

© КУКЕС В.Г., ИГОНИН А.А., 2003

УДК 616.24-002-036.17-092

В.Г.Кукес, А.А.Игонин

КРИТЕРИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

CRITERIA OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

V.G.Kukes, A.A.Igonin

Summary

An absence of a unique approach to an assessment of pneumonia severity makes difficult an objective evaluation of a patient's status. A detection of the disease severity is intended to select patients with the systemic inflammatory response syndrome (*SIRS*), as long as it is based on dysregulation of the immune response and an excessive production of cytokines. The present work was aimed to show how far clinical and laboratory criteria of *SIRS* in pneumonia reflect the systemic inflammatory reaction of an organism. Markers of this reaction are cytokines: interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) and C-reactive protein (*CRP*). The study group involved severe pneumonia patients. The pneumonia patients fitted to the *SIRS* criteria (*ACCP/SCCM*, 1992) were randomly divided into 2 groups according to a severity assessed by the *SAPS II* scale. The control group ($n=30$) formed patients without *SIRS*. IL-6, IL-8, IL-10 and *CRP* blood concentrations were measured in both the groups simultaneously with detection of the *SIRS* signs on the 1st, the 3rd, the 5th, the 7th and the 10th days of the study. The 1st group included the patients ($n=22$) having the death probability of 7.64% (4.67–10.64) according to the *SAPS II* scale; the 2nd group patients ($n=26$) had the same index of 2.28% (0.81–2.93), $p<0.006$. The IL-6 concentration in the 1st group was significantly higher than in the 2nd group and the least IL-6 level was in the controls ($p<0.006$). The total IL-8 value in the 1st group exceeded this parameter in the 2nd and the control groups. But this summary difference between the 1st and the 2nd groups was not statistically reliable ($p>0.05$). The IL-10 level differed greatly ($p<0.0001$) between the 1st and the 2nd study groups as well as compared with the control group patients. The severe pneumonia patients (according to the *SAPS II* scale) demonstrated higher *CRP* concentration than the 2nd group and the controls ($p<0.001$). Patients with pneumonia and *SIRS* signs were found to have high IL-6, IL-8, IL-10 and *CRP* blood concentrations, meanwhile the pneumonia patients without *SIRS* show a level of these markers not increased. So, the *SIRS* criteria characterize the severity of the inflammatory reaction of an organism based on the IL-6, IL-8, IL-10 and *CRP* levels in pneumonia patients.

Резюме

Отсутствие единого подхода к определению тяжелой пневмонии затрудняет объективную оценку состояния больных. Предполагается, что тяжесть заболевания отражает выделение больных пневмонией с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), так как в его основе лежит дисрегуляция иммунного ответа и гиперпродукция цитокинов. В настоящей работе планировалось показать, насколько клинично-лабораторные критерии ССВО при пневмонии отражают системную воспалительную реакцию организма, маркером которой служат цитокины — интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и С-реактивный белок (СРБ). Основную группу составили пациенты с тяжелой пневмонией. Пациенты с пневмонией, соответствующие критериям ССВО (*ACCP/SCCM*, 1992), были рандомизированы на 2 группы в зависимости от степени тяжести, оцененной на основании показателей шкалы *SAPS II*. В контрольную группу ($n=30$) включены пациенты с пневмонией без ССВО. На протяжении исследования на 1, 3, 5, 7 и 10-й день наряду с признаками ССВО в крови у больных обеих групп определялась концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-РБ. 1-ю группу

сформировали пациенты ($n=22$) с вероятностью смертности по шкале *SAPS II* 7,64% (4,67–10,64), 2-ю группу ($n=26$) со значением 2,28% (0,81–2,93) ($p<0,006$). Концентрация ИЛ-6 в 1-й группе была значительно выше, чем во 2-й, а наименьший уровень ИЛ-6 отмечался в контрольной группе ($p<0,006$). Суммарное значение ИЛ-8 в 1-й группе превышало концентрацию в контрольной и 2-й группах. Однако данная суммарная разница между 1-й и 2-й группами оказалась статистически недостоверной ($p>0,05$). Уровень ИЛ-10 достоверно различался ($p<0,0001$) между основными группами — 1-й и 2-й, а также больными, составившими контрольную группу. У пациентов с тяжелым состоянием по шкале *SAPS II* отмечена более высокая концентрация С-РБ, чем во 2-й группе и в группе контроля ($p<0,001$). В системном кровотоке при пневмонии с признаками ССВО выявляется высокая концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-РБ, в то время как у пациентов с пневмонией без ССВО данные маркеры не повышаются. Критерии ССВО характеризуют выраженность воспалительной реакции организма, выявленной на основании уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-РБ, у пациентов с пневмонией.

