

На правах рукописи

**ЗОТОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**НОВЫЕ ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ВЫРАЖЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2008

Работа выполнена в Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения  
Российской Академии Наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Гусев Евгений Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор

Дятлов Дмитрий Анатольевич

доктор медицинских наук, доцент

Чистякова Гузель Нуховна

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН по адресу: 620041, г. Екатеринбург, ГСП-593, ул. Софьи Ковалевской/Академическая, 22/20, с авторефератом - на сайте ИИФ УрО РАН [www.iif.uran.ru](http://www.iif.uran.ru)

Автореферат диссертации разослан \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

И.А.Тузанкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Сепсис является актуальной проблемой современной медицины ввиду высокой заболеваемости и летальности. Заболеваемость сепсисом в мире постоянно возрастает и составляет не менее 1,8 млн. случаев в год (E. Slade, 2003). Согласно сводным европейским данным летальность при сепсисе в среднем составляет 16%, а у пациентов с септическим шоком (СШ) и при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН) – до 60% (С. Alberti, 2002). Стоимость лечения болезни высока, к примеру, в США она составляет на одного больного: 22 000 – 85 000 \$, а с реабилитацией до 300 000 \$ (D.C. Angus, 2001). В целом, расходы, связанные с лечением септического больного, в 6 раз выше, чем у пациентов без тяжелых инфекционных осложнений (В.А. Руднов, 2000). С современных позиций сепсис – это развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в ответ на инвазию микроорганизмов. При этом для диагностики ССВР достаточно наличие 2-х критериев из 4-х: 1) лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ , либо наличие незрелых форм  $> 10\%$ ; 2) лихорадка  $> 38^\circ\text{C}$ ; 3) тахикардия  $\geq 90/\text{мин}$ ; 4) тахипноэ  $\geq 20/\text{мин}$  (R.C. Bone, 1992). В целом, критерии ССВР относительноны и не отражают патогенетические механизмы, определяющие необратимость процесса (без интенсивной терапии), развитие СПОН и СШ (В.Г. Бочоришвили, 1997, J.L Vincent, 1997). Шкала SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) эффективно диагностирует выраженность органных дисфункций, но не причину их развития. Ключевыми медиаторами системной воспалительной реакции (СВР) выступают цитокины. Гиперцитокинемия является характерной спутницей критических состояний септической и асептической природы (J.C. Marshall, 2002). Однако нестабильность уровней цитокинов в крови ограничивает их использование в качестве критериев СВР (J.C. Marshall, 2003). В связи с этим, разработка интегральных показателей СВР на основе определения уровней информативных цитокинов в крови является актуальной задачей для решения проблемы сепсиса и системного воспаления (СВ) в целом.

**Цель исследования:** оценка новых интегральных показателей системной

воспалительной реакции как критериев прогноза развития критических состояний при сепсисе.

**Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать изменения цитокинового профиля и острофазного ответа при различных вариантах сепсиса.
2. Определить структуру интегрального показателя системной воспалительной реакции, исходя из уровней в крови отдельных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)-6, 8, 10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) и С-реактивного белка (СРБ).
3. Оценить эффективность использования интегральных показателей системной воспалительной реакции как критериев разделения групп: условно здоровых людей, больных сепсисом, тяжёлым сепсисом и с развитием септического шока.
4. Определить взаимосвязь интегральных показателей и формирующих их индексов реактивности отдельных медиаторов у обследованных больных.
5. Охарактеризовать интегральные показатели системной воспалительной реакции как критерии оценки тяжести состояния и прогноза критических осложнений у септических больных.

**Научная новизна.** Впервые разработаны и апробированы при различных вариантах сепсиса интегральные показатели системной воспалительной реакции, основанные на определении в крови цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и СРБ.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты исследования направлены на развитие теории и методологии исследования типового патологического процесса — системного воспаления. С практической точки зрения, разработанные интегральные показатели системной воспалительной реакции — коэффициент реактивности (КР) и уровень реактивности (УР) можно использовать в качестве критериев риска развития критических состояний, с ней ассоциированных.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационной работы используются в научных исследованиях лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

**Апробация материалов диссертации и публикации.** Результаты

исследования были представлены на Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Н.Н. Кеворкова «Иммунитет и аллергия: от эксперимента к клинике» (г. Пермь, 2006г.), на V Конференции молодых учёных России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (г. Москва, 2008 г.).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ – 4; получены 2 положительных решения на выдачу патента.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из раздела «Введение», глав «Обзор литературы» и «Материалы и методы», четырёх глав собственных исследований, разделов: «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы», содержащий 182 источника, из них 64 отечественных и 118 зарубежных. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 21 рисунком.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Сепсис характеризуется гиперцитокинемией и острофазным ответом, их выраженность зависит от фазы и степени тяжести процесса.
2. Использование частных показателей острофазного и цитокинового ответов для оценки выраженности системной воспалительной реакции малоэффективно ввиду высокой лабильности их уровней в плазме крови больных.
3. Интегральные показатели цитокинемии – коэффициент реактивности (КР) и уровень реактивности (УР) характеризуют выраженность системной воспалительной реакции и являются эффективными критериями разделения септических больных по степени тяжести.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В работе исследовалась плазма крови 114 больных с сепсисом различных нозологических форм, в том числе 42 (36,8%) женщин и 72 (63,2%) мужчин в возрасте от 15 до 89 лет, средний возраст  $44,2 \pm 17,8$  г.

( $M \pm \sigma$ ). Больные находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОКБ №1, ГКБ №7 и ГКБ №33 г. Екатеринбурга. Обследование проводили в два периода. На 1-2 сутки нахождения в ОРИТ обследовали 89 больных сепсисом, из них: 33 с тяжелыми пневмониями, 33 с перитонитами, 18 с панкреонекрозами и у 5 пациентов сепсис был вызван другими причинами (флегмоны, септические эндокардиты, акушерский сепсис). Согласно существующей классификации сепсиса (В.С. Савельев, 2006) выделяли группы: 1 – «сепсис» - сепсис без СПОН ( $n=53$ ;  $41,1 \pm 18,0$  г., мужчин – 65,4%); 2 – «тяжёлый сепсис» (ТС) - сепсис с развитием СПОН ( $n=25$ ;  $50,1 \pm 16,6$  лет, мужчин – 56,0%); 3 – «СШ» – СПОН с развитием септического шока ( $n=11$ ;  $54,9 \pm 16,4$  лет, мужчин – 72,7%), пациенты с СШ не учитывались в группе ТС.

Во второй период – на 5-7 сутки лечения в ОРИТ было обследовано 25 септических больных, из них: 12 с перитонитами, 10 с панкреонекрозами и у 3-х сепсис вызван другими причинами (флегмона, септический эндокардит, септическая пневмония). Выделяли группы: 1 - «сепсис» ( $n=17$ ;  $42,0 \pm 15,7$  лет, мужчин – 58,8%); 2 – «ТС» ( $n=8$ ;  $37,7 \pm 15,4$  лет, мужчин – 62,5%).

Отдельную группу летальных исходов составил 21 пациент ( $50,0 \pm 16,2$  лет, мужчин – 57,1%), погибший в группах ТС ( $n=14$ ) и СШ ( $n=7$ ) не позднее, чем через 48 часов после забора крови.

Критериями разделения больных по вышеуказанным группам и их анализа являлись наличие 2-4 критериев ССВР, развитие СПОН ( $\geq 6$  баллов шкалы SOFA) или СШ (наличие / отсутствие) и исход (выжил / умер). В основе такого деления лежит единство главного патогенетического звена сепсиса и его осложнений - СВР, что соответствует общепринятой классификации и дефинициям сепсиса. В связи с этим, при анализе групп этиологический фактор и нозологическая форма септического процесса не учитывались.

Группы сравнения: 1) контроль-1 (К-1) - практически здоровые люди в возрасте 18-55 лет ( $n=50$ ,  $34,1 \pm 10,4$  г., мужчин – 52%); 2) контроль-2 (К-2) - пожилые люди в возрасте 60-83 лет ( $n=22$ ;  $68,5 \pm 5,9$  г.; мужчин – 59,1%), не имеющие острых и

обострений хронических воспалительных заболеваний и выраженных признаков хронической органной недостаточности.

В качестве методологической основы выбрано ретроспективное исследование типа «случай-контроль».

У всех пациентов иммунохемилюминесцентным методом (автоматический анализатор «Immulite» фирмы Siemens Medical Solutions Diagnostics, США) определяли уровни СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , а на предварительном этапе работы – ИЛ-1 $\beta$ , растворимой формы рецептора ИЛ-2 (рИЛ-2Р) и острофазного липополисахаридсвязывающего белка (ЛПСБ).

**Статистическая обработка данных и математические методы исследования.** Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ «Statistica 6.0» и MS Excel 2000. Достоверность отличий во всех нижеприведённых методах учитывали при  $p < 0,01$ .

Анализ множественных межгрупповых различий проводили с помощью критерия Дункана, оптимального для сравнения данных с ненормальным характером распределения, а также медианного теста и критерия Краскелла - Уоллиса. Парное сравнение групп проводили с помощью U теста Манна-Уитни. Сравнение трех и более независимых групп по одному признаку (частоты в группах) проводили с помощью критерия  $\chi^2$ .

Исследование взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Наличие слабой корреляционной связи устанавливали при  $0,4 \leq r \leq 0,6$ , средней -  $0,6 \leq r \leq 0,8$ , сильной –  $0,8 \leq r \leq 1,0$ .

Для определений информативности показателей и интегрирующего фактора использовали пакет прикладных программ «Квазар» (разработка Института математики и механики УрО РАН, гос. регистрация в Государственном Фонде алгоритмов и программ № П006903, 1998г.). Данная математическая технология использует идеологию распознавания образов и осуществляет математическое моделирование на основе элементов искусственного интеллекта, методологии

«нейронных сетей».

Для оценки диагностической эффективности (ДЭ), специфичности, чувствительности, прогностической ценности исследуемых показателей и разработанных коэффициентов использовали общепринятые в медицине формулы (В.В. Меньшиков, 1997).

ROC-анализ проводили с помощью специальных формул и программы «SPSS 15.0». Получали графические изображения характеристических кривых (ROC-curves, Receiver-Operator Characteristic curve) и площадь под кривой – AUC (Area Under Curve). Качество модели (диагностическая эффективность показателя) оценивалась по общепринятой экспертной шкале для значений AUC (J.A. Hanley, 1989, M.H. Zweig, 1993):

<b>Интервал AUC</b>	<b>Качество модели</b>
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

На первом этапе работы провели выбор главного звена в оценке СВР. В качестве эталонного критерия СВР выбрана выраженность цитокинемии. Гиперсекреция цитокинов при СВ обуславливается вовлеченностью в цитокиногенез тотально активированных эндотелиоцитов и макрофагов-резидентов микрососудов паренхиматозных органов (Е.Ю. Гусев и др., 2007). В то же время, динамика цитокинов в крови характеризуется хаотичностью, что заставило нас исследовать одновременно несколько ключевых цитокинов и рассчитывать уровни реактивности (УР) по интегральному показателю цитокинемии.

Далее рассчитывали интегральный показатель цитокинемии - коэффициент реактивности (КР). Для этого проводили экспертный отбор, подтвержденный математическими методами, наиболее информативных показателей цитокинемии и острофазного ответа. Данная задача решалась в комплексных исследованиях, в том

числе и на основе материала данной работы, при обследовании 760 больных различными острыми и хроническими заболеваниями, ассоциированными с развитием СВР (Е.Ю. Гусев с соавт., 2006).

Из восьми показателей острофазного и цитокинового ответа: СРБ, ЛПСБ, ИЛ-1 $\beta$ , рИЛ-2Р, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  с помощью пакета программ "Квазар" отобраны наиболее информативные показатели: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , СРБ.

Далее для вышеуказанных показателей мы определяли по 5 (6 - для ИЛ-10) сопоставимых по диагностической значимости диапазонов их концентраций в крови, исходя из характера количественного распределения и биологической значимости каждого медиатора (В.А. Черешнев с соавт., 2006). При этом точкой отсчёта являлась верхняя граница предельно допустимых значений нормы (ПДЗ) для каждого медиатора, затем определялась кратность её превышения при патологии. Каждому диапазону концентраций показателя присваивали определённое значение индивидуального индекса реактивности (ИР): от 0 до 5, для ИЛ-10 – до 6 (таблица 1). Затем, суммируя наибольшие значения ИР трех показателей из пяти, определённых в каждом конкретном случае, определяли значения интегральных коэффициентов реактивности (КР), выраженных в баллах от 0 до 16. Исходя из величины КР, мы получили качественные уровни реактивности (УР), оцениваемые в баллах от 0 до 5 для анализа выраженности СВР у конкретного больного, поскольку для клинико-лабораторного заключения, как мы полагаем, удобна полуколичественная оценка принципиального уровня СВР:

1. УР-0 (КР – 0-1 балл) – уровень нормы или воспалительных процессов без проявлений СВР;
2. УР-1 (2-4 балла) – маргинальный, практически исключает развитие острого СВ, характерен для протективной СВР в ответ на локальное повреждение при остром воспалительном процессе;
3. УР-2 (5-7 баллов) – некритический, пограничное состояния для развития острого системного воспаления;
4. УР-3 (8-10 баллов) – условно критический, возможен при развитии как

гиперреактивных вариантов классического воспаления, так и депрессивной фазы и фазы разрешения СВ.

Таблица 1 - Значения индексов реактивности (ИР) каждого показателя

Показатель	Норма (ИР-0)	Индексы реактивности (ИР) в баллах						
			1	2	3	4	5	6
ИЛ-6, пг/мл	<5,0	Кратность превышения ПДЗ* (разы)	1-2	2-8	8-40	40-200	>200	-
		Диапазон абсолютных значений, пг/мл	5-10	10-40	40-200	200-1000	>1000	-
ИЛ-8, пг/мл	<10,0	Кратность превышения ПДЗ	1-2.5	2.5-10	10-50	50-250	>250	-
		Диапазон абсолютных значений	10-25	25-100	100-500	500-2500	>2500	-
ИЛ-10, пг/мл	<5,0	Кратность превышения ПДЗ	-	1-2	2-5	5-20	20-100	>100
		Диапазон абсолютных значений	-	5-10	10-25	25-100	100-500	>500
ФНО $\alpha$ , пг/мл	<8,0	Кратность превышения ПДЗ	1-2	2-5	5-20	20-100	>100	-
		Диапазон абсолютных значений	8-16	16-40	40-160	160-800	>800	-
СРБ, мг/дл	<1,0	Кратность превышения ПДЗ	-3	3-15	>15	-	-	-
		Диапазон абсолютных значений	1-3	3-15	>15	-	-	-

Примечание: \* ПДЗ – предельно допустимое значение – верхний уровень нормы. Например, нормальный уровень цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  (с частотой 98%) - <5 пг/мл, а ИЛ-8 - <10 пг/мл, соответственно за ПДЗ принимали значения в 5 или 10 (для ИЛ-8) пг/мл, а для СРБ – 1 мг/дл (нормальные значения до 1мг/дл).

5. УР-4 (11-13 баллов) – критический, определяет высокий риск развития СПОН и других осложнений, ассоциированных с СВ;
6. УР-5 (14-16 баллов) – абсолютно критический уровень СВР, по нашему мнению, позволяет диагностировать критическое для жизни состояние, независимо от общепринятых шкал оценки СПОН.

При разработке коэффициентов соблюдались следующие принципы: единой точки отсчета, определения диапазонов биологической значимости каждого показателя, функциональной асимметрии, приблизительности расчета ИР и конкретизации значений КР у каждого больного, факультативности включения показателей в КР («гибкости критерия»).

В работе анализируется эффективность интегральной системы оценки СВР – системы КР/УР на примере «классической» модели ССВР – сепсиса. Для подтверждения применения системы КР/УР в качестве структурирующего интегрального фактора на выборке септических больных использовали пакет программ «Квазар». Используя терминологию этой области, предполагали, что КР/УР являются моделирующими объектами векторами, состоящими из нескольких компонент, последние представляют собой значения соответствующих частных признаков. Признак понимается как описание того или иного свойства объекта (В.Д. Мазуров, 1990). В данной работе задача таксономии решалась с помощью графического метода «корреляционных плеяд»: строили графы (таксоны), вершинами которых являются все таксономируемые вектора (показатели и их ИР), а ребрами соединяются вершины, расстояние между которыми не превышает порогового ( $RO$ ) (в метрике Евклида). Определялись минимальные внешне устойчивые множества (МВУМ), при исключении из которых хотя бы одной вершины (показателя) теряется его свойство внешней устойчивости, т.е. – МВУМ являются типичными, эталонными объектами множества (рисунок 1).

При максимальных значениях  $RO$  (0,970-0,874) выделяется единственный таксон КР-УР, остальные таксоны единичны, т.е. признаки разбросаны в пространстве, не связаны одной плоскостью. Далее, при уменьшении расстояния определяется первый МВУМ - ИР<sub>ИЛ-6</sub>, что свидетельствует о его значительной роли в качестве основного элемента, формирующего КР/УР. Следующие МВУМ (КР), определяемые при уменьшении значения  $RO$  до 0,397 (рисунок 1), образуют ИР ИЛ-6, 8, 10, а последним в это множество входит ИР<sub>ФНО $\alpha$</sub> . Вышесказанное подтверждает устойчивость КР как интегрального показателя цитокинемии у септических

больных. При этом СРБ и его ИР формируют независимый таксон, что говорит об относительной независимости этого показателя при интегральном анализе всех групп сепсиса.

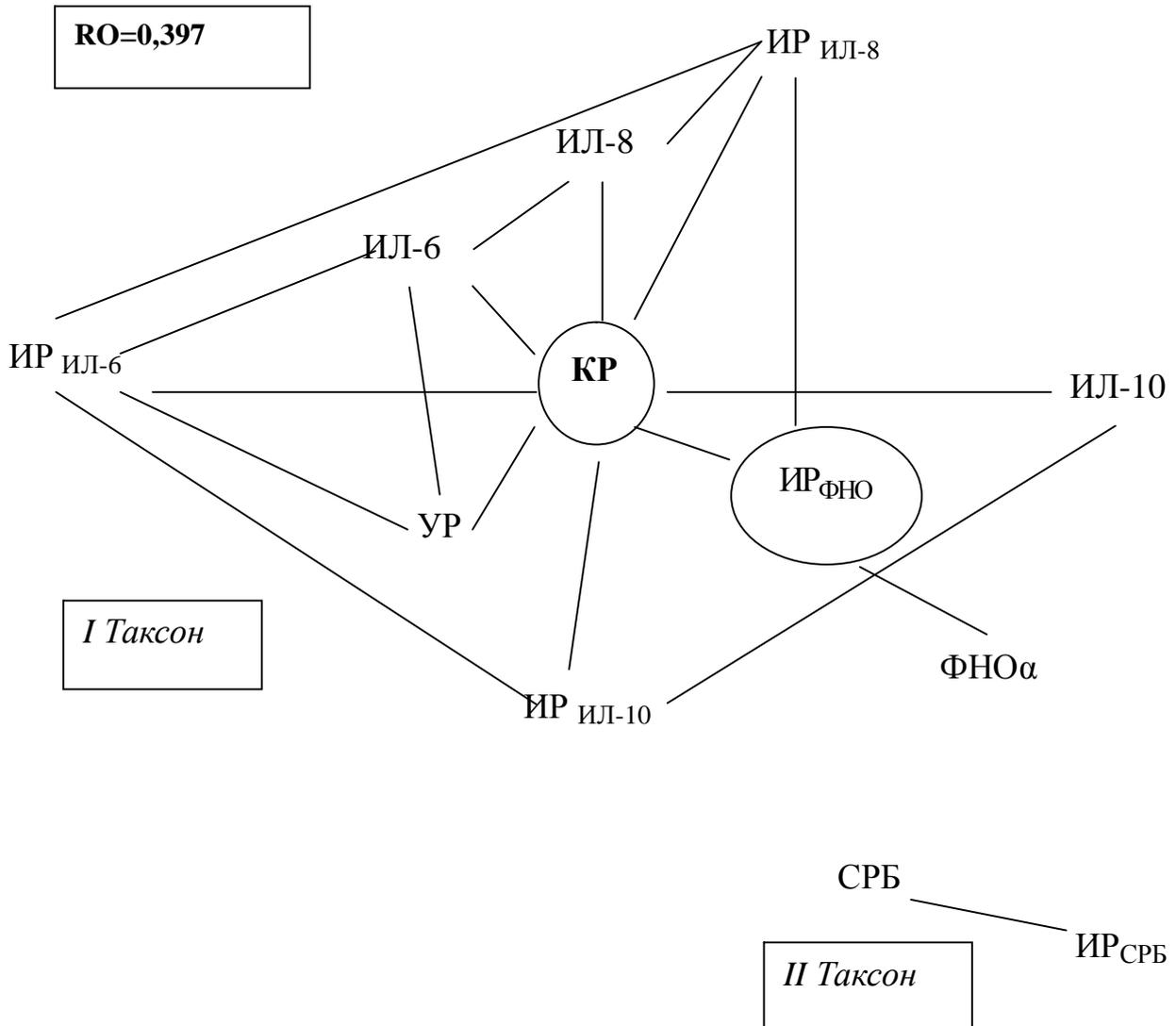


Рисунок 1 - Графы таксонов при значении порогового расстояния (RO) — 0,397;

Примечание: кружками отмечены вершины, образующие МВУМ.

Анализируя статистические распределения эмпирических показателей и критериев КР/УР, а также результаты межгрупповых сравнений выявили ряд особенностей (таблица 2).

Таблица 2 - Статические характеристики распределений значений коэффициента реактивности (КР), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , СРБ (Ме/М $\pm\sigma$ ) и их достоверные отличия в группах (тест Дункана,  $p < 0,01$ )

№	Группы	n	КР, баллы	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- $\alpha$ пг/мл	СРБ, мг/дл
1	Контроль I	50	0/0,22 $\pm$ 0,63	<2/2,11 $\pm$ 0,76	<5/6,8 $\pm$ 3,9	<5	<4/5,3 $\pm$ 7,2	0,2/0,33 $\pm$ 0,36
	№№ групп *		3-8	7, 8	8	4, 8	4	3, 4, 6, 7, 8
2	Контроль II	22	0/0,7 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3	9,7 $\pm$ 1,3	4,9	7,6 $\pm$ 2,8	0,5 $\pm$ 0,1
	№№ групп *		3-8	7, 8	8	4, 8	4	3, 4, 6, 7, 8
3	Сепсис 1-2 сут.	53	9/8,55 $\pm$ 2,06	97,0/795 $\pm$ 2484	17,4/191 $\pm$ 808	5,1/24,8 $\pm$ 44,4	12,1/27,9 $\pm$ 56,1	20,6/30,6 $\pm$ 27,8
	№№ групп *		1, 2, 4-8	7	-	8	4	1, 2
4	<b>Тяж. сепсис 1-2 сут.</b>	25	11/11,3 $\pm$ 3,0	313/2179 $\pm$ 3872	195/1250 $\pm$ 2402	17,5/147 $\pm$ 263	35,5/427 $\pm$ 908	23,9/38,5 $\pm$ 35,6
	№№ групп *		1, 2, 3, 5	-	-	1, 2, 6	1, 2, 3	1, 2, 5
5	Сепсис 5-7 сут.	17	6/6,8 $\pm$ 2,8	28,3/50,3 $\pm$ 74,2	18,2 / 275 $\pm$ 966	<5/7,7 $\pm$ 6,8	17,4/49,5 $\pm$ 72,3	12,5/20,2 $\pm$ 25,2
	№№ групп *		1- 4, 6- 8	7, 8	-	4, 8	-	4
6	<b>Тяж. сепсис 5-7 сут.</b>	8	11/10,1 $\pm$ 1,9	80,1/454 $\pm$ 622	135/225 $\pm$ 236	22,1/39,4 $\pm$ 57,2	25,6/183 $\pm$ 432	21,0/22,3 $\pm$ 15,9
	№№ групп *		1- 3, 5, 7, 8	7, 8	-	8	-	1, 2
7	<b>СШ 1-2 сут.</b>	11	13/12,3 $\pm$ 2,2	2667/3567 $\pm$ 3396	236/635 $\pm$ 747	94,7/117 $\pm$ 90,7	53,9/293 $\pm$ 693	28,7/28,8 $\pm$ 15,7
	№№ групп *		1- 3, 5	1-3, 5, 6	-	-	-	1, 2
8	<b>Летальные исходы</b>	21	12/11,6 $\pm$ 0,6	2921,2 $\pm$ 849,3	1311,6 $\pm$ 545,5	169,9 $\pm$ 58,4	210,9 $\pm$ 117,2	31,4 $\pm$ 4,7
	№№ групп *		1-3, 5	1, 2, 5, 6	1, 2	1-3, 5, 6	-	1, 2

Примечание: Ме — медиана; М $\pm\sigma$  — среднее и стандартное отклонение; \* - в строках указаны номера групп, от которых данная группа достоверно отличается по указанному показателю; жирным шрифтом выделены группы с СПОН. СШ — группа «септический шок», КР — коэффициент реактивности.

1. Характер распределения эмпирических показателей не соответствует нормальному: величина стандартного отклонения ( $\sigma$ ) обычно превышает значения средней ( $M$ ) и медианы ( $Me$ ), значения  $M$  и  $Me$  несопоставимы. Напротив, характеристики КР во всех группах соответствуют нормальному распределению.

2. Несмотря на наличие умеренного повышения ряда показателей СВР в группе К-2 по сравнению с К-1 (достоверность отличий частот превышений ПДЗ по  $\chi^2$ ), различия этих групп по критерию Дункана недостоверны, поскольку критерий при множественном межгрупповом анализе фиксирует только принципиальные отличия, формирующие кластеры групп.

3. Контрольные группы (К-1, К-2) достоверно отличаются от групп септических больных по показателям: КР – во всех случаях; СВР – все группы, кроме К-1, К-2/ТС 5-7 сут.; ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 – только К-1, К-2/ТС 1-2 сут.; ИЛ-6 – только К-1, К-2/СШ; ИЛ-8 – нет достоверных отличий. От группы летальных исходов группы К-1, К-2 отличаются по КР и всем медиаторам, кроме ФНО $\alpha$ . Таким образом, значительные (но не достоверные!) отличия по уровням цитокинов и СВР в контрольных и септических группах нивелируются особенностями распределения (ненормальность, хаотичность) исследуемых медиаторов, особенно, у септических больных.

4. Группы сепсиса без СПОН отличаются от всех групп сепсиса со СПОН по показателям: КР – во всех случаях; по СВР – ни в одном случае; ФНО $\alpha$  – только сепсис 1-2 сут./ТС 1-2 сут.; ИЛ-6 разделяет группы ТС 5-7 сут. и СШ от групп сепсиса соответствующих сроков наблюдения; ИЛ-10 разделяет только группу сепсис 1-2 сут. от групп СШ и ТС 5-7 сут.; ИЛ-8 – ни в одном случае.

5. Использование ИР увеличивает количество достоверных отличий между группами по исследуемым показателям, по СВР и ФНО $\alpha$  в меньшей степени, но при этом ИР<sub>ИЛ-8</sub> разделяет сопоставляемые группы аналогично КР (таблица 3).

6. Отсутствие достоверных отличий между группами больных в тяжёлом состоянии (ТС, СШ) и летальных исходов по КР и баллам по SOFA  $p > 0,01$ ) позволяет объединить эти группы в один кластер для последующего анализа.

Таблица 3 - Наличие достоверных отличий между группами контроля и септических больных по всем показателям (тест Дункана  $p < 0,01$ )

Показатели	К/С 1-2	К/С 5-7	К/ТС 1-2	К/ТС 5-7	К/ СШ	С/ТС 1-2	С/ СШ	С/ТС 5-7
<b>СРБ</b>	+	-	+	+	+	-	-	-
<b>ФНО<math>\alpha</math></b>	-	-	+	-	-	+	-	-
<b>ИЛ-10</b>	-	-	+	-	-	-	-	-
<b>ИЛ-8</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>ИЛ-6</b>	-	-	-	-	+	-	+	+
<b>ИР<sub>СРБ</sub></b>	+	+	+	+	+	-	-	+
<b>ИР<sub>ФНО<math>\alpha</math></sub></b>	+	+	+	+	+	-	+	-
<b>ИР<sub>ИЛ-10</sub></b>	+	-	+	+	+	+	+	+
<b>ИР<sub>ИЛ-8</sub></b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>ИР<sub>ИЛ-6</sub></b>	+	+	+	+	+	-	+	+
<b>КР</b>	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» - достоверное отличие, «-» - отсутствие достоверного отличия; К – контрольные группы (К-1 и К-2), С<sub>1-2</sub> – группа «сепсис» на 1-2 сут., С<sub>5-7</sub> – «сепсис» на 5-7 сут., ТС – группа «тяжелый сепсис», СШ – группа «септический шок»; С/ТС и С/СШ – анализировались различия между группами с сопоставимыми сроками наблюдения; ИР – индекс реактивности отдельного показателя, КР - коэффициент реактивности.

Как уже отмечалось, КР более пригоден для статистического анализа групп, в то время как УР предназначен для оценки СВР у конкретного больного. Результаты частотного анализа распределения УР в исследуемых группах (таблица 4) с использованием критерия  $\chi^2$  подтверждает достоверность отличий по УР следующих кластеров групп: [К] / [сепсис] / [ТС, СШ, летальные исходы].

Смещение частот УР в сторону высоких значений соответствует нарастанию степени тяжести больных и отражает фазы развития острого СВ: преобладание УР — 4-5 (развитие СПОН и СШ на 1-2 сут.) характеризует фазу первичного, а УР — 4 фазу вторичного (СПОН на 5-7 сут.) флоготенных ударов. Развитие этих фаз и депрессивной фазы острого СВ (при УР-3) обуславливает высокую летальность

(Е.Ю. Гусев и др., 2007).

Таблица 4 - Частотное распределение уровня реактивности (УР) в группах контроля и септических больных

Группы	Уровни реактивности (УР), %						Летальность %
	0	1	2	3	4	5	
К-1 (n=50)	100*	0*	0	0	0	0	0
К-2 (n=22)	81,8*	18,2*	0	0	0	0	0
Сепсис 1-2 сут. (n=53)	0	1,9	22,6*	58,5*	17*	0*	1,9 <sup>1</sup>
ТС 1-2 сут. (n=25)	0	4	0*	32*	40*	24*	44,0
Сепсис 5-7 сут. (n=17)	0	23,5*	35,3*	35,3	5,9*	0	0
ТС 5-7 сут. (n=8)	0	0*	12,5*	25	62,5*	0	37,5
СШ (n=11)	0	0	0*	18,2*	45,4*	36,4*	63,6
Летальные исходы (n=21)	0	0	0	23,8	47,6	28,6	100

Примечание: \* - отличия групп достоверны по соответствующим УР ( $\chi^2$ ,  $p < 0,01$ ); анализировались различия между группами: К-1 / К-2, С/ ТС и С/ СШ с сопоставимыми сроками наблюдения. ТС – группа «тяжелый сепсис» на соответствующий срок наблюдения; СШ – группа «септический шок». <sup>1</sup> - больная 89 лет, диагноз: пневмония без СПОН.

Таблица 5 - Корреляционные связи между эмпирическими данными, коэффициентом реактивности (КР) и баллами SOFA в объединенной группе септических больных (n=114, коэффициент Спирмена,  $p < 0,01$ )

Показатели	Степени корреляций по диапазонам значений r ( $p < 0,01$ )		
	Низкая ( $r=0,4-0,59$ )	Средняя ( $r=0,6-0,79$ )	Высокая ( $r=0,8-1,0$ )
ИЛ-6	ФНО $\alpha$ , SOFA	ИЛ-10, ИЛ-8	КР
ИЛ-8	ФНО $\alpha$ , ИЛ-10	ИЛ-6, SOFA, КР	-
ИЛ-10	ИЛ-8, SOFA	ИЛ-6, КР	-
ФНО $\alpha$	СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8	КР	-
СРБ	ФНО $\alpha$	-	-
КР	SOFA	ФНО $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10	ИЛ-6
SOFA	ИЛ-6, ИЛ-10, КР	ИЛ-8	-

Примечание: показатели в каждом ряду расположены по мере возрастания значений коэффициента корреляции (r). КР – коэффициент реактивности.

Результаты анализа корреляционной взаимосвязи медиаторов СВР, КР/УР и SOFA в группе всех септических больных (таблица 5) свидетельствуют о высоком вкладе в формирование КР всех цитокинов, особенно, ИЛ-6 (высокая корреляция). Практически отсутствует взаимосвязь цитокинов (кроме, ФНО $\alpha$ ) и КР с СРБ. Между тем, при анализе интегральной группы «весь сепсис 5-7 сут.», СРБ существенно

коррелирует с КР ( $r=0,61$ ), что объясняется развитием оптимума острофазного ответа позже цитокинового (В.А. Алешкин, 1988, Н. Baumann, 1994). Относительно невысокая степень корреляции КР и отдельных показателей СВР (кроме, ИЛ-8) с оценкой по SOFA свидетельствует в пользу относительной независимости этих шкал, отражающих различные феномены типового патологического процесса: в основу системы КР/УР заложено понимание патогенеза (причина), а SOFA регистрирует имеющиеся органые дисфункции (следствие).

Анализ показателей диагностической эффективности показал, что УР-5 обладает максимальной специфичностью, но относительно низкой чувствительностью к развитию СПОН, а диапазон УР – 3-5 - наоборот (таблица 6). Наилучший результат был получен для диапазона УР - 4-5: данный уровень позволил максимально точно диагностировать как развитие СПОН, так и её отсутствие; уровень обладает высокой диагностической эффективностью (ДЭ), уступая только SOFA, которая являлась критерием СПОН ( $\geq 6$  баллов) априори.

Таблица 6 – Результаты анализа показателей диагностической эффективности уровня реактивности (УР)

Показатели диагностической эффективности	Развитие СПОН				СШ		
	УР 3-5	УР 4-5	УР 5	SOFA $\geq 6$	УР 4-5	УР 5	SOFA $\geq 6$
Чувствительность (Se)	0,95	0,69	0,23	0,93	0,82	0,36	1,0
Специфичность (Sp)	0,33	0,86	1,0	1,0	0,70	0,94	0,71
Диагностическая эффективность (ДЭ),%	57,52	78,76	69,91	97,34	70,80	88,5	73,45

Между тем, для идентификации СШ наибольшей ДЭ за счёт высокой специфичности обладает УР-5, даже при сопоставлении с SOFA. Учитывая прогностическую направленность разработанных коэффициентов, можно предположить и большую прогностическую ценность последних. В качестве критериев прогноза критических осложнений при сепсисе могут использоваться ИР<sub>ИЛ-6</sub> и ИР<sub>ИЛ-10</sub>  $\geq 4$  баллов, поскольку они дают наиболее близкие результаты к эталонному критерию - УР-4-5 и в наибольшей степени участвуют в формировании

КР при УР-4-5 (таблицы 7 и 8). Острофазный СРБ как компонент КР малоэффективен при критических значениях СВР, но весьма существенен при УР-1-3 (таблица 8).

Таблица 7 - Частота критических значений индексов реактивности (ИР) цитокинов  $\geq 4$  баллов и уровня реактивности – 4-5 баллов в группах септических больных (%)

ИР/УР	Группы септических больных			
	Без СПОН	СПОН	Выжившие	Умершие
ИР ИЛ-6	25,7	65,9	34,8	71,4
ИР ИЛ-8	4,3	34,1	12,0	33,3
ИР ИЛ-10	24,3	54,5	29,3	66,7
ИР ФНО $\alpha$	4,3	18,2	8,7	14,3
УР	14,3	68,2	26,1	76,2

Примечание: ИР – индекс реактивности индивидуального показателя, УР – уровень реактивности.

Таблица 8 - Частота включения индексов реактивности (ИР) медиаторов в структуру коэффициента реактивности (КР) при разных значениях уровня реактивности (УР) (%)

Индивидуальные индексы реактивности (ИР)	Уровни реактивности (УР)				
	1 (n=6)	2 (n=19)	3 (n=48)	4 (n=30)	5 (n=10)
ИР ИЛ-6	66,67	100	83,33	93,33	100
ИР ИЛ-8	66,67	47,37	20,83	43,33	60
ИР ИЛ-10	0	21,05	39,58	73,33	80
ИР ФНО $\alpha$	16,67	10,53	22,92	23,33	40
ИР СРБ	66,67	73,68	81,25	0	0

Полученные частотные распределения УР в группах пациентов в соответствии с тяжестью состояния больного, можно использовать в качестве относительного прогностического критерия (вероятностного значения), поскольку УР определяли за несколько часов или даже за 1-2 суток до развития и констатации критических осложнений (таблица 9). Данные частоты, с одной стороны, описывают исследуемые группы больных, с другой – свидетельствуют о повышении риска (вероятности) развития указанных осложнений с увеличением значений УР (таблица 10).

Результаты ROC-анализа SOFA, УР и эмпирических значений факторов также подтверждают высокую диагностическую эффективность показателей ССВР (кроме, СРБ и ФНО $\alpha$ ) к развитию СПОН, СШ и летальных исходов (таблица 11), а

именно: SOFA > УР > ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. При этом ROC-анализ оценивает не критерий (определённое значение концентрации фактора), а потенциальную способность признака разделять группы при анализе всех его цифровых значений.

Таблица 9 - Частотное распределение уровня реактивности (УР) в группах без развития СПОН и с СПОН, выживших больных и летальных исходов (%)

Группы	УР (%)					
	0	1	2	3	4	5
Без СПОН	0	7,1	25,7	54,4	14,3	0
СПОН (ТС+СШ)	0	2,3	2,3	27,3	45,4	22,7
Выжившие больные	0	6,5	20,7	46,7	21,7	4,4
Летальные исходы	0	0	0	23,8	47,6	28,6

Таблица 10 – Частота (%) летальных исходов и развития СПОН и СШ у септических больных при различных уровнях реактивности (УР)

Группы	УР-1	УР-2	УР-3	УР-4	УР-5
Без СПОН	83,3%	94,7%	75%	33,3%	0
СПОН (ТС+СШ)	16,7%	5,3%	25%	66,7%	100%
СШ	0	0	4,2%	16,7%	40%
Летальные исходы	0	0	10,4%	33,3%	60%

Примечание: УР – уровень реактивности; ТС – группа «тяжелый сепсис», СШ – группа «септический шок».

При сопоставлении критериев КР/УР и SOFA необходимо учитывать следующее: 1) шкала SOFA являлась критерием СПОН априори; 2) УР-4-5 регистрирует не тяжесть состояния, а конкретное звено патогенеза, а именно, фазу первичного (1-2 сутки) и вторичного (5-7 сутки) флогогенных ударов (рисунок 2); 3) значительная часть больных с СПОН в депрессивной фазе СВ с преобладанием УР-3 (реже УР-2) до 5-7 суток не доживают, а дифференциация этой фазы требует дополнительных, не входящих в КР/УР, критериев СВ (Е.Ю. Гусев и др., 2008); 4) фаза первичного флогогенного удара, в меньшей степени депрессивная фаза и фаза вторичного флогогенного удара, жёстко не детерминированы к летальному исходу и СПОН в условиях интенсивной терапии, а её выявление способствует правильному клиническому решению, поскольку эта фаза на ранних этапах своего развития может трансформироваться в фазу разрешения СВ (рисунки 2, 3); 5) СВ

является основной, но не единственной, причиной развития СПОН и летального исхода у реанимационных больных, а определение УР-1 и, в определённых случаях, УР-2 позволяет исключить СВ как ведущую причину критического состояния.

Таблица 11 - Площадь ROC-кривых/стандартная ошибка исследуемых показателей при диагностике развития СПОН и летальных исходов у септических больных на разные сроки наблюдения

Показатели	1-2 сутки		5-7 сутки	
	СПОН	Летальные исходы	СПОН	Летальные исходы
ИЛ-6	0,748/0,053	0,708/0,072	<b>0,823/0,102</b>	<b>0,952/0,044</b>
ИЛ-8	<b>0,846/0,041</b>	0,769/0,052	0,772/0,107	<b>0,848/0,102</b>
ИЛ-10	0,762/0,053	0,790/0,068	<b>0,835/0,094</b>	0,742/0,169
ФНО $\alpha$	0,735/0,055	0,507/0,074	0,581/0,128	0,697/0,137
СРБ	0,570/0,062	0,554/0,067	0,680/0,116	0,722/0,176
УР	<b>0,808/0,045</b>	0,768/0,057	<b>0,850/0,082</b>	<b>0,932/0,037</b>
SOFA	<b>0,980/0,012</b>	<b>0,940/0,024</b>	<b>1,000</b>	<b>0,924/0,059</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены значения площадей ROC-кривых, дифференцирующих группы как «очень хорошо» и «отлично» ( $\geq 0,8$ ).

При необходимости шкалу УР для дифференциации типов воспалительного процесса при развитии ССВР можно свести к четырём значениям: УР-0 – отсутствие СВР (ССВР сомнителен даже при наличии  $\geq 2$  критериев), УР-1-2 – СВР и, соответственно, ССВР при развитии классического воспаления; УР-4-5 – развитие СВ; УР-3 (иногда и УР-2) – предопределяет использование дополнительных критериев СВ (рисунок 2).

Своеобразную зону неопределённости в системе КР/УР формирует УР-3, поскольку отражает несколько фаз и межфазовых переходов (рисунок 3), а именно: 1) межфазовый переход в фазу разрешения с более высокого уровня СВР - благоприятный вариант; 2) гиперреактивный вариант классического воспаления – в целом не критический вариант СВР; 3) депрессивная (гиперэргическая) фаза СВ – крайне неблагоприятный вариант СВР, характеризуется СПОН и высокой вероятностью летального исхода. Поэтому УР-3 для точного определения состояния

больного требует дополнительных критериев, позволяющих определить, помимо уровня СВР, развитие других феноменов СВ, но это не входило в задачи настоящего исследования.

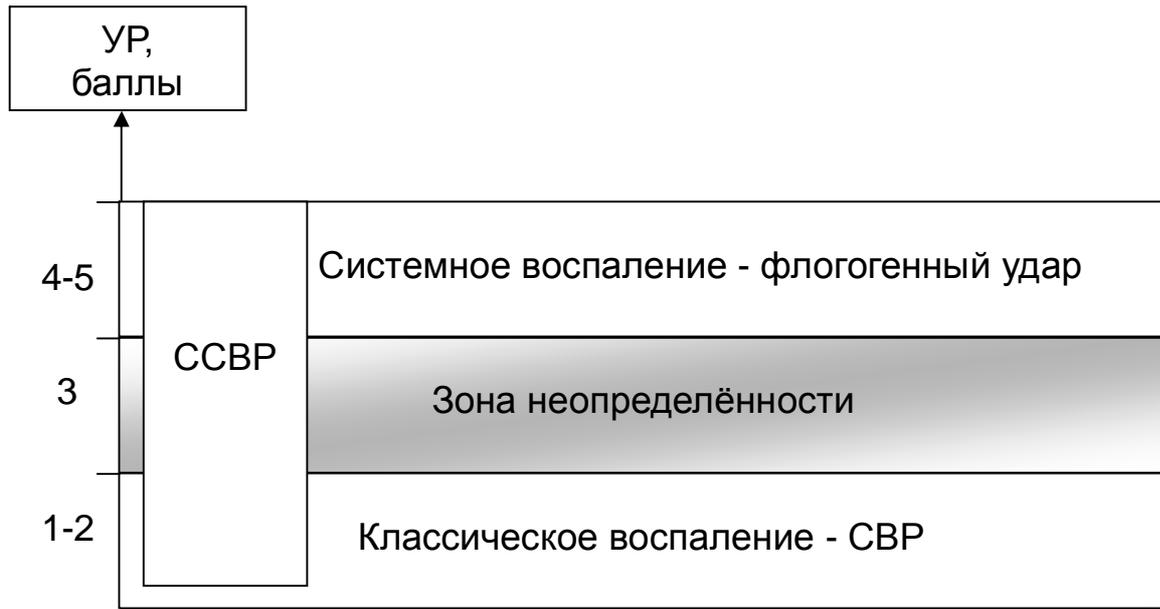


Рисунок 2 - Схематическое изображение различных типов воспаления, СВР, ССВР и УР, их характеризующих

Примечание: СВР – системная воспалительная реакция, ССВР – синдром системной воспалительной реакции; УР – уровень реактивности.

Таким образом, система КР/УР является «гибким» и эффективным методологическим инструментом для исследования СВР как ключевого феномена типового патологического процесса – СВ - как на популяционном, так и на индивидуальном уровне анализа. Система КР/УР не конкурирует, а дополняет использование уже хорошо апробированных шкал оценки полиорганной дисфункции, включая SOFA, решая при этом свои специфические вопросы:

- разделения сепсиса от пограничных инфекционных заболеваний;
- выявления конкретных патогенетических механизмов развития критических состояний, а именно, фаз первичного и вторичного флогогенного удара;
- выявления вариантов развития СВР, требующих дальнейшей дифференциации состояния больного при использовании дополнительных критериев СВ.

Учитывая вышесказанное, представляется возможным предложить для

широкого применения данный способ прогноза развития критических осложнений, ассоциированных с синдромом системной воспалительной реакции для использования в медицине критических состояний.

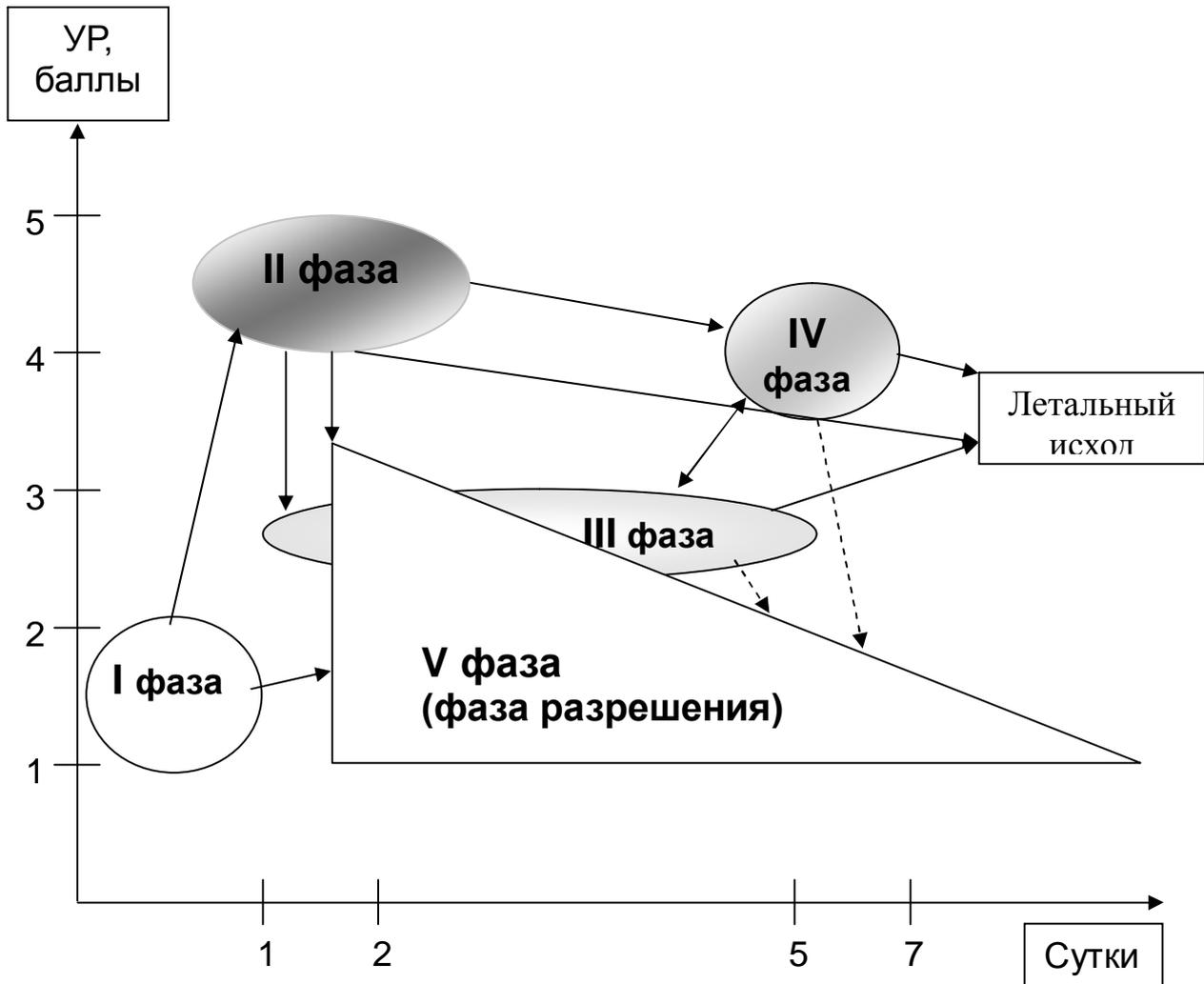


Рисунок 3 - Схематическое изображение фаз развития острого СВ

Примечание: I фаза – пред-СВ или фаза организации СВ; II фаза – первичного флогогенного удара; III фаза – депрессивная; IV фаза – вторичного флогогенного удара. Стрелками обозначены межфазовые переходы, пунктирными стрелками обозначены маловероятные межфазовые переходы.

## ВЫВОДЫ

1. Сепсис характеризуется высокими уровнями цитокинемии и острофазного ответа в прямой зависимости от степени его тяжести, при этом высокий разброс значений и низкая корреляция уровней отдельных цитокинов не позволяет

использовать их в качестве эффективных критериев системной воспалительной реакции и прогноза критических осложнений.

2. Интегральные показатели коэффициент реактивности (КР – 0-16 баллов) и уровень реактивности (УР – 0-5 баллов), основанные на определении в плазме крови четырёх цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и острофазного С-реактивного белка при исключении в каждом конкретном случае двух наименее информативных факторов из пяти определяемых, являются эффективными критериями оценки развития системной воспалительной реакции.
3. Шкала коэффициента реактивности (КР) позволяет эффективно разделять группы септических больных по степени риска развития критических для жизни осложнений, а шкала уровня реактивности (УР) - регистрировать критические уровни системной воспалительной реакции у конкретного больного.
4. Индексы реактивности отдельных показателей, формирующих систему коэффициента и уровня реактивности (КР/УР), в частности, индексы реактивности ИЛ-6 и ИЛ-10, могут использоваться в качестве самостоятельных критериев при мониторинговании процесса.
5. Использование показателей коэффициента и уровня реактивности (КР/УР) приоритетно направлено на выявление конкретного патогенетического звена системного воспаления - фаз первичного и вторичного флогогенных ударов, характерных для развития тяжёлого сепсиса и септического шока.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Диапазон значений уровня реактивности (УР) – 4-5 целесообразно использовать для диагностики фаз первичного и вторичного флогогенных ударов системного воспаления.
2. Уровень реактивности (УР) – 3 целесообразно использовать для определения групп пациентов, требующих дальнейшей диагностики и уточнения межфазовых переходов (фаза разрешения/депрессивная фаза).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **В изданиях, рекомендованных ВАК РФ**

1. Патогенетическое значение определенных уровней системной воспалительной реакции при сепсисе / Н.В. Зотова, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, Н.И. Потанин, Ю.А. Копалова // Вестн. Урал. мед. академ. науки. – 2006. – №3 (1). – С. 71-74.
2. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю.Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С .15-23.
3. Зотова Н.В. Оценка эффективности интегрального показателя системной воспалительной реакции – шкалы УР для прогноза критических состояний при сепсисе / Н.В. Зотова, Е.Ю. Гусев // Вестн. РАМН. – 2008. - №6 (прил.). – С. 161.
4. Зотова Н.В. Применение нового интегрального показателя системной воспалительной реакции – уровня реактивности для оценки тяжести состояния при осложненном течении родов / Н.В. Зотова, А.Ю. Бражников // Вестн. РАМН. – 2008. - № 6, (прил.). – С. 160 – 161.

### **В других изданиях**

5. Стресс, воспаление, иммунитет / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, Н.В. Зотова // Физиология иммунной системы. Перспективные подходы к диагностике и терапии иммунопатологий и аллергических заболеваний: материалы V симпозиума (г. Москва, 17-18 октября 2006 г.). – М., 2006. - С. 4-6.
6. Применение нового интегрального показателя для оценки выраженности системной воспалительной реакции и вероятности развития полиорганной недостаточности, септического шока и летальных исходов при сепсисе / Н.В. Зотова, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, Ю.А. Копалова, Т.Э. Зубова // Иммунология Урала. – 2006. - №1(5). – С. 54-55 .
7. Критические состояния: качественные уровни системной воспалительной реакции / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, Н.В. Зотова, Ю.А. Копалова // Интенсивная терапия. – 2006. - №1(5). - С. 9-13.

8. Зотова Н.В. Особенности цитокинового ответа при разных вариантах системной воспалительной реакции / Н.В. Зотова, Ю.А. Копалова // Иммунология Урала. – 2005. - №1(4). - С. 56-58.

#### **Положительные решения по заявкам**

1. **Заявка 2006124894 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G01N 33/53.** Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий [Текст] / Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Копалова Ю.А. ; заявитель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН ; пат. поверенный Мурзакаева В.З. - № 2006124894/14 ; заявл. 11.07.06 ; опубл. 20.01.08, Бюл. № 2. – 5 с.
2. **Заявка 2005108368 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G01N 33/49.** Способ определения интегрального индекса развития системной воспалительной реакции при критических состояниях человека [Текст] / Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Зотова Н.В., Дронишинец Н.Н. ; заявитель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН ; пат. поверенный Мурзакаева В.З. - № 2005108368/15 ; заявл. 24.03.05 ; опубл. 10.09.06, Бюл. № 25. – 1 с.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ДЭ – диагностическая эффективность
- ИР – индивидуальный индекс реактивности медиатора
- КР – коэффициент реактивности
- ЛПСБ – липополисахаридсвязывающий белок
- М – среднее значение
- Me – медиана выборки
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПДЗ – предельно допустимое значение нормы
- рИЛ-2Р – растворимый рецептор к интерлейкину-2
- СВ – системное воспаление
- СВР – системная воспалительная реакция
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- СРБ – С-реактивный белок
- ССВР – синдром системной воспалительной реакции
- СШ – септический шок
- УР – уровень реактивности
- ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа
- $\sigma$  - стандартное отклонение
- AUC – area under curve (площадь под кривой)
- r – коэффициент корреляции Спирмена
- ROC-анализ – анализ ROC-кривых (ROC-curves)
- ROC-curves – receiver-operator characteristic curve
- SOFA – sepsis-related organ failure assessment

**ЗОТОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**НОВЫЕ ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ВЫРАЖЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_.2008

Формат 60x84x16. Объем 1,5 усл.-печ.л.

Тираж 120 экз. Заказ №

Размножено с готового оригинал-макета в типографии  
АНО «Уральский центр академического обслуживания»  
620219, г.Екатеринбург, ул.Первомайская, 91