41      | 0,02  | 0,41      | 0,03  | -0,56          | 0,001 | -0,52      | 0,001 | -0,39                              | 0,03  |
| ИЛ-8         | 0,67      | 0,001 | 0,53      | 0,001 | -0,57          | 0,001 | -0,62      | 0,001 | -0,56                              | 0,001 |
| ИЛ-10        | 0,63      | 0,001 | 0,50      | 0,1   | -0,51          | 0,001 | -0,56      | 0,001 | -0,57                              | 0,001 |
| ФНО $\alpha$ | 0,65      | 0,001 | 0,52      | 0,001 | -0,37          | 0,04  | -0,51      | 0,001 | -0,51                              | 0,001 |
| ИЛ-2P        | 0,36      | 0,05  | 0,30      | 0,12  | -0,55          | 0,04  | -0,20      | 0,28  | -0,37                              | 0,04  |

Таблица 4. Содержание цитокинов в плазме крови при септическом шоке

| Параметры  |          | ИЛ-1β | ИЛ-6    | ИЛ-8   | ИЛ-10  | ФНО   |
|------------|----------|-------|---------|--------|--------|-------|
| п, больных |          | 11    | 11      | 11     | 11     | 11    |
| M          | Шок      | 16,5  | 3741,9  | 1325,6 | 140,6  | 50,0  |
| SD         |          | 11,1  | 4836,1  | 2174,3 | 110,8  | 40,9  |
| Минимум    |          | 5,0   | 68,0    | 16,0   | 5,0    | 7,5   |
| Максимум   |          | 35,2  | 12800,0 | 7500,0 | 347,0  | 141,0 |
| Медиана    |          | 13,4  | 1000,0  | 701,0  | 121,0  | 35,5  |
| p (U-тест) |          | 0,03  | 0,02    | < 0,01 | 0,02   | 0,01  |
| п, больных |          | 20    | 20      | 20     | 19     | 20    |
| M          | Без шока | 11,3  | 1065,3  | 801,2  | 108,3  | 18,0  |
| SD         |          | 22,4  | 2513,4  | 2293,3 | 290,4  | 16,7  |
| Минимум    |          | 4,0   | 10,2    | 7,9    | 4,0    | 4,0   |
| Максимум   |          | 106,0 | 10870,0 | 7500,0 | 1270,0 | 54,4  |
| Медиана    |          | 5,0   | 115,0   | 18,9   | 15,3   | 8,9   |

виях дальнейшего статистически значимого увеличения содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 при общей устойчивой тенденции к повышению содержания других провоспалительных медиаторов.

3. Развитие септического шока сочеталось со статистически значимым и устойчивым повышением содержания всего пула провоспалительных цитокинов, за исключением ИЛ-1β. У всех пациентов с шоком регистрировался рост их концентрации: ИЛ-6 — в 5-2000 раз; ИЛ-8 — в 1,6-750 раз; ФНОα — в 2-17 раз.

4. Очевидно, что повышение содержания ключевого противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не компенсирует «воспалительный натиск» и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе воспаление — противовоспаление. Так, если при развитии органной дисфункции и шока содержание ИЛ-6 увеличивается в 290-400, а ИЛ-8 в 100-170 раз от нормальных значений, то ИЛ-10 только в 10-20 раз.

В целом установленные особенности в изменении содержания цитокинов подтверждают современный взгляд на природу сепсиса как прогрессирующее системное воспаление в ответ на наличие локального инфекционного очага [ 2]. В свете принятой на сегодня классификации тяжести инфекции, сепсис, тяжелый сепсис(сепсис с ОД) и септический шок рассматриваются в качестве некоего непрерывного континуума. Результаты, полученные нами при определении достоверности межгрупповых различий с помощью H-теста Крускала-Уоллиса и обнаружение взаимосвязи степени системного воспаления, органно-системных расстройств и уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, посредством расчета коэффициентов ранговой корреляции позволяют утверждать о наличии указанной закономерности и для внебольничной пневмонии. Еще одним важным аргументом служит динамика индекса шкалы SOFA: 0

баллов в группе СВР;  $3,8 \pm 2,4$  — во второй группе и  $8,0 \pm 2,7$  в третьей ( $p < 0,01$ );  $p(H\text{-тест}) < 0,01$ ; коэффициент корреляции —  $+0,87(p < 0,01)$ . О вкладе отдельных провоспалительных цитокинов в развитие функциональных нарушений в конкретных органах можно судить на основании данных табл. 3.

В результате можно утверждать, что все провоспалительные цитокины в той или иной степени участвуют в формировании функциональных органно-системных нарушений. Вероятно, данное обстоятельство связано с неспецифичностью и плеiotропностью их эффекта, а также возможностью влияния некоторых из них (ФНОα) на индукцию синтеза и секреции других медиаторов.