Несмотря на успехи фармакотерапии, смертность от пневмоний по разным источникам колеблется от 5 до 20% [2,3]. В настоящее время в клинической практике отсутствует единый подход к определению тяжелой пневмонии и характеристике тяжести состояния таких больных. Существуют рекомендации, базирующиеся на оценке объема поражения легочной паренхимы, степени дыхательной недостаточности, экстрапульмональных нарушениях [1]. Также в клиническую практику внедрены различные шкалы (*APACHE*, *SAPS* и т.д.), определяющие у пациентов тяжесть состояния и прогнозирующие исход заболевания на основании комплексной клинической и лабораторно-инструментальной оценки [15,17]. На неблагоприятное течение пневмонии указывает появление признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Комбинация ССВО с верифицированным инфекционным воспалением на основании рекомендаций *ACCP/SCCM* (1992) следует рассматривать как сепсис [6]. По современным представлениям патофизиологической основой сепсиса является дисрегуляция различных звеньев иммунитета, вызванная бактериальными элементами, приводящая к "злокачественному внутрисосудистому воспалению", в основе которого лежит гиперпродукция про- и противовоспалительных медиаторов [5]. В развитии системного воспаления центральное место принадлежит цитокинам. Синтез этих полипептидов при инфекционном процессе происходит как реакция на внешний стимул. На начальных этапах образование цитокинов (преимущественно моноцитарно-макрофагальной системой) носит локальный характер и ограничивается первичным инфекционным очагом [8]. Использование бронхоальвеолярного лаважа при пневмонии позволило выявить высокую концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО α) в лаважной жидкости. При этом выраженность местной воспалительной реакции преобладала над системным образованием медиаторов [14]. При генерализации процесса возрастает концентрация цитокинов в системном кровотоке, усугубляющая "иммунный дисбаланс" и приводящая к дисфункции ранее интактных органов и систем с формированием полиорганной недостаточности [13].

В настоящей работе планировалось показать, насколько клинико-лабораторные критерии ССВО при

пневмонии отражают системную воспалительную реакцию организма, маркером которой служат цитокины, а также изучить возможность применения критериев ССВО для клинической характеристики больных пневмонией.

Обследование больных проводилось на кафедре клинической фармакологии ММА им. И.М.Сеченова, расположенной на базе пульмонологического отделения ГКБ № 23 им. "Медсантруд". В исследование было включено 48 пациентов с пневмонией и ССВО и 30 пациентов с пневмонией без признаков ССВО (контрольная группа). Диагноз пневмонии верифицировался на основании жалоб (кашель, характер мокроты, "плевральные" боли и одышка), лихорадки, данных физикального исследования (аускультативно влажные мелкопузырчатые хрипы или признаки уплотнения легочной ткани) и рентгенографии легких (новые инфильтративные изменения). Для уточнения индивидуального состояния пациентов, соответствующего критериям сепсиса, выработанным *ACCP/SCCM* (1992), рекомендуется использовать системы, оценивающие риск смертности. Тяжесть состояния пациентов определялась ежедневно по шкале *SAPS II* (*Simplified acute physiology score II*) [7]. Показатель риска смертности, оцененный по шкале *SAPS II* в 1-й день исследования и составивший 3%, служил пороговым значением, делящим пациентов с пневмонией и ССВО на 2 группы. В 1-й группе риск смертности по *SAPS II* в 1-й день исследования составил более 3%, во 2-й группе — менее 3%. Клинически значение риска смертности менее 3% характеризовалось только признаками ССВО. Превышение данного показателя происходило в случае присоединения дополнительных клинико-лабораторных изменений (олигурия, повышение мочевины, артериальная гипотензия и т.д.), которые не вписывались в рамки ССВО. К критериям ССВО относятся 2 параметра или более: а) температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; б) ЧСС более 90 в 1 мин; в) ЧД более 20 в 1 мин или $p_a\text{CO}_2 < 32$ мм рт.ст.; г) лейкоциты $>12\,000$ или <4000 , палочко-ядерные $>10\%$ [6]. Все пациенты получали стандартную антибиотикотерапию, базирующуюся на рекомендациях Европейского респираторного общества.

В период с 1-го по 10-й день с момента госпитализации у больных основной и контрольной групп ис-

следовался уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и С-реактивного белка (С-РБ). С-РБ определялся в системном кровотоке иммунотурбидометрическим методом (*R.Greiner, Flach, Germany*) анализатором *Hitachi 917*. Уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в плазме крови измерялся *ELISA*-тестом с использованием наборов фирмы "*Diagnostic Products Corporation*" (США).

