

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И IL-6 КАК МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Журавлева Ю.А.¹, Зотова Н.В.^{1,2}, Соломатина Л.В.¹

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В настоящее время, несмотря на широкое употребление понятий «системное воспаление» (СВ) и «системная воспалительная реакция» (СВР), нет общепринятых критериев их верификации. Зачастую эти процессы отождествляют (что методологически неверно) и ассоциируют с повышением провоспалительных медиаторов в крови. Однако СВ — это сложный процесс, который требует интегральных критериев, включающих оценку выраженности СВР (уровней реактивности) и дополнительных феноменов СВ: микротромбообразования, системной альтерации и дистресс-реакции нейроэндокринной системы. При этом возникает необходимость в оценке отдельных показателей СВ в качестве более доступной для медицинской практики альтернативы использования более сложных интегральных показателей. Цель — оценить диагностическую эффективность уровней CRP и IL-6 как маркеров острого и хронического системного воспаления. Для изучения острого СВ были проанализированы данные пациентов с острыми критическими состояниями инфекционного и неинфекционного генеза, для изучения хронического СВ — данные пациентов с аутоиммунными заболеваниями, хронической органной недостаточностью и другими хроническими деструктивными заболеваниями. Выраженность СВР основывалась на расчете интегрального показателя — уровня реактивности (УР). Дифференциация воспалительного процесса на классическое (КВ) и системное воспаление проводилась с помощью ранее предложенной нами шкалы СВ, верификация хронического СВ (ХрСВ) — с помощью шкалы ХрСВ. СВ (или ХрСВ) выявлено во всех группах пациентов, при этом частота регистрации СВ у пациентов с острыми состояниями повышалась при развитии ПОН. Частота развития СВР во всех группах была выше, что подтверждает невозможность отождествления этих процессов. ROC-анализ показал, что уровень CRP обладает неудовлетворительной диагностической эффективностью в отношении развития СВ/ХрСВ ($AUC < 0,6$), а IL-6 — очень хорошей ($AUC 0,8-0,9$). Прогностическая ценность маркеров для регистрации феномена СВР была выше, при этом AUC_{IL-6} превышала AUC_{CRP} . Таким образом, IL-6 при многих острых и хронических патологиях по диагностической эффективности более близок к интегральным показателям, чем CRP, а динамика IL-6 в крови может использоваться для прогнозирования и оценки осложнений, связанных с острым и хроническим СВ, а также для назначения и мониторинга результатов антицитокиновой терапии.

Ключевые слова: системное воспаление, системная воспалительная реакция, С-реактивный белок, IL-6

Адрес для переписки:

Соломатина Лилия Владимировна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Address for correspondence:

Solomatina Liliya V.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,
Russian Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Образец цитирования:

Ю.А. Журавлева, Н.В. Зотова, Л.В. Соломатина
«Диагностическая эффективность С-реактивного
белка и IL-6 как маркеров системного воспаления»
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 2. С. 173–180.
doi: 10.46235/1028-7221-1146-DEO
© Журавлева Ю.А. и соавт., 2022

For citation:

Yu.A. Zhuravleva, N.V. Zotova, L.V. Solomatina
“Diagnostic efficacy of C-reactive protein and IL-6 as markers
of systemic inflammation”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2,
pp. 173–180.
doi: 10.46235/1028-7221-1146-DEO
DOI: 10.46235/1028-7221-1146-DEO

DIAGNOSTIC EFFICACY OF C-REACTIVE PROTEIN AND IL-6 AS MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION

Zhuravleva Yu.A.^a, Zotova N.V.^{a, b}, Solomatina L.V.^a

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Currently, despite widespread use of the terms “systemic inflammation” (SI) and “systemic inflammatory response” (SIR), there are no generally accepted criteria for their verification. These processes are often identified (which is methodologically incorrect) and associated with an increase in pro-inflammatory mediators in the blood. However, SI is a complex process that requires integral criteria including assessment of SIR as reactivity level, and additional SI phenomena, such as microthrombosis, systemic alteration, and distress of the neuroendocrine system. At the same time, there is a need to assess individual CB indicators as a more affordable alternative for medical practice than the use of complex integral indicators. Our objective was to evaluate diagnostic efficacy of CRP and IL-6 levels as markers of acute and chronic systemic inflammation.

