



# Провоспалительные лабораторные предикторы пневмонии у больных с ишемическим инсультом: проспективное исследование

А.Г. Кочетов<sup>1,2</sup>, О.В. Лянг<sup>3,4</sup>, И.А. Жирова<sup>3</sup>, О.О. Ивойлов<sup>3</sup>, Р.Р. Политидис<sup>3</sup>, Ю.В. Новоженова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Бактериальная пневмония является частым осложнением ишемического инсульта на госпитальном этапе. Поиск прогностических лабораторных маркеров пневмонии остается актуальной задачей, поскольку позволит индивидуализировать подход к лечению и реабилитации пациентов.

**Цель.** Изучить прогностическую значимость белков острой фазы воспаления и произвести их оценку в качестве ранних предикторов развития пневмонии у пациентов с ишемическим инсультом.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование были включены 302 пациента в остром периоде ишемического инсульта. Всем пациентам в 1-е сутки болезни методом иммуноферментного анализа определяли С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 (ИЛ-6), нейтрофильную эластазу, неоптерин, сывороточный амилоид А (SAA), секретируемую фосфолипазу А<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>). Статистическая обработка данных произведена при помощи программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel (США).

**Результаты.** На госпитальном этапе пневмония развилась у 82 из 302 пациентов (27,2%; 95% доверительный интервал 22,3–32,3%). По наличию и отсутствию пневмонии значимо различались уровни СРБ, ИЛ-6, sPLA<sub>2</sub>, SAA и неоптерина. Пошаговый логистический регрессионный анализ выявил значимость в прогнозе развития пневмонии концентрации ИЛ-6 и СРБ. Пороговое значение концентрации ИЛ-6 составило 3,45 пг/мл (чувствительность – 82,4%, специфичность – 66,7%). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) в прогнозе развития пневмонии составила 40%, отрицательного результата (ПЦОР) – 92%. Пороговое значение СРБ составило 1640 мг/л с чувствительностью 65,8% и специфичностью 74,8%. ПЦПР порогового значения концентрации СРБ была равна 45%, ПЦОР – 80%.

**Заключение.** Измерение концентрации ИЛ-6 и СРБ в 1-е сутки развития ишемического инсульта позволяет определить пациентов с наибольшим риском развития пневмонии на госпитальном этапе. Результаты работы свидетельствуют о необходимости включения показателей СРБ и ИЛ-6 в перечень обязательных лабораторных исследований, которые должны проводиться каждому пациенту с ишемическим инсультом в 1-е сутки от начала болезни.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, пневмония, биомаркер, С-реактивный белок, интерлейкин-6

**Для цитирования:** Кочетов А.Г., Лянг О.В., Жирова И.А., Ивойлов О.О., Политидис Р.Р., Новоженова Ю.В. Провоспалительные лабораторные предикторы пневмонии у больных с ишемическим инсультом: проспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):491–496. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201460

## Обоснование

В настоящее время ведутся исследовательские работы по поиску биомаркеров во всех направлениях медицины, в том числе в области цереброваскулярной патологии. В силу своих эпидемиологических характеристик ишемический инсульт (ИИ), несомненно, представляется важным объектом, поскольку помимо высокой летальности сопровождается значительной частотой осложнений и инвалидизации, которые в итоге оборачиваются существенными экономическими затратами [1]. Поиск лабораторных биомаркеров, с помощью которых возможно прогнозирование развития осложнений инсульта, остается актуальной задачей, поскольку позволяет индивидуализировать подход к лечению и реабилитации пациентов.

Бактериальная пневмония – одно из наиболее частых осложнений ИИ на госпитальном этапе. По данным разных авторов, она развивается у 26–62% пациентов с ИИ [2, 3]. Основной причиной развития пневмонии служат нарушения глотания и аспирация, также среди причин выделяют парез дыхательных мышц, подавленный кашлевой рефлекс, гиподинамию [4]. Раннее прогнозирование развития пневмонии позволит персонализировать тактику ведения пациента и снизить частоту наступления неблагоприятных исходов. Возможными прогностическими биомаркерами могут стать белки острой фазы воспаления, для части из которых была продемонстрирована значимость при ИИ. Так, С-реактивный белок (СРБ) обладает значимостью в прогнозе исхода инсульта [5–7], служит предиктором неблагоприятного