Статистическая достоверность оценивалась с помощью непараметрического метода Манна-Уитни *U*-теста. При сравнение более чем двух групп применялся непараметрический тест Крускала-Воллиса. Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена. Данные в работе представлены в виде медианы и 2,5 и 97,5 процентиля (далее см. в скобках). Статистический анализ проводился с помощью пакета *Analyse-It ver. 1.44 (Analyse-it Software, Leeds, Великобритания)*.

В исследование было включено 48 пациентов с пневмонией, соответствующей критериям ССВО, и 30 человек с пневмонией без ССВО, составивших контрольную группу (табл.1). Больные с пневмонией и ССВО были разбиты на 1-ю и 2-ю группы на основании тяжести состояния в 1-й день исследования по шкале *SAPS II*. 1-ю группу сформировали больные со значением *SAPS II* в 1-й день исследования до начала терапии 27 баллов (20–33) и *SAPS II* риском смертности 7,65% (4,8–14%). В течение периода наблюдения на фоне проводимой терапии отмечалась тенденция к снижению риска смертности. В период со 2-го по 7-й день медиана риска смертности понизилась с 4,67 (1,5–7,2%) до 2,93% (0,46–5,82%). Среди пациентов, включенных в 1-ю группу, зарегистрировано 2 летальных исхода, зафиксированных после окончания 10-дневного наблюдения. Непосредственной причиной смерти в обоих случаях стала прогрессирующая дыхательная недостаточность в

Таблица 1
Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=26)	Контроль (n=30)
Возраст, годы	52±15	45±17	57±10
Пол (М/Ж)	12/10	14/12	17/13
ССВО	+	+	–
<i>SAPS II</i> — день 1 (баллы)	27* (20–33)	13* (6–18)	–
<i>SAPS II</i> вероятность смертности — день 1 (%)	7.65** (4,8–14)	1,5** (0.46–2,9)	–

Примечание. * — *p* (Манна-Уитни) <0,0007, ** — *p* (Манна-Уитни) <0,0001.

Таблица 2

Клинические варианты течения пневмоний и их возбудители

Варианты пневмоний	Количество пациентов		
	1-я группа	2-я группа	контроль

Клинические формы пневмоний

Внебольничная приобретенная пневмония	18	26	30
Пневмония на фоне иммунодефицита	3	–	–
Атипичная пневмония	1	–	–

Осложнения пневмоний

Эмпиема плевры	6	1	–
Абсцесс легкого	4	1	–

Возбудители пневмоний

<i>St.pneumonia</i>	6	15	11
<i>St.pyogenes</i>	2	–	–
<i>M.pneumonia</i>	1	–	–
<i>Accinetobacter spp.</i>	2	–	–
<i>Ps.aureginosa</i>	2	–	–
<i>Klebsiela pn.</i>	1	1	–

связи с метапневмоническими осложнениями. Во 2-ю группу вошли пациенты со значением *SAPS II* в 1-й день исследования равным 13 баллам (6–18) и *SAPS II* риском смертности 1,5% (0,46–29%). За время наблюдения изменений в медиане показателя риска смертности не было – 1,5%. 1-я группа достоверно отличалась от 2-й как по значению *SAPS II* (*p*<0,0001), так и по *SAPS II* риску смертности (*p*<0,0007). Состояние больных контрольной группы на основании шкалы *SAPS II* не определялось, так как значение риска смертности приближалось к нулю. Возрастных отличий у всех пациентов не отмечено. Клинические варианты пневмоний у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл.2.

Анализ критериев ССВО (табл.3), предложенных *ACCP/SCCM* (1992), указал на их различную информативность у пациентов с пневмонией в 1-й день исследования. Уровень температуры достоверно не отличался как между пациентами с различным значением *SAPS II*, так и с контрольной группой (*p*>0,13). Аналогичная закономерность выявлена как для общего количества лейкоцитов (*p*=0,1), так и для палочко-ядерных нейтрофилов (*p*=0,09). Достоверно статистическое различие между изучаемыми группами характеризовали ЧДД (*p*<0,001) и ЧСС (*p*<0,01).