The data of patients with acute critical conditions of infectious and non-infectious genesis were analyzed to study acute systemic inflammation (SI), data of patients with autoimmune diseases, chronic organ failure and other chronic destructive diseases were analyzed to study chronic systemic inflammation (ChrSI). SIR severity was evaluated by the calculation of an integral index – reactivity level (RL). Differentiation of the inflammatory process to either classical inflammation (CI), or systemic inflammation was carried out using the previously proposed scale of SI, verification of chronic systemic inflammation was performed by means of ChrSI scale. SI (or ChrSI) was revealed in all groups of patients, and the frequency of SI registration in patients with acute conditions increased with development of multi-organ failure. The frequency of SIR was higher in all groups, thus confirming inability to equate these disorders. ROC analysis showed that CRP level had poor diagnostic efficacy on the development of SI/ChrSI ($AUC < 0.6$), and IL-6 level had very good diagnostic value ($AUC 0.8-0.9$). The prognostic value of the markers for detecting the SIR was higher, with AUC_{IL-6} exceeding AUC_{CRP} . Thus, IL-6 in many acute and chronic pathologies is sufficiently closer to integral indices than C-reactive protein with respect to diagnostic efficiency, and the dynamics of IL-6 in blood may be used to predict and evaluate complications associated with acute and chronic SI, as well as to prescribe and monitor the results of anticytokine therapy.

Keywords: systemic inflammation, systemic inflammatory response, C-reactive protein, IL-6

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

Введение

Воспалительные механизмы являются основой патогенеза большинства острых и хронических заболеваний. При этом понятие «воспаление» выходит за рамки канонических представлений о развитии воспалительного процесса [3], и мы выделяем системное воспаление (СВ) в самостоятельный вид общепатологического процесса, не эквивалентный системной воспалительной реакции (СВР) и тем более отличающийся от классического воспаления (КВ) [3]. Фабула острого СВ имеет характерные клинические признаки: рефрактерный шок, коагулопатия по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, быстро прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН). Однако важной проблемой являются начальные, пограничные проявления СВ, которые необходимо своевременно диа-

гностировать и дифференцировать от системных признаков других провоспалительных процессов. Еще более сложной задачей является верификация и определение клинической и патогенетической значимости хронического СВ, которое не имеет четких клинических эквивалентов.

Наибольшую трудность представляет собой дифференциация СВ и СВР, которая заключается в накоплении в плазме крови провоспалительных медиаторов [14]. Мы рассматриваем СВР как основной, но не единственный феномен сложного процессоконтекста СВ, а по интенсивности СВР отделяем КВ от СВ, а также выделяем переходные фазы процесса СВ [14].

Анализ литературных источников продемонстрировал, что системное воспаление отождествляется с повышением сывороточных уровней основных провоспалительных маркеров – острофазных белков и цитокинов (что методологически неверно). При этом особое внимание уделяется двум показателям – С-реактивному белку (CRP) и IL-6.

Основная роль CRP – распознавание и элиминация чужеродных патогенов, однако он участвует и в элиминации продуктов распада собственных клеток, а его синтез гепатоцитами возрастает при воспалительных процессах как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Значения CRP, предлагаемые различными исследователями в качестве критерия идентификации СВ, варьируют в широком диапазоне: от 3-5 мг/л [2] при хронических заболеваниях и до 200 мг/л и выше при острых состояниях (сепсисе) [7]. При критических состояниях его уровень может служить предиктором летального исхода [8]. Повышение концентрации сывороточного CRP у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями рассматривается в качестве предиктора кардиоваскулярной патологии [11] и коррелирует с ухудшением состояния пациентов [12].