При исследовании статистической значимости взаимосвязи отдельных цитокинов со шкалами количественной оценки тяжести состояния таковая также была обнаружена, и прежде всего, для шкалы SOFA. Общий индекс тяжести полиорганных расстройств имел прямую тесную связь с ФНОα —  $r = 0,61$  ( $p < 0,001$ ); ИЛ-8 —  $r = 0,71$  ( $p < 0,001$ ); ИЛ-6 —  $r = 0,39$  ( $p = 0,03$ ); ИЛ-10 —  $r = 0,59$  ( $p < 0,001$ ); ИЛ-1β —  $r = 0,41$  ( $p = 0,02$ ). Аналогичная взаимосвязь со шкалой общей тяжести состояния APACHE-II была менее заметной и касалась только ФНОα —  $r = 0,61$  ( $p = 0,02$ ); и ИЛ-2p —  $r = 0,559$  ( $p = 0,04$ ).

Как видно из табл. 4, развитие септического шока сочетается с максимальной активацией провоспалительного цитокинового каскада, в отличие от больных, не имевших гемодинамических расстройств, при данном синдроме наблюдалось одновременное повышение в системном кровотоке всего комплекса провоспалительных гистогормонов. Причем, судя по медиане значений вариационного ряда, содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в системной циркуляции при шоке повышалось по сравнению с пациентами без признаков острой сер-

Таблица 5. Влияние цитокинемии на исход внебольничной пневмонии

| Параметры |                  | СРБ   | ЛПСБ  | ИЛ-1В | ИЛ-6    | ИЛ-8   | ИЛ-10  | ФНО   |
|-----------|------------------|-------|-------|-------|---------|--------|--------|-------|
| в         | % больных        | 100,0 | 54,5  | 100,0 | 100,0   | 100,0  | 95,5   | 100,0 |
| ы         | М                | 27,8  | 289,7 | 8,3   | 1205,0  | 244,1  | 48,1   | 23,1  |
| ж         | SD               | 16,8  | 212,3 | 6,0   | 2822,9  | 468,9  | 69,8   | 23,9  |
| и         | Минимум          | 3,8   | 30,0  | 4,0   | 10,2    | 7,9    | 4,0    | 4,0   |
| в         | Максимум         | 63,4  | 682,0 | 28,5  | 12800,0 | 1937,0 | 294,0  | 87,2  |
| ш         | Медиана          | 27,0  | 232,0 | 5,0   | 174,5   | 21,9   | 19,2   | 14,2  |
| и         | 25%              | 16,7  | 125,5 | 5,0   | 59,5    | 14,0   | 6,2    | 5,9   |
| е         | 75%              | 37,2  | 462,0 | 11,3  | 1000,0  | 163,0  | 47,4   | 32,7  |
|           | р (Стьюдент)     | 0,23  | 0,76  | 0,03  | 0,05    | 0,002  | 0,009  | 0,08  |
|           | р (Манн – Уитни) | –     | –     | 0,169 | 0,05    | 0,008  | 0,01   | 0,07  |
| у         | % больных        | 100,0 | 66,7  | 100,0 | 100,0   | 100,0  | 100,0  | 100,0 |
| м         | М                | 38,0  | 259,7 | 24,8  | 3995,2  | 2803,9 | 288,2  | 44,6  |
| е         | SD               | 29,6  | 143,7 | 32,6  | 4843,4  | 3582,7 | 385,3  | 42,3  |
| р         | Минимум          | 1,5   | 21,0  | 5,0   | 27,0    | 16,0   | 5,0    | 7,5   |
| ш         | Максимум         | 96,2  | 412,0 | 106,0 | 10870,0 | 7500,0 | 1270,0 | 141,0 |
| и         | Медиана          | 28,7  | 275,5 | 9,6   | 1140,0  | 236,0  | 198,0  | 37,1  |
| е         | 25%              | 18,9  | 185,0 | 5,0   | 1000,0  | 133,0  | 91,7   | –     |
|           | 75%              | 53,8  | 389,0 | 26,3  | 9870,0  | 7500,0 | 280,0  | –     |

дечно-сосудистой недостаточности в 9 и 35 раз, соответственно. Однако, прямое влияние на уровень среднего артериального давления (САД) оказывали лишь два из них: ИЛ-8 ( $r=-0,41$ ;  $p<0,02$ ); ФНО $\alpha$  ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), а также рецептор ИЛ-2 ( $r=-0,40$ ;  $p=0,03$ ).

#### Преморбидный фон и выраженность системной воспалительной реакции

На формирование системного воспалительного ответа при ВП оказывал влияние и преморбидный фон пациентов. В этом отношении нами было рассмотрено влияние возраста и хронического алкоголизма.

Оказалось, что лица, страдающие хроническим алкоголизмом экспрессировали выброс провоспалительных цитокинов в значимо большей степени, чем пациенты, свободные от данного недуга. Уровень ФНО при поступлении был

выше в 6 раз ( $64,5\pm 9,5$  vs  $9,5\pm 5,9$  пг\мл  $p<0,01$ ); ИЛ-6 — более, чем в 40 раз ( $5654\pm 4896$  vs  $123\pm 60,0$ ;  $p<0,01$ ), а ИЛ-8 в 18-20 раз ( $3060\pm 1435$  vs  $53,6\pm 17,1$   $p<0,01$ ).