Сравнительный анализ критериев ССВО в 1-й день исследования

Параметр	1-я группа ССВО(+)	2-я группа ССВО(+)	контрольная группа ССВО(-)	p
Температура, °C	39 (35,2–39,7)	38,5 (37,4–40)	37,8 (37,6–37,8)	0,13
ЧСС в 1 мин	112 (100–160)	100 (100–130)	88 (86–90)	0,01
ЧДД в 1 мин	28 (24–40)	24 (20–32)	18 (16–20)	0,001
Лейкоциты, тыс/мкл	10,5	11,5 (1,4–26)	7 (6–15)	0,1 (5–10)
Палочко-ядерные лейкоциты, %	15,5 (2–46)	9 (1–58)	6 (3–10)	0,09

Цитокины

У всех больных пневмонией, соответствующей критериям ССВО, в системном кровотоке обнаружен повышенный уровень циркулирующего ИЛ-6. При этом забор материала в 1-й день исследования для

анализа проводился до начала терапии. Наибольшая концентрация цитокина в 1-й группе (медиана 1559 пг/мл; процентиля 266–42452 пг/мл) и во 2-й группе (медиана 78 пг/мл; процентиля 12–454 пг/мл) обнаружена в 1-й день исследования ($p < 0,0001$). В контрольной группе значение ИЛ-6 в 1-й день составило 26 пг/мл (3–59 пг/мл), что соответствовало референтному интервалу. На фоне проводимой терапии концентрация ИЛ-6 за период наблюдения снизилась у всех пациентов и на 10-й день достигла своего минимального значения. Изучаемые группы достоверно отличались по уровню ИЛ-6, в том числе и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Суммарная концентрация в 1-й группе (рис.1) за 10-дневный период наблюдения была значительно выше (медиана 315 пг/мл; процентиля 8–42 452 пг/мл), чем во 2-й (медиана 42 пг/мл; процентиля 4–454 пг/мл). Наименьший уровень ИЛ-6 отмечался в контрольной группе (медиана 15 пг/мл; процентиля 3–59 пг/мл).

Суммарное значение ИЛ-8 в 1-й группе (медиана 88 пг/мл; процентиля 23–3363 пг/мл) превышало концентрацию в контрольной (медиана 42 пг/мл; процентиля 14–89 пг/мл) и во 2-й (медиана 68 пг/мл; процентиля 9–130 пг/мл). Данная суммарная разница между 1-й и 2-й группами оказалась статистически недостоверной ($p > 0,08$). Наибольшая концентрация цитокина получена в 1-й день у пациентов 1-й группы (медиана 301 пг/мл; процентиля 27–3363 пг/мл) по сравнению со 2-й (медиана 81 пг/мл; процентиля 13–730 пг/мл) и контрольной (медиана 30 пг/мл; процентиля 14–42 пг/мл). Однако достоверного различия между 1-й и 2-й группами по уровню ИЛ-8 в 1-й день также не выявлено ($p = 0,11$). Аналогичная зависимость между двумя изучаемыми группами пациентов отмечалась в течение всего исследования.

Уровень ИЛ-10 (рис.2) достоверно различался ($p < 0,0001$) между 1-й и 2-й группами — медиана 29