Другой популярный среди клиницистов прогностический маркер СВ – провоспалительный цитокин IL-6, за счет плейотропности вовлекаемый в воспалительный процесс при разных нозологиях. Уровень IL-6 используется как прогностический показатель исхода сепсиса [9], однако его повышение не специфично к инфекционному воспалению и наблюдается также и при остром стерильном воспалении [4], и при хронических заболеваниях неинфекционного генеза [5, 10].

Цель исследования заключалась в оценке диагностической эффективности уровней CRP и IL-6 как маркеров развития острого и хронического системного воспаления.

Материалы и методы

Пациенты

Для изучения острого СВ были проанализированы данные пациенты с острыми критическими состояниями инфекционного и неинфекционного генеза, для изучения хронического СВ – данные пациентов с аутоиммунными заболеваниями, хронической органной недостаточностью и другими хроническими деструктивными заболеваниями.

1. Глубокие флегмоны голени – III-IV уровень поражения мягких тканей у военнослужащих, с признаками ПОН у всех пациентов (диапазон баллов по шкале SOFA от 2 до 5 баллов, средний балл – 3,6), лечение в хирургическом отделении (не в отделении интенсивной терапии (ОИТ)). Исследование проводилось сразу после хирургического лечения воспалительного очага (основной этиологический фактор – *Staphylococcus aureus*), n = 40, возраст – 20,4±2,4 года. Согласно консенсусу Sepsis-3 (2016), группа соответствует определению «сепсис», однако, в связи с различием клинической картины в сравнении с паци-

ентами других групп с сепсисом, данная группа представлена отдельно.

2. Сепсис-2 (консенсус Sepsis-2 (2001), под сепсисом понимали развитие синдрома СВР и наличие/подозрение инфекции); без признаков ПОН, лечение в ОИТ, обследование на 1-2-е сут. после госпитализации, n = 31, возраст – 37,6±18,4 лет, мужчин 63,3%, средний балл по шкале SOFA – 1,1, диапазон – 0÷2 балла.

3. Сепсис (Sepsis-3) 1-2-е сут. после поступления в ОИТ, n = 46, возраст – 47,1±16,6 лет, мужчин 60,9%, средний балл по SOFA – 5,5, диапазон – 2÷10 баллов. Исходные заболевания для всех групп больных сепсисом: пневмония, перитониты, акушерский сепсис и другие; все пациенты этой и других групп (Sepsis-3) проходили интенсивную терапию в ОИТ. Летальные исходы в 23,9% случаев (n = 11).

4. То же + септический шок (СШ), n = 14, возраст 49,1±17,8 лет, мужчин 57,1%, шкала SOFA 6÷14, средний балл – 9,75. Летальные исходы в 71,4% случаев (n = 10).

5. Сепсис-2 на 5-7-е сут. наблюдения, n = 12, возраст 41,1±17,3 лет, мужчин 58,3%, диапазон SOFA – 0÷2, средний балл – 0,75.

6. Сепсис (Sepsis-3) 5-7-е сут. после поступления в ОИТ, n = 13, возраст 40,2±14,2 лет, мужчин 61,5%, диапазон SOFA – 3÷10, средний балл – 5,7. Летальные исходы в 30,7% случаев (n = 4).

7. Третичный перитонит с ПОН (ТП ПОН) и затяжным подострым септическим процессом – более 14 дней с момента госпитализации в ОИТ, n = 34, возраст – 51,5±16,6 года, мужчин 58,8%, SOFA балл не рассчитывался. Летальные исходы в 29,4% случаев (n = 10).

8. То же + развитие СШ (ТП СШ), n = 17, возраст – 50,2±15,6 лет, мужчин 64,7%, SOFA не рассчитывалась. Летальные исходы (n = 16) в 94,1% случаев.

9. Политравма – острые множественные повреждения двух и более различных областей тела, требующие интенсивной терапии в ОИТ, без ПОН, 1-2-е сут. госпитализации, n = 25, возраст – 38,28±12,1 лет, мужчин 68,0%, диапазон SOFA – 0÷2, средний балл – 0,92.