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кочетов Анатолий Глебович** – д-р мед. наук, проф., ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(917)504-79-57; e-mail: ag\_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

**Лянг Ольга Викторовна** – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН, зав. отд.-нием клинической лабораторной диагностики ФГБУ ФЦМН. ORCID: 0000-0002-1023-5490

**Жирова Ирина Алексеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6621-2052

**Ивойлов Олег Олегович** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4684-8440

**Политидис Рита Романовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4228-1694

**Новоженова Юлия Владимировна** – ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4295-8172

✉ **Anatoly G. Kochetov.** E-mail: ag\_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

**Olgav. Lyang.** ORCID: 0000-0002-1023-5490

**Irina A. Zhironova.** ORCID: 0000-0002-6621-2052

**Oleg O. Ivoylov.** ORCID: 0000-0002-4684-8440

**Rita R. Politidis.** ORCID: 0000-0002-4228-1694

**Yulia V. Novozhenova.** ORCID: 0000-0003-4295-8172

## Proinflammatory laboratory predictors of pneumonia in ischemic stroke patients: prospective study

Anatoly G. Kochetov<sup>1,2</sup>, Olga V. Lyang<sup>3,4</sup>, Irina A. Zhirona<sup>3</sup>, Oleg O. Ivoylov<sup>3</sup>, Rita R. Politidis<sup>3</sup>, Yulia V. Novozhenova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Bacterial pneumonia is a frequent complication of ischemic stroke at the hospital stage. The search for prognostic laboratory markers of pneumonia remains an urgent task, as it will allow to individualize the approach to the treatment and rehabilitation of such patients.

**Aim.** To investigate the prognostic significance of proteins of the acute phase of inflammation, as well as to evaluate them as early predictors of the development of pneumonia in patients with ischemic stroke.

**Materials and methods.** The study included 302 patients in the acute period of ischemic stroke. C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-6 (IL-6), neutrophil elastase, neopterin, serum amyloid A (SAA), secreted phospholipase type 2 (sPLA2) were determined in all patients on the first day by enzyme immunoassay. Statistical data processing was carried out using SPSS and Microsoft Excel software (USA).

**Results.** At the hospital stage, pneumonia developed in 82/302 patients (27.2%; 95% confidence interval 22.3–32.3%). The levels of CRP, IL-6, sPLA2, SAA and neopterin significantly differed in the presence and absence of pneumonia. Step-by-step logistic regression analysis revealed the significance of IL-6 and CRP concentrations in the prognosis of pneumonia. The threshold value of IL-6 concentration was 3.45 pg/ml (sensitivity – 82.4%, specificity – 66.7%). The prognostic value of a positive result (PPR) in the prognosis of pneumonia was 40%, a negative result (PNR) – 92%. The threshold value of CRP was 1640 mg/l with a sensitivity of 65.8% and a specificity of 74.8%. The PPR of the threshold value of the concentration of CRP was 45%, PNR – 80%.

**Conclusion.** The measurement of the concentration of IL-6 and CRP on the first day of ischemic stroke makes it possible to identify patients with the greatest risk of pneumonia at the hospital stage. The results of the work indicate the necessity to include CRP and IL-6 in the list of mandatory laboratory tests that should be carried out for each patient with ischemic stroke on the first day from the onset of the disease.

**Keywords:** ischemic stroke, pneumonia, biomarker, C-reactive protein, interleukin-6

**For citation:** Kochetov AG, Lyang OV, Zhirona IA, Ivoylov OO, Politidis RR, Novozhenova YuV. Proinflammatory laboratory predictors of pneumonia in ischemic stroke patients: prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):491–496. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201460

функционального исхода [8], а повышение его концентрации  $>7$  мг/л взаимосвязано с тяжелым состоянием по NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья – National Institutes of Health Stroke Scale) [9]. Интересным представляется тот факт, что исключение из выборки пациентов с инфекционными осложнениями ИИ не влияет на установленную взаимосвязь СРБ с плохим функциональным исходом [10].