Больные с ВП старше 65 лет также характеризовались более выраженным СВ, чем молодого и среднего возраста. Это проявлялось существенно более выраженным повышением ИЛ-6 —  $116\pm 17$  vs  $6401\pm 6398$  и ИЛ-8 —  $46,5\pm 30,5$  vs  $406\pm 351$  ( $p<0,05$ ).

#### Влияние цитокинемии на исход внебольничной пневмонии

Влияние цитокинемии на исход ВП отражено в табл. 5, из которой видно, что определяющие значение в реализации фатального прогноза имеют ИЛ-8 и ИЛ-6. У погибших больных содержание ИЛ-10 также статистически значимо отличалось от значений выздоровевших больных.

Для более корректного заключения о прогностической ценности отдельных медиаторов нами выполнен ROC-анализ, его результаты, отображающие диагностическую точность теста по площади под характеристической кривой представлены в табл. 6.

По итогам ROC — анализа стало очевидным, что ни ФНО, ни ИЛ-6 не обладают достаточной информационной значимостью в прогнозировании исхода, в качестве его предикторов должны использоваться ИЛ-8 и ИЛ-10.

Таблица 6. Сравнительная оценка прогностической значимости цитокинов по результатам ROC-анализа

| Цитокин      | Площадь под характеристической кривой, ( $Q\pm SE$ , 95% CI) | P, по отношению AUROC =0,5 |
|--------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|
| ФНО          | $0,71\pm 0,11$ (0,52 – 0,86)                                 | 0,056                      |
| ИЛ-1 $\beta$ | $0,65\pm 0,11$ (0,46 – 0,81)                                 | 0,18                       |
| ИЛ – 6       | $0,65\pm 0,11$ (0,46 – 0,81)                                 | 0,18                       |
| ИЛ– 8        | $0,81\pm 0,09$ (0,63 – 0,93)                                 | 0,001                      |
| ИЛ-10        | $0,80\pm 0,10$ (0,61 – 0,92)                                 | 0,002                      |

## Выводы

1. У 26,5% больных с внебольничной пневмонией госпитализированных в стационар регистрируется развитие синдрома системной воспалительной реакции. Его начальные проявления характеризуются умеренным повышением содержания провоспалительных цитокинов в системном кровотоке. Выраженность цитокинового ответа носит индивидуальный характер. Пожилой возраст и хронический алкоголизм являются факторами риска гипервоспалительной реакции.

2. Развитие и прогрессирование органной дисфункции происходит на фоне продолжающегося значительного увеличения в крови концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 и неадекватного противовоспалительного ответа. Реализация шокового синдрома связана действием ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и ИЛ-2 $\rho$ .

3. Наиболее высокой информационной значимостью в прогнозировании неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии обладают ИЛ-8 и ИЛ-10.

## Литература

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. Chest 1992; 101: 1644-1655.
2. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med 1996; 24:163-170.
3. Zimmerman I.I., Ringer T.V. Inflammatory responses in sepsis. Crit Care Clin 1992; 8:163-189.
4. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. Цитокины и воспаление 2002; 1: 2: 17.
5. Шабунина Н. Р., Юрченко Л. Н., Медвинский И. Д. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза. Вестник интенсивной терапии. 2000; 2: 58-61.
6. Beal A. L., Cerra F. B. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1999; 279: 226-280.
7. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск, 2003.

Полный список литературы см. на сайте [urmj.ru](http://urmj.ru)

# Сравнение эффективности моксифлоксацина и комбинации цефтриаксон\азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом у военнослужащих срочной службы

И. Ю. Носков, В. А. Руднов, А. С. Зубарев, Ю. Г. Лагерёва

Окружной военный госпиталь №354; УГМА; ГКБ №7, г. Екатеринбург

## Резюме

У 85 пациентов — военнослужащих срочной службы, госпитализированных в ОРИТ по поводу внебольничной пневмонии, осложнившейся развитием сепсиса, выполнена оценка эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон + азитромицин. В результате динамической оценки клинико-лабораторных показателей, включая параметры, характеризующие процесс системного воспаления и тяжесть органно-системной дисфункции установлено, что ступенчатая терапия моксифлоксацином позволяет более быстро купировать синдром системного воспаления и сократить пребывание в ОРИТ в сравнении с комбинацией цефтриаксон\азитромицин.

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, внебольничная пневмония у военнослужащих, сепсис.

И. Ю. Носков — начальник отделения анестезиологии и реанимации ОВГ №354, главный анестезиолог ПУРВО.

В. А. Руднов — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии УГМА, г. Екатеринбург.

А. С. Зубарев — врач отделения анестезиологии и реанимации ГКБ №7, г. Екатеринбург.

Ю. Г. Лагерёва — заведующая лабораторией иммунологии Клинико-диагностического центра ГУЗ, г. Екатеринбург.

Известно, что ранняя адекватная антибактериальная терапия (АБТ) играет определяющую роль в исходе сепсиса [2, 3]. Аналогичные данные получены и для тяжелых форм внебольничной пневмонии (ВП) [1]. В последних рекомендательных документах в качестве стартовой схемы АБП тяжелой ВП рекомендуется комбинация цефалоспоринов 3-й генерации (цефтриаксон, цефотаксим) с антипневмококковой активностью с макролидами или