10. То же с ПОН, n = 51, возраст – 37,8±14,9 года, мужчин 67,4%, диапазон SOFA – 2÷12, средний – 4,96. Летальные исходы (n = 11) в 21,6% случаев.

11. Политравма без ПОН на 5-7-е сут. наблюдения, n = 42, возраст – 40,4±13,3 лет, мужчин 70,7%, SOFA – 0÷3, средний балл – 0,74.

12. То же с ПОН, n = 18, возраст – 39,4±15,1 года, мужчин 64,7%, SOFA – 2÷16, средний балл – 6,75. Летальные исходы (n = 9) в 50,0% случаев.

13. То же, 10-е сут. наблюдения, $n = 22$, 1 пациент с ПОН и летальным исходом (4,54%), возраст – $37,9 \pm 12,6$ года, мужчин 52,0%. SOFA – 0 ± 3 , средний балл – 0,81.

14. Системная красная волчанка – СКВ ($n = 49$, возраст – $43,7 \pm 13,3$ лет, мужчин 6,1%, длительность заболевания – $11,9 \pm 9,4$ лет). Все пациенты соответствовали критериям American College of Rheumatology (1982).

15. Ревматоидный артрит ($n = 42$, возраст – $53,1 \pm 14,3$ лет, мужчин 9,5%, длительность заболевания – $7,1 \pm 7,4$ лет). Пациенты соответствовали критериям American College of Rheumatology (1987). 90,5% пациентов были серопозитивны.

16. Реактивный артрит, вызванный *Chlamydia trachomatis* ($n = 30$, возраст – $42,4 \pm 14,3$ лет, мужчин 39,3%).

17. Анкилозирующий спондилит ($n = 27$, возраст – $41,0 \pm 13,1$ лет, мужчин 85,2%). Диагноз АС основывался на модифицированных критериях АС (Нью-Йорк, 1984).

18. Псориатический артрит ($n = 12$, возраст – $52,9 \pm 6,1$ лет, мужчин 50%). Все пациенты соответствовали классификационным критериям CASPAR.

19. Хроническая ревматическая болезнь сердца – РБС ($n = 15$, возраст – $55,3 \pm 13,0$ лет, мужчин 14,3%). Все пациенты соответствовали критериям World Heart Federation (2012).

20. Хроническая сердечная недостаточность – ХСН ($n = 49$, возраст – $80,7 \pm 4,3$ лет, мужчин 73,5%). В исследование включались пациенты не моложе 70 лет, относящиеся к II-IV функциональному классу (согласно критериям NYHA), клинически стабильные.

21. Терминальная почечная недостаточность – ТПН ($n = 42$, возраст $45,4 \pm 13,9$ лет, мужчин 47,6%), обусловленная хроническим гломерулонефритом ($n = 22$), хроническим пиелонефритом ($n = 12$) и диабетической нефропатией ($n = 8$). Диагноз ТПН основывался на критериях K/DOQI (2002). Все пациенты получали заместительную терапию программным гемодиализом продолжительностью 12 часов в неделю. Длительность диализного стажа составила $63,0 \pm 9,6$ месяцев. Забор крови производился непосредственно перед сеансом гемодиализа.

22. Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), обусловленная атеросклеротическим повреждением общей бедренной артерии ($n = 38$, возраст $65,8 \pm 9,1$ лет, мужчин 67,6%). Все пациенты по классификации Rutherford имели III степень ХИНК. Забор крови производился на этапе подготовки к высокой ампутации бедра.

23. Вялוגранулирующая рана ($n = 42$, возраст $19,4 \pm 0,5$ лет, мужчин 100%) обусловленная хирургическим лечением флегмоны голени (50,5%

случаев), микротравмами (44,5%) и рожистым воспалением (5%). Продолжительность гнойного процесса у всех пациентов превышала 90 дней, площадь повреждения составила 10-25 см².