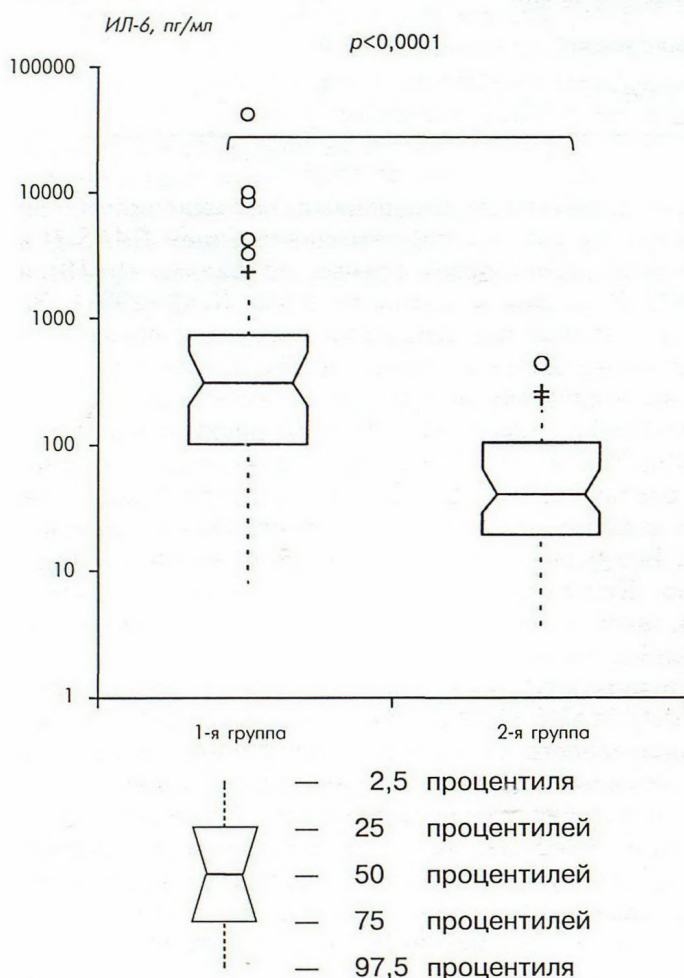


Рис.1. Интерлейкин-6

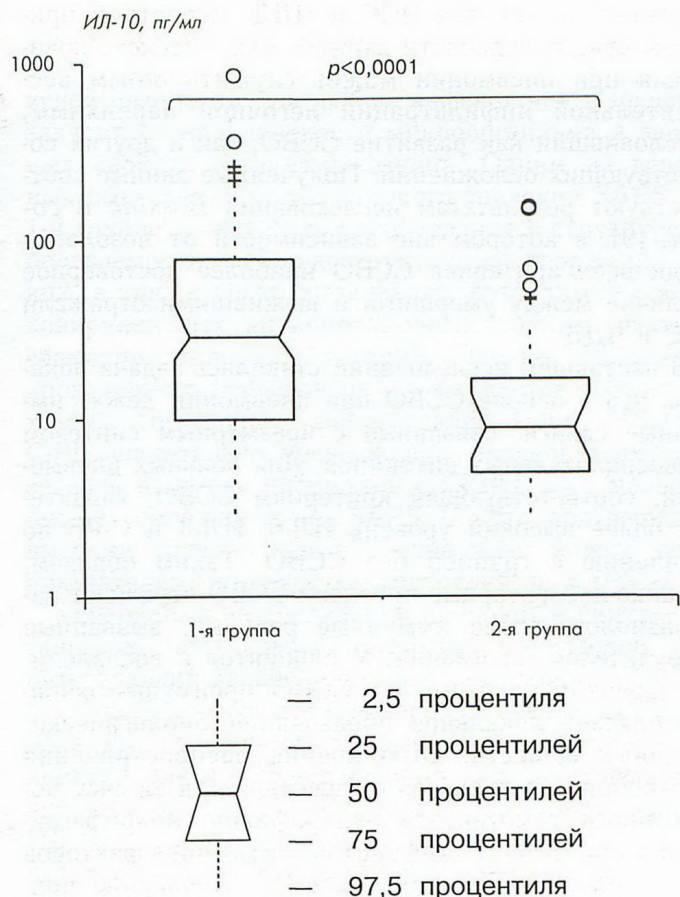


Рис.2. Интерлейкин-10.

пг/мл; процентиля 3–882 пг/мл и медиана 9 пг/мл; процентиля 3–155 пг/мл соответственно, а также больными, составившими контрольную группу (медиана 3 пг/мл; процентиля 3–70 пг/мл). В 1-й день

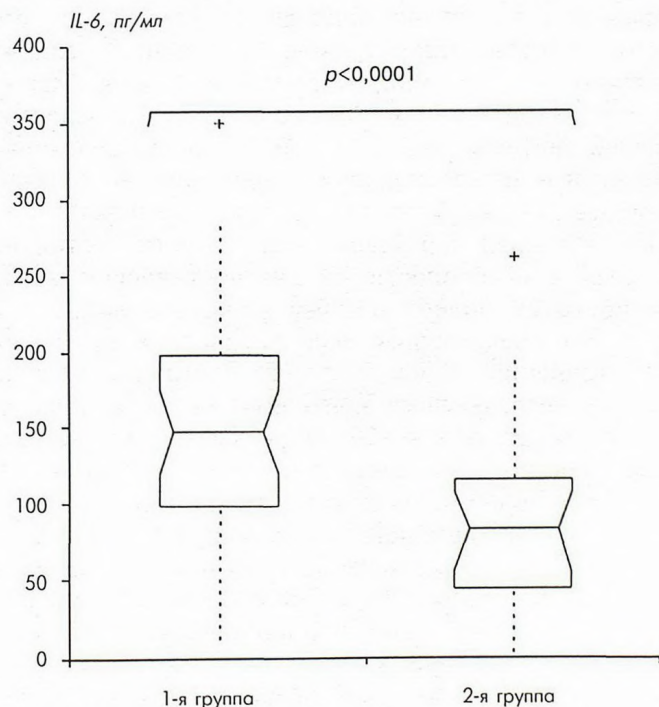


Рис.3. С-РБ.

Таблица 4

Значение коэффициента корреляция за период с 1 по 10-й день между цитокинами, С-РБ и шкалой SAPS II

	ИЛ-6	ИЛ-10	С-РБ	SAPS II
ИЛ-6	–	0,61	0,67	0,61
ИЛ-10	0,61	–	–	0,40

наибольший показатель ИЛ-10 ($p=0,02$) отмечен в 1-й группе (медиана 117 пг/мл; процентиля 8–885 пг/мл) по сравнению со 2-й (медиана 15 пг/мл; процентиля 14–155 пг/мл). В течение всего времени наблюдения отмечалось снижение концентрации ИЛ-10 с минимальным уровнем на 10-й день исследования ($p=0,07$). В контрольной группе медиана значения ИЛ-10 за 5 дней исследования находилась в пределах референтного интервала. Значительной динамики в показателях у пациентов с пневмонией без ССВО за этот период не наблюдалось.

Повышенный уровень С-РБ зафиксирован у всех больных как основной (1-я и 2-я), так и контрольной групп. У пациентов с тяжелым состоянием по шкале SAPS II (рис.3) отмечена более высокая концентрация С-РБ (медиана 148 пг/мл; процентиля 12–350 пг/мл), чем во 2-й группе (медиана 84 пг/мл; процентиля 2–263 пг/мл) и в группе контроля (медиана 15 пг/мл; процентиля 3–67 пг/мл). Максимальный уровень СРБ в 1-й день исследования был выявлен у пациентов 1-й группы (медиана 213 пг/мл; процентиля 135–350 пг/мл) с достоверным отличием ($p=0,004$) по сравнению с показателем 2-й

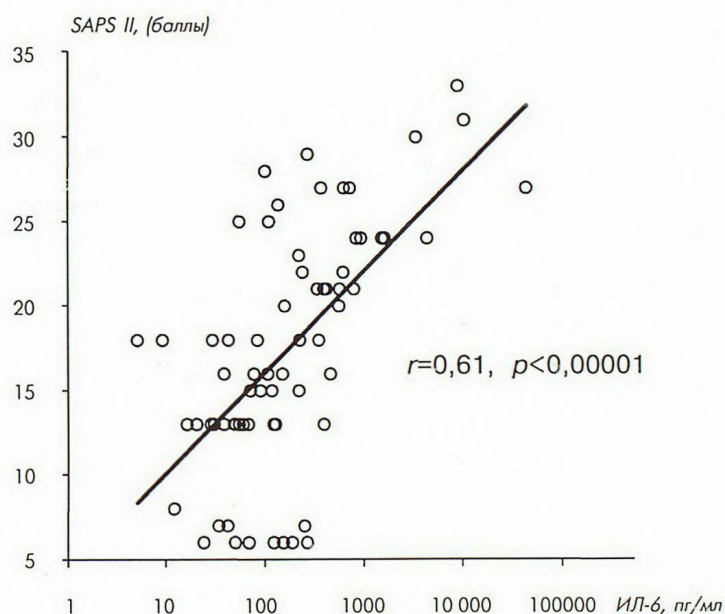


Рис.4. Корреляция между уровнем ИЛ-6 и значением шкалы SAPS II за период с 1 по 10-й день исследования.

группы (медиана 121 пг/мл; процентиля 30–263 пг/мл). К 10-му дню наблюдения, когда значение С-РБ значительно снизилось, достоверной разницы в уровне изучаемого протеина у больных сравниваемых групп не отмечено ($p > 0,05$). За время исследования между цитокинами, С-РБ и шкалой *SAPS II* выявлена различная степень корреляции (табл.4). В частности, наиболее информативным индикатором системного воспаления, который продемонстрировал высокую степень корреляции с *SAPS II*, является ИЛ-6 (рис.4).

Первичная реакция на проникновение возбудителя в нижние дыхательные пути проявляется в локальном воспалительном ответе, заключающемся в активации альвеолярных макрофагов и запуске активации каскада эндогенных медиаторов, в том числе цитокинов. Высокая степень корреляции между ИЛ-6 в системном кровотоке и тяжестью состояния, оцененной по шкале *SAPS II*, предполагает возможность использования данного медиатора как индикатора тяжести у больных пневмонией. Выявленная повышенная концентрация С-РБ и высокая корреляция с ИЛ-6 указывает на связь между ИЛ-6 и острой фазовой реакцией (рис.5).

Клиническая ценность критериев ССВО была продемонстрирована на примере заболеваний различной этиологии [9]. Однако данные по использованию этих параметров при пневмонии крайне ограничены. Лихорадка вне зависимости от этиологического фактора в большинстве случаев ассоциируется с тахипноэ, тахикардией и лейкоцитозом. Однако у изучаемых больных сепсисом в результате развития бактериальной пневмонии такой закономерности не выявлено. Среди всех критериев ССВО статистически достоверное различие на день включения в исследование между двумя основными и контрольной группами об-

наружено только для ЧСС и ЧДД. Вероятной причиной чувствительности данного клинического показателя при пневмонии может служить объем воспалительной инфильтрации легочной паренхимы, обусловивший как развитие ССВО, так и других сопутствующих осложнений. Полученные данные соответствуют результатам исследования *Bossink и соавт.* [9], в котором вне зависимости от нозологии среди всех критериев ССВО наиболее достоверное различие между умершими и выжившими отражали ЧСС и ЧДД.

В настоящем исследовании ставилась задача показать, что в основе ССВО при пневмонии лежат иммунные сдвиги, связанные с чрезмерным синтезом провоспалительных цитокинов. Для больных пневмонией, соответствующей критериям ССВО, характерен более высокий уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и С-РБ по сравнению с группой без ССВО. Таким образом, клинико-лабораторные признаки ССВО отражают патофизиологические иммунные реакции, вызванные возбудителем пневмонии. У пациентов с воспалением паренхимы легких без ССВО преимущественно преобладает локальное образование биологически-активных веществ. Ограничение распространения инфекционного процесса осуществляется за счет повышенного хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов-моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, активации факторов коагуляции в первичном очаге [8]. Появление признаков сепсиса свидетельствует о неблагоприятном течении патологии, а увеличение числа критериев ССВО соответствует более тяжелому прогнозу заболевания [9]. В системном кровотоке увеличивается концентрация про- и противовоспалительных медиаторов. Срыв ауторегуляторных механизмов ведет к массивному системному воспалению, характеризующемуся развернутым ССВО и тяжелым сепсисом. Поражение эндотелия приводит к повышению его проницаемости, микротромбообразованию, сладж-синдрому, блокаде микроциркуляции [16,18]. Постепенное истощение свертывающей–противосвертывающей системы, вазодилатация, перераспределение жидкости в интерстициальное пространство создают предпосылки для развития септического шока.

Качественная характеристика тяжести состояния больных в особенности на диагностическом этапе способствует более точному решению вопроса о стратегии предстоящих терапевтических процедур. Для уточнения индивидуального состояния пациентов, соответствующего критериям сепсиса, разработанным *ACCP/SCCM* (1992), рекомендуется использовать системы, оценивающие риск смертности. В связи с гетерогенной клинической симптоматикой пациенты с пневмонией, соответствующей критериям ССВО, были разделены на 2 группы на основании тяжести состояния. Риск смертности 3% служил разделяющим значением, что клинически было обусловлено присутствием у больных 1-й группы, помимо признаков ССВО, почечной недостаточности, артериальной гипотензии, нарушения уровня сознания, а

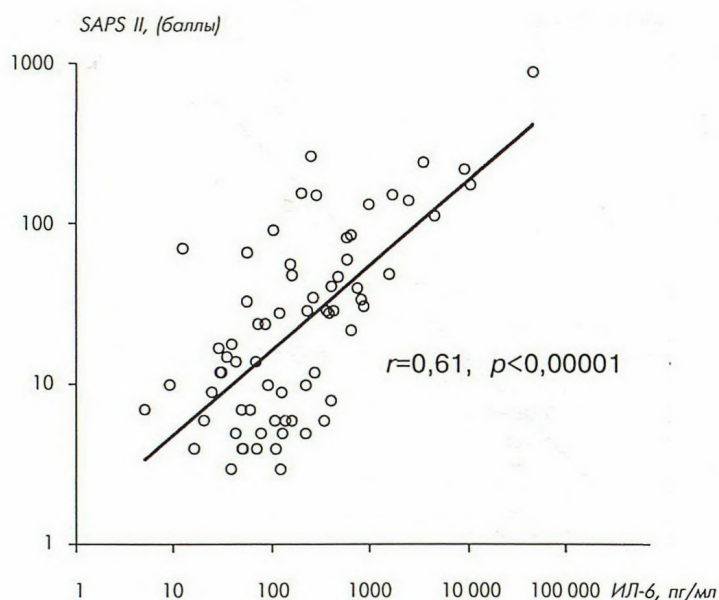


Рис.5. Корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-10 за период с 1 по 10-й день исследования.

также декомпенсированного кислотно-щелочного и водно-электролитного равновесия. Тяжесть протекающей патологии при любом инфекционном процессе зависит от вирулентности микроорганизма и защитных свойств организма-хозяина. Одним из вероятных объяснений более высокого значения *SAPS II* в 1-й группе может быть преобладание в структуре заболеваемости гнойно-деструктивного поражения легких, а также среди выделенных возбудителей высоковирулентных антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий. Однако, по данным проведенного исследования, у пациентов с более тяжелым состоянием концентрация ИЛ-6, ИЛ-10 и С-РБ значительно превосходила уровень этих показателей в группе пневмонии с ССВО, но с меньшим риском смертности по *SAPS II*. Это подтверждает высокий уровень прямой корреляции между этими показателями и тяжестью состояния по *SAPS II*.

Генерализация воспаления приводит к синтезу организмом противовоспалительных медиаторов, препятствующих дальнейшему распространению процесса. Показано, что противовоспалительные цитокины обладают способностью подавлять как функцию моноцитов, так и в целом ингибировать лейкоцитарную активность [4,11]. Изучение динамики уровня ИЛ-10, принадлежащего к противовоспалительным цитокинам, показало высокий уровень прямой корреляции с ИЛ-6, что свидетельствует о протективной роли ИЛ-10, балансирующего воспалительный ответ организма. Этот вывод подтверждается фактом низкой концентрации ИЛ-10 при невысоком уровне ИЛ-6 в контрольной группе пациентов с пневмонией без ССВО. Повышенное образование ИЛ-10 соответствовало пациентам с высоким уровнем ИЛ-6, доказывающее гипотезу, что при пневмонии с ССВО, как при частном случае сепсиса, противовоспалительный ответ тем сильнее, чем интенсивней активация провоспалительного каскада. В исследовании *Glynn и соавт.* [12] у больных внебольничной приобретенной пневмонией также отмечен высокий уровень корреляции между ИЛ-6 и ИЛ-10. Было высказано предположение, что синтез противовоспалительных медиаторов ограничивает воспалительную реакцию и органые нарушения. Вероятно, такой вариант иммуномодуляции носит протективное значение. Однако в связи с тем, что результатом воздействия ИЛ-10 может быть иммунная супрессия со снижением активности как гуморального, так и клеточного иммунитета, подавление образования и хемотаксиса нейтрофилов, понижение синтеза ИЛ-8 [10], остается неясным и требует дальнейшего изучения влияние противовоспалительных медиаторов на активность иммунокомпетентных клеток, скорость элиминации возбудителя, длительность заболевания и частоту осложнений у больных тяжелой пневмонией. Таким образом, использование критериев ССВО позволяет выделить больных пневмонией с различной степенью выраженности системной воспалительной реакции в ответ на бактериальную инвазию. Повидимому, при

пневмонии появление сопутствующих нарушений органов и систем возникает только у больных, соответствующих критериям ССВО, на фоне чрезмерного синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, связанного с дисрегуляцией иммунного ответа организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нониов В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний у лиц старше 60 лет. Клин. фармакол. и тер. 1994; 2: 49–52.
2. Нониов В.Е. Внебольничные пневмонии. Consilium Medicum 2000; 2 (10): 396–400.
3. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. Пульмонология 1999; 9: (2): 6–9.
4. Abraham E. Physiologic stress and cellular ischemia: Relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. Crit. Care Med. 1991; 19: 613–618.
5. Adrie C., Pinsky M.R. The inflammatory balance in human sepsis. Int. Care Med. 2000; 26: 364–375.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and multiple-organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644–1655.
7. Bone R.C. et al. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. J.A.M.A. 1993; 270 (24): 2957–2963.
8. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the SIRS and the MODS. Ann. Intern. Med. 1996; 125 (8): 680–687.
9. Bossink W.J. Prediction of mortality in febrile medical patients. How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? Chest 1998; 113 (6): 1533–1540.
10. Cassatella M.A., Meda L., Bonora S. et al. IL-10 inhibits the release of pro-inflammatory cytokines. J. Exp. Med. 1993; 178: 2207–2211.
11. De Waal Malefyt R., Haanen J., Spits H. et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. J. Exp. Med. 1991; 174 (4): 915–924.
12. Glynn P., Coakley R. Circulating IL-6 and IL-10 in CAP. Thorax 1999; 54: 51–55.
13. Cox W.J., Bone R.C., Krausch D. Interferon-gamma in the treatment of the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) — a new approach: proof of principle. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 389–393.
14. Monton C. et al. Cytokine expression in severe pneumonia: A bronchoalveolar lavage study. Crit. Care Med. 1999; 27: 1745–1753.
15. Oleachea P.M., Quintana J.M., Gallardo M.S. et al. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. Intensive Care Med. 1996; 22: 1294–1299.
16. Petrak R.A., Balk R.A., Bone R.C. Prostaglandins, cyclo-oxygenase inhibitors, and thromboxane synthesis inhibitors in the pathogenesis of multiple organ failure. Crit. Care Clin. 1989; 35: 303–314.
17. Rello J., Rodriguez R., Jubert P. et al. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: Epidemiology and prognosis. Clin. Infect. Dis. 1996; 23: 723–728.
18. Sigurdsson G.H., Christenson J.T., Bader el-Rakshy M. et al. Intestinal platelet trapping after traumatic and septic shock: an early sign of sepsis and multiorgan failure in critically ill patients? J.A.M.A. 1992; 20: 458–467.

Поступила 19.01.01