

## 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 гипертрофического ответа при внебольничной пневмонии являются пожилой возраст и хронический алкоголизм.

Формирование органичной 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 деградации, 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. Лещенко — 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  $-20^{\circ}\text{C}$ . В дальнейшем иммунохемотомлюминесцентным методом на закрытой автоматической системе «Immulate» фирмы DPC определяли в плазме крови содержание циркулирующих цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО- $\alpha$ ; ИЛ-10; рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2p); 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 сравнимых 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 указывали значение и  $r$  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 небольшиничной 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 органо-системных нарушений

	Параметры	ИЛ-1 $\beta$ пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл	ФНО пг/мл
	N, больных	10	10	10	10	10
C	M $\pm$ SD	5,9 $\pm$ 2,4 (5,0–12,5)	535 $\pm$ 1352 (10–4354)	60 $\pm$ 141 (8–460)	20,7 $\pm$ 19,7 (5–47,4)	10,3 $\pm$ 9,0 (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
	$p_1$ (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 (4–28)	2332 $\pm$ 4063 (54–12800)	1036 $\pm$ 2442 (12–7500)	102,3 $\pm$ 120 (4–294)	23,7 $\pm$ 18,7 (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
	$p_2$ (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 (5–106)	3011 $\pm$ 4487 (27–10870)	1723 $\pm$ 2799 (16–7500)	208 $\pm$ 350 (5–1270)	49,4 $\pm$ 39,3 (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
	$p_3$ (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:  $p_1$  — между 1-й и 2-й группой;  $p_2$  — между 2-й и 3-й группой;  $p_3$  — между 1-й и 3-й группой.

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

1 группа (107 больных) — ВП + СВР без органо-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 органо-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 органо-системных повреждений при осложнении ВП синдромом системного воспаления являются легкие, что проявлялось снижением их оксигенирующей способности. Коэффициент оксигенации ( $PaO_2/FiO_2$ ) 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 клинико-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 1991года 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 клинико-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 отражены 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;  $6; 10 < 5$  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-1 $\beta$	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-1 $\beta$ . У всех пациентов с шоком регистрировался рост их концентрации: ИЛ-6 — в 5–2000 раз; ИЛ-8 — в 1,6–750 раз; ФНО $\alpha$  — 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 плейотропностью их эффекта, а также возможностью влияния некоторых из них (ФНО $\alpha$ ) 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 ФНО $\alpha$  —  $r = 0,61 (p < 0,001)$ ; 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-1 $\beta$  —  $r = 0,41 (p = 0,02)$ . Аналогичная взаимосвязь со шкалой общей тяжести состояния APACHE-II была менее заметной и касалась только ФНО $\alpha$  —  $r = 0,61 (p = 0,02)$ ; 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
	p (Стьюдент)	0,23	0,76	0,03	0,05	0,002	0,009	0,08
	p (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

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

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.

**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 $\gamma$ .

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 [umj.ru](http://umj.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. Лагерева  
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 ОГВ №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. Лагерева — 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