24. Летальные исходы (ЛИ) – все пациенты с летальными из описанных выше групп №№ 1-13, $n = 71$.

Контрольная группа – доноры крови ($n = 50$, возраст $34,1 \pm 10,4$ года, мужчин 52%).

Группа сравнения – пожилые, не имеющие острых и обострений хронических заболеваний, системных деструктивных заболеваний ($n = 22$, возраст $68,5 \pm 5,8$ лет, мужчин 59,1%).

Используемые методы

Оценка выраженности СВР основывалась на расчете интегрального показателя – уровня реактивности – УР (определялся на основании значений сывороточных концентраций IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP) [14]. Дифференциация воспалительного процесса КВ и СВ проводилась с помощью ранее предложенной нами шкалы СВ [13], верификация ХрСВ – с помощью шкалы ХрСВ [1]. Расчет шкал основывался на определении значений УР и уровней D-димеров, миоглобина, тропонина I, кортизола. Уровни всех молекулярных маркеров в плазме крови измеряли иммунохемилюминесцентным методом (Immulite, Siemens Medical Solutions Diagnostics, США).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программных пакетов SPSS for Windows 15.0 (SPSS Inc., США) и Statistica 12.0 (Stat Soft, Inc., США). Описательная статистика представлена: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Корреляционные связи анализировали с помощью критерия Спирмена (r). Диагностическая эффективность оценивалась с помощью ROC-анализа. При интерпретации показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve) использовали общепризнанную экспертную шкалу [6]. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота регистрации СВ у пациентов с острыми состояниями повышалась в группах критических больных при развитии ПОН (до 82,35% в группе ТП ПОН) и СШ (100%) (табл. 1); обратная закономерность прослеживалась в отношении выявления КВ. Это свидетельствует об ассоциации наиболее тяжелых состояний с развитием СВ, однако не абсолютной. При этом частный феномен СВР в указанных группах регистрировался практически у всех пациентов, но он не специфичен к конкретной нозологии и исходу.

ТАБЛИЦА 1. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП (M±SD)

TABLE 1. DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE GROUPS (M±SD)

| Группы Groups | IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL | CRP, мг/дл CRP, mg/dL | УР RL | Регистрация феномена СВР, % SIR, % | Регист- рация КВ, % CI, % | Регист- рация СВ/ ХрСВ, % SI/ ChrSI, % |
|---|----------------------------|--------------------------|-----------|---|---|---|
| Доноры Donors | 2,02±0,45 | 2,56±2,40 | 0,00±0,00 | 0 | 0 | 0 |
| Пожилые Eldery | 2,32±1,19 | 5,23±5,25 | 0,18±0,39 | 0 | 0 | 0 |
| Травма без ПОН 1-2 Trauma 1-2 | 97,69±218,21 | 11,13±16,29 | 2,32±0,85 | 100 | 28,00 | 29,03 |
| Травма ПОН 1-2 Trauma with MOD 1-2 | 322,14±540,18 | 83,22±165,51 | 3,10±0,90 | 100 | 1,96 | 76,47 |
| Травма без ПОН 5-7 Trauma 5-7 | 68,79±114,91 | 20,92±16,76 | 2,14±0,72 | 100 | 57,14 | 7,14 |
| Травма ПОН 5-7 Trauma with MOD 5-7 | 810,54±1751,68 | 254,89±244,73 | 2,72±0,96 | 100 | 0 | 55,56 |
| Травма 10 Trauma 10 | 138,20±562,98 | 12,14±8,48 | 1,73±0,98 | 90,91 | 72,73 | 2,94 |
| Сепсис-2 без ПОН 1-2 Sepsis-2 without MOD 1-2 | 621,34±1278,16 | 40,41±29,87 | 2,93±0,63 | 100 | 19,35 | 29,03 |
| Сепсис-3 1-2 Sepsis-3 1-2 | 1680,48±3776,95 | 28,64±30,57 | 3,37±0,99 | 100 | 4,35 | 73,91 |
| Сепсис-2 без ПОН 5-7 Sepsis-2 without MOD 5-7 | 24,92±19,05 | 13,66±17,39 | 1,83±0,72 | 100 | 58,33 | 0 |
| Сепсис-3 5-7 Sepsis-3 5-7 | 322,35±510,42 | 19,62±13,04 | 3,38±0,65 | 100 | 0 | 100 |
| Септический шок Septic Shock (SS) | 4168,86±5289,08 | 25,34±16,44 | 4,14±0,77 | 100 | 0 | 100 |
| Третичный перитонит ПОН Tertiary sepsis MODS | 254,58±446,88 | 24,53±20,63 | 3,09±0,67 | 100 | 0 | 82,35 |
| Третичный перитонит шок Septic shock tertiary sepsis | 410,06±1376,55 | 20,62±20,57 | 2,71±0,59 | 100 | 0 | 100 |
| Летальные Lethal outcomes | 1636,64±3357,43 | 21,814±20,530 | 3,55±0,82 | 100 | 0 | 95,77 |
| СКВ Systemic lupus erythematosus | 548,63±1929,33 | 0,70±0,99 | 2,94±1,27 | 91,8 | не опре- делялось not determined | 75,5 |
| Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis | 14,61±18,22 | 2,07±2,65 | 0,93±0,78 | 69,0 | не опре- делялось not determined | 31,0 |