Содержание такого белка острой фазы, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), повышается при ИИ и в высоких концентрациях вызывает расстройства гемодинамики, а также оказывает цитотоксический эффект, что может осложнить течение заболевания [11, 12].

Кроме того, в многочисленных исследованиях была установлена связь повышения концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-6 с течением инсульта. Концентрация ИЛ-6 коррелировала с объемом очага поражения, риском развития инфекционных осложнений и наступления летального исхода [13, 14].

Еще один маркер воспаления и активации иммунной системы – белок неоптерин, повышение концентрации которого сопряжено с развитием системного воспалительного ответа [15]. Показано, что содержание неоптерина статистически значимо повышается у больных с ИИ и может быть использовано в качестве независимого прогностического маркера функционального исхода и смерти [16].

Локализованная в гранулах нейтрофилов гранулоцитарная (или нейтрофильная) эластаза (НЭ), являющаяся по своей функции протеиназой, при фагоцитозе частично секретируется в окружающее пространство, а при выраженном воспалении может локально повреждать ткани. Установлено, что активность НЭ повышается при инсульте, а особенно – после тромболитической терапии, вследствие чего пациенты после тромболитической терапии могут подвергаться более высокому риску развития инфекционных осложнений [17].

Сывороточный амилоид А (serum amyloid A – SAA) – еще один ранний медиатор воспаления, содержание которого повышается во время острой фазы в 100–1000 раз. Наряду с провоспалительной активностью SAA оказывает и противовоспалительное действие: ингибирует ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, лимфоциты, агрегацию тромбоцитов. Уровень SAA повышен у пациентов с ИИ [18] и служит предиктором у них инфекционных осложнений [19].

В тучных клетках, фибробластах, макрофагах содержится фермент секреторная фосфолипаза  $A_2$  (secreted phospholipase  $A_2$ , sPLA2), которая индуцируется воспалительными цитокинами [20]. Продукты, образующиеся в результате активности sPLA2, участвуют в повреждении нервных клеток при ИИ. В эксперименте было показано, что подавление активности sPLA2 приводит к снижению выраженности оксидативного стресса и степени повреждения гематоэнцефалического барьера [21].

Таким образом, исследования, направленные на изучение прогностической значимости лабораторных тестов и их оценки в качестве биомаркеров, ввиду недостаточности и противоречивости существующей информации продолжают оставаться актуальными и востребованными. Обнаруженные биомаркеры позволят по мере накопления знаний детализировать критерии назначения того или иного вида терапии, провести своевременную подготовку к возможным осложнениям, что, несомненно, повысит эффективность лечения больных с ИИ.

**Цель исследования** – изучить прогностическую значимость белков острой фазы воспаления и произвести их оценку в качестве ранних предикторов развития пневмонии у пациентов с ИИ.

### Материалы и методы

В проспективное исследование включены 302 пациента в остром периоде ИИ.

**Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование****Table 1. General clinical characteristics of patients included in the study**

Показатель	Значение
Всего, <i>n</i> (% от <i>n</i> )	302 (100)
Пол, <i>n</i> (% от <i>n</i> ):	Муж. 164 (54,3; 48,7–60) Жен. 138 (45,7; 40,1–51,3)
Возраст, лет	69,4 (50–88)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (27,0–29,8)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	152,1 (Q 139–174)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78,6 (Q 74,4–91)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78,3 (75,4–82,4)
Частота дыхания, в мин	16 (Q 15–19)
Локализация поражения, <i>n</i> (% от <i>n</i> ):	Полушария 284 (94; 91,1–96,5) Ствол 18 (6; 4,7–10,1) Артериальная гипертензия 252 (83,4; 79–87,4) Ишемическая болезнь сердца 106 (35,1; 29,8–40,6) Нарушения ритма сердца 194 (64,2; 58,8–69,5) Хроническая сердечная недостаточность 73 (24,2; 19,5–29,2)
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (% от <i>n</i> ):	Инфаркт миокарда в анамнезе 54 (17,9; 13,8–22,4) Инсульты в анамнезе 63 (20,9; 16,5–25,6) Сахарный диабет 66 (21,9; 17,4–26,7) Заболевания периферических сосудов 29 (9,6; 6,5–13,2)
Балл по NIHSS	11,0 (Q 6–20)
Объем очага, см <sup>3</sup>	13,9 (Q 2,8–48,8)
Патогенетический вариант инсульта, <i>n</i> (% от <i>n</i> ):	Атеротромботический 93 (28,5; 23,5–33,7) Кардиоэмболический 85 (27,5; 22,6–32,7) Другой этиологии 136 (44; 38,5–50)

Примечание. Q – значения нижнего и верхнего квартилей.

**Критерии включения:** острый ИИ, подтвержденный методами нейровизуализации; поступление в 1-е сутки от начала развития болезни; отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

**Критерии исключения:** геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Выборка была представлена пожилыми пациентами с избыточной массой тела и сердечно-сосудистой патоло-

**Таблица 2. Перечень провоспалительных лабораторных маркеров, использованных в исследовании****Table 2. List of pro-inflammatory laboratory markers used in the study**

Лабораторный тест	Производитель набора реагентов	Референтные значения, ед. изм.
СРБ	Bender MedSystems (Австрия)	136–800 мг/л
ФНО-α	Bender MedSystems (Австрия)	<5 пг/мл
ИЛ-6	Bender MedSystems (Австрия)	1,1–14,3 пг/мл
НЭ	Bender MedSystems (Австрия)	29–86 нг/мл
Неоптерин	IBL (Германия)	<10 нмоль/л
SAA	Invitrogen (США)	10–400 нг/мл
sPLA2	Cayman Chemical (США)	25–100 пг/мл

гией различного рода, с полушарным ИИ и состоянием средней степени тяжести. Средняя длительность госпитализации составила 26 сут. Клиническая характеристика участников исследования представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам проводилась стандартная базисная терапия в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи. По показаниям осуществлялась специализированная реперфузионная терапия: тромболизис препаратом рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA), тромбозэкстракция или их сочетание.

На госпитальном этапе пневмония развилась у 82 из 302 пациентов (27,2%; 95% доверительный интервал – ДИ 22,3–32,3%). По данным литературы, пневмония взаимосвязана с летальностью и тромботическими осложнениями [22]. Медиана дожития по наличию пневмонии составила 15 (95% ДИ 6,93–28,6) сут, при корректировке на наличие тромботических осложнений – 11,0 (95% ДИ 2,25–15,4) сут.

В исследовании определяли лабораторные показатели, представленные в **табл. 2**. В качестве референтных использовали значения, указанные производителем набора реагентов.

Венозную кровь забирали в 1-е сутки от начала развития ИИ в пробирки с активатором свертывания/этилендиаминтетрауксусной кислотой/цитратом натрия в соответствии с инструкцией к набору. Через 30 мин после взятия крови пробирки центрифугировали в течение 15 мин при 1500 г, сыворотку/плазму крови алиquotировали и замораживали при -70°C. Уровни лабораторных показателей определяли методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного спектрофотометра ASYS ExpertPlus (Великобритания).

**Статистическую обработку** результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel (США). Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (*M*) и 95% ДИ (95% ДИ 2,5–97,5%) при нормальном распределении; в виде медианы (*Med*) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (*Q* 25–75%) – при распределении, отличном от нормального. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального

**Таблица 3. Описательная статистика провоспалительных лабораторных маркеров, использованных в исследовании (в общей выборке)**

**Table 3. Descriptive statistics of pro-inflammatory laboratory markers used in the study (in the total sample)**

Лабораторный тест	$X_{cp}$	CD	Md	Q (25–75%)	$p^{KS}$
НЭ, нг/мл	218	181,1	144	88,7–309	<0,001
СРБ, мг/л	1399	181	1281	800–2027	0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,50	834	3,00	1,27–5,61	<0,001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	46,3	5,70	43,6	35,2–54,0	<0,001
sPLA2, пг/мл	7345	25,8	3369	1397–9955	<0,001
SAA, нг/мл	124	24,5	80,3	71,3–159	<0,001
Неоптерин, нмоль/л	13,9	7,6	11,7	6,9–12,2	<0,001

Примечание.  $X_{cp}$  – среднее значение, CD – стандартное отклонение,  $p^{KS}$  – статистическая значимость отличия от нормального распределения.

распределения был  $>0,05$ . Аналитическая статистика для количественных данных с нормальным распределением выполнялась с использованием  $t$ -теста Стьюдента; для количественных данных с распределением, отличным от нормального, – при помощи критерия суммы рангов Манна–Уитни. Значение вероятности  $p < 0,05$  (двусторонняя проверка) демонстрировало статистическую значимость. ДИ для частот и долей рассчитывали методом Уилсона с учетом объема выборки и поправки на непрерывность. Поиск пороговых значений лабораторных маркеров в прогнозе развития пневмонии выполняли методом ROC-анализа. Чувствительность и специфичность пороговых значений определяли по таблице значений и координатам рабочей характеристической кривой (ROC-кривой). Их точность как классификаторов оценивали по площади под ROC-кривой. Прогностичность положительных и отрицательных результатов пороговых значений по развитию пневмонии оценивали с использованием таблицы сопряженности. Анализ рисков проводили методом «латинского квадрата» с расчетом отношения шансов (ОШ) и дополнительных рисков. Значимость переменных в моделях их влияния на

бинарные страты изучали методом пошагового логистического регрессионного анализа. Значение вероятности  $P_{Rlog} < 0,05$  демонстрировало статистическую значимость. Степень и векторность влияния оценивали по значениям экспоненты регрессионного коэффициента  $B$  ( $ExpB = OШ$ ), представляющего собой ОШ вероятности бинарного события с учетом 95% ДИ.

**Соответствие принципам этики.** Работа выполнена в рамках исследования «Лабораторные биомаркеры в прогнозе осложнений и исходов ишемического инсульта», одобренного локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова», протокол №178, 22.10.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

## Результаты

Распределение всех лабораторных показателей значительно отличалось от нормального. Вне зависимости от распределения средние значения и медианы как меры центральной тенденции уровней НЭ, СРБ, ФНО- $\alpha$ , sPLA2 и неоптерина в общей выборке были повышены относительно референтных интервалов. Описательная статистика исследуемых лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Применение статистических критериев сравнения по наличию и отсутствию пневмонии не выявило значимых различий только уровней НЭ и ФНО- $\alpha$ . Несмотря на то, что содержание остальных провоспалительных маркеров по этим критериям значимо различалось, при сравнении ДИ, в частности квартилей, использованных в качестве ДИ сравнения, ввиду ненормальности распределения значимых различий не обнаружено (табл. 4).

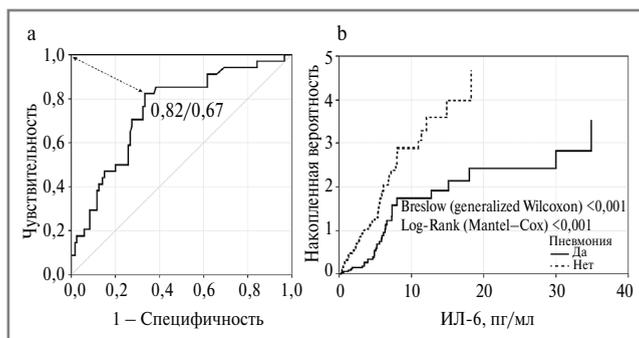
Последующее использование пошагового логистического регрессионного анализа позволило установить значимость в прогнозе развития пневмонии исходных значений концентрации ИЛ-6 и СРБ: ОШ 1,63 (1,22–2,17;  $P_{Rlog} = 0,001$ ) и 1,001 (1,000–1,002;  $P_{Rlog} = 0,019$ ) соответственно. Для них с использованием ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения и их характеристики.

Площадь под характеристической кривой в прогнозе развития пневмонии для ИЛ-6 составила 0,747 (95% ДИ 0,655–0,839;  $p < 0,001$ ), что соответствует уровню хорошего классификатора [23]. Пороговое значение по координатам характеристической кривой находилось в пределах референтных значений и составило 3,45 пг/мл с чувствительностью 82,4% и специфичностью 66,7% (рис. 1, а). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)

**Таблица 4. Уровни провоспалительных лабораторных маркеров в 1-е сутки заболевания у пациентов с ИИ с наличием и отсутствием пневмонии**

**Table 4. Levels of pro-inflammatory laboratory markers on the 1st day of illness in patients with ischemic stroke and the presence or absence of pneumonia**

Лабораторный тест	Развитие пневмонии				$p$
	Нет	Да			
	Md	Q (25–75%)	Md	Q (25–75%)	
НЭ, нг/мл	127,7	81,2–372,0	161,9	112,5–221,0	0,526
СРБ, мг/л	1171	733–1712	1967	1097–2500	0,005
ИЛ-6, пг/мл	2,38	1,00–5,32	5,41	3,95–7,31	0,002
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	45,1	35,5–56,0	46,3	37,0–56,8	0,615
sPLA2, пг/мл	2317	1066–5303	4360	2488–11798	0,020
SAA, нг/мл	77,90	70,50–150,63	85,20	78,50–180,00	0,046
Неоптерин, нмоль/л	9,60	5,60–12,00	12,10	11,69–12,30	0,001



**Рис. 1.** Характеристическая кривая (а) и кривые риска Каплана–Мейера (b) концентрации ИЛ-6 по развитию пневмонии.

**Fig. 1.** Characteristic curve (a) and Kaplan–Meyer risk curves (b) of interleukin-6 concentration for the development of pneumonia.

порогового значения концентрации ИЛ-6 в прогнозе развития пневмонии составила 40%, отрицательного результата (ПЦОР) – 92%.

Риск развития пневмонии при концентрации ИЛ-6 >3,45 пг/мл, рассчитанный по таблице сопряженности: ОШ 7,71 (95% ДИ 3,09–19,24;  $p<0,001$ ).

Кривые риска Каплана–Мейера по группам наличия и отсутствия пневмонии значимо расходились в сторону увеличения частоты развития пневмонии по мере увеличения концентрации ИЛ-6 (рис. 1, b) по раннему критерию Бреслау ( $p<0,001$ ) и позднему лог-ранговому критерию ( $p<0,001$ ).

Площадь под характеристической кривой в прогнозе развития пневмонии по концентрации СРБ оказалась равна 0,677 (95% ДИ 0,572–0,783;  $p=0,001$ ), что соответствует классификатору среднего уровня. Пороговое значение по координатам характеристической кривой было выше референтного предела и составило 1640 мг/л с чувствительностью 65,8% и специфичностью 74,8% (рис. 2, a). ПЦПР порогового значения концентрации СРБ в прогнозе развития пневмонии составила 45%, ПЦОР – 80%.

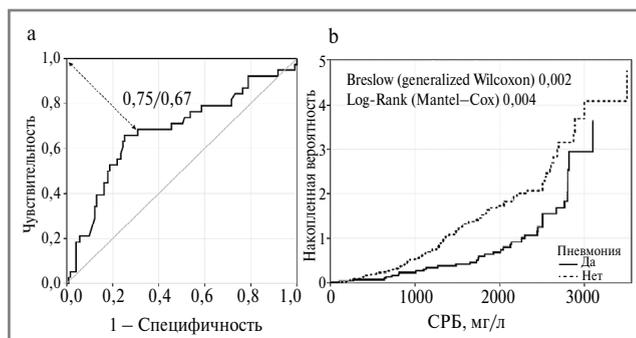
Риск развития пневмонии при концентрации СРБ >1640 мг/л составил: ОШ 5,71 (95% ДИ 2,61–12,5;  $p<0,001$ ).

Кривые риска Каплана–Мейера по группам наличия и отсутствия пневмонии также значимо расходились по мере увеличения концентрации СРБ (см. рис. 2, b) по раннему критерию Бреслау ( $p=0,002$ ) и позднему лог-ранговому критерию ( $p=0,004$ ).

## Обсуждение

Как видно из представленных результатов исследования, значения 5 из 7 лабораторных тестов по мерам центральной тенденции превысили верхнюю границу референтного интервала. Причем уровни 2 (sPLA2, ФНО- $\alpha$ ) из этих 5 лабораторных тестов были выше верхней границы в 8 и более раз. Обращает на себя внимание, что наиболее значимые изменения при сравнении полученных ДИ лабораторных тестов с их референтными интервалами по