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

| Группы Groups | IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL | CRP, мг/дл CRP, mg/dL | УР RL | Регистрация феномена СВР, % SIR, % | Регист- рация КВ, % CI, % | Регист- рация СВ/ ХрСВ, % SI/ ChrSI, % |
|---|----------------------------|--------------------------|-----------|---|---|---|
| Реактивный артрит Reactive arthritis | 7,54±11,65 | 1,54±2,00 | 0,73±0,79 | 53,3 | не опре- делялось not determined | 20,0 |
| Анкилозирующий спондилит Ankylosing spondylitis | 5,47±5,46 | 1,82±1,96 | 0,78±0,80 | 55,5 | не опре- делялось not determined | 11,1 |
| Псориатический артрит Psoriatic arthritis | 8,88±7,55 | 1,64±1,58 | 0,83±0,72 | 66,7 | не опре- делялось not determined | 8,3 |
| РБС Chronic rheumatic valvular heart disease | 3,29±1,57 | 0,56±0,61 | 0,60±0,74 | 46,7 | не опре- делялось not determined | 13,3 |
| ХСН Chronic heart failure | 6,61±7,08 | 1,49±2,41 | 0,57±0,68 | 46,9 | не опре- делялось not determined | 2,0 |
| ТПН End-stage renal disease | 8,52±11,48 | 0,86±1,04 | 2,00±0,83 | 95,2 | не опре- делялось not determined | 88,1 |
| ХИНК Chronic limb threatening ischaemia | 16,89±17,29 | 5,91±4,68 | 1,68±0,74 | 94,7 | не опре- делялось not determined | 57,9 |
| Вялогранулирующая рана Chronic nonhealing wounds | 3,56±1,93 | 1,01±1,29 | 0,83±0,44 | 81,0 | не опре- делялось not determined | 9,5 |

Поэтому не корректно рассматривать СВР как аналог СВ, это один из его феноменов, что еще раз подтверждает необходимость интегральной оценки СВ как сложного процессокомплекса. ХрСВ регистрировалось в каждой из групп хронических пациентов, но с разной частотой (табл. 1).

Уровень CRP в среднем превышал норму (1 мг/дл) во всех группах больных с острыми состояниями (в 11-254 раза), пациенты с хроническими нозологиями, напротив, характеризовались нормальными значениями CRP или его незначительным повышением (до 6 раз в группе ХИНК). Особо можно выделить группу СКВ, в

которой выявлена максимальная частота развития ХрСВ при референсных средних значениях CRP.

Средние значения IL-6 также существенно превышали ПДЗ (5 пг/мл) во всех группах острых состояний (до 830 раз при септическом шоке), для хронических заболеваний характерно незначительное его повышение (до 3 раз) или нормальный уровень. Исключение составила СКВ, при которой уровень IL-6 достигал значений, характерных для острых критических состояний, а в некоторых случаях даже превышал их.

Кроме того, проведенный корреляционный анализ в объединенных группах «все острые» и

ТАБЛИЦА 2. ЗНАЧЕНИЯ ПЛОЩАДИ ПОД ROC-КРИВЫМИ ДЛЯ CRP И IL-6 ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ВАРИАНТОВ СВ, СВР И ИСХОДОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 2. VALUES OF THE AREA UNDER THE ROC-CURVES FOR CRP AND IL-6 FOR SI, SIR, AND OUTCOMES IN THE GROUPS

| Медиатор Mediator | Регистрируемый исход Recorded outcome | Острые Acute (n = 365) | Хронические Chronic (n = 346) | Все All patients (n = 711) |
|----------------------|--|--|--|--|
| CRP | СВ/ХрСВ SI/ChrSI | 0,581±0,030 (0,522-0,641) p = 0,007 | 0,599±0,033 (0,534-0,664) p = 0,002 | 0,603±0,022 (0,561-0,646) p < 0,0001 |
| | СВР SIR | 0,857±0,018 (0,821-0,893) p = 0,021 | 0,739±0,026 (0,687-0,790) p < 0,0001 | 0,857±0,014 (0,829-0,855) p < 0,0001 |
| | Летальный исход Lethal outcomes | 0,583±0,039 (0,507-0,659) p = 0,030 | нет no | |
| IL-6 | СВ/ХрСВ SI/ChrSI | 0,863±0,019 (0,826-0,899) p < 0,0001 | 0,822±0,024 (0,775-0,868) p < 0,0001 | 0,808±0,017 (0,776-0,841) p < 0,0001 |
| | СВР SIR | 0,975±0,008 (0,958-0,991) p = 0,021 | 0,869±0,019 (0,832-0,905) p < 0,0001 | 0,940±0,009 (0,923-0,957) p < 0,0001 |
| | Летальный исход Lethal outcomes | 0,774±0,027 (0,724-0,827) p < 0,0001 | нет no | |

Примечание. Данные представлены как AUC±SD (min-max), p – статистическая значимость отличия AUC от 0,5.

Note. Data are presented as AUC±SD (min-max); p, statistical significance of difference in AUC from 0.5.

«все хронические» показал слабую связь как исследуемых показателей между собой ($r = 0,35$ и $r = 0,41$ соответственно, $p < 0,05$), так и взаимосвязь CRP с УР ($r < 0,4$, $p < 0,05$). Напротив, IL-6 хорошо отражает выраженность СВР по УР в обеих группах ($r = 0,82$ для «острых» и $r = 0,71$ для «хронических», $p < 0,05$).

Выявленные разнонаправленные изменения воспалительных маркеров ставят под сомнение возможность верификации СВ (особенно, хронического варианта) с помощью отдельных показателей. Для подтверждения данного вывода мы оценили диагностическую эффективность CRP и IL-6 в отношении развития острого и хронического вариантов СВ по значениям площадей под ROC-кривыми (AUC). В целом, диагностическая эффективность указанных маркеров схожа (табл. 2). Так, уровень CRP характеризовался неудовлетворительной диагностической эффективностью (AUC < 0,6), а IL-6 – очень хорошей (AUC 0,8-0,9). В отношении развития отдельного феномена СВР прогностическая ценность маркеров была выше, при этом AUC_{IL-6} (max. 0,975 в группе «острых») превышала AUC_{CRP}. При объединении пациентов с острыми и хроническими

нозологиями в одну группу тенденция сохранялась. Отметим, что прогностическая ценность CRP в отношении летальных исходов была неудовлетворительной, а IL-6 – хорошей (табл. 2).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии прогностической ценности CRP для верификации СВ и летальных исходов и довольно высокой диагностической эффективности IL-6, наиболее близкой к интегральным показателям, поэтому динамика IL-6 в крови может использоваться для прогнозирования и оценки осложнений, связанных с острым и хроническим СВ, а также для назначения и мониторинга результатов антицитокиновой терапии. Однако, учитывая сложность и динамику развития воспалительного процесса, наличие переходных и сложно трактуемых состояний между СВ и СВР как при острых, так и при хронических заболеваниях, для более подробного анализа процесса СВ требуется интегральная оценка всей феноменологической структуры СВ.

Список литературы / References

1. Гусев Е.Ю., Журавлева Ю.А., Зотова Н.В., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э., Бражников А.Ю., Паньшина Е.В., Лазарева М.А. Острое и хроническое системное воспаление: сравнительный анализ // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2013. № 2. С. 98-103. [Gusev E.Yu., Zhuravleva J.A., Zotova N.V., Solomatina L.V., Zubova T.E., Brazhnikov A.Yu., Panshina E.V., Lazareva M.A. Acute and chronic systemic inflammation: comparative analysis. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*, 2013, no. 2, pp. 98-103. (In Russ.)]
2. Dimitroulas T., Hodson J., Sandoo A., Smith J., Kitas G.D. Endothelial injury in rheumatoid arthritis: a crosstalk between dimethylarginines and systemic inflammation. *Arthritis Res Ther.*, 2017, Vol. 19, no. 1, 32. doi: 10.1186/s13075-017-1232-1.
3. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A new look at an old problem. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 9, 4596. doi: 10.3390/ijms23094596.
4. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz P., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2019, Vol. 70, no. 2. doi: 10.26402/jpp.2019.2.04.
5. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G., Koutsokera A., Alchanatis M., Bakakos P., Gourgoulis K.I., Roussos C., Koulouris N.G., Loukides S. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.*, 2011, Vol. 22, no. 1, pp. 103-107.
6. Metz C.E. Fundamental ROC Analysis. Handbook of Medical Imaging, Volume 1. Physics and Psychophysics. Ed. Richard L. van Metter, Jacob Beutel, Harold L. Kundel., 2000, pp. 751-770.
7. Póvoa P., Coelho L., Almeida E., Fernandes A., Mealha R., Moreira P., Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005, Vol. 11, no. 2, pp.101-108.
8. Qu R., Hu L., Ling Y., Hou Y., Fang H., Zhang H., Liang S., He Z., Fang M., Li J., Li X., Chen C. C-reactive protein concentration as a risk predictor of mortality in intensive care unit: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.*, 2020, Vol. 20, no. 1, 292. doi: 10.1186/s12871-020-01207-3.
9. Smok B., Domagalski K., Pawłowska M. Diagnostic and prognostic value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and sepsis in children. *Mediators Inflamm.*, 2020, Vol. 2020, 8201585. doi: 10.1155/2020/8201585.
10. Solus J.F., Chung C.P., Oeser A., Li C., Rho Y.H., Bradley K.M., Kawai V.K., Smith J.R., Stein C.M. Genetics of serum concentration of IL-6 and TNF α in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a candidate gene analysis. *Clin. Rheumatol.*, 2015, Vol. 34, no. 8, pp. 1375-1382.
11. Zhang J., Chen L., Delzell E., Muntner P., Hillegass W.B., Safford M.M., Millan I.Y., Crowson C.S., Curtis J.R. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, Vol. 73, no. 7, pp. 1301-1308.
12. Zhang W., Tang Z., Shi Y., Ji L., Chen X., Chen Y., Wang X., Wang M., Wang W., Li D. Association between gamma-glutamyl transferase, total bilirubin and systemic lupus erythematosus in chinese women. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 682400. doi: 10.3389/fimmu.2021.682400.
13. Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 5, e0155138. doi: 10.1371/journal.pone.0155138.
14. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2020, Vol. 39, no. 1, pp. 13-26.

Авторы:

Журавлева Ю.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Зотова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Соломатина Л.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Zhuravleva Yu.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Zotova N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

Solomatina L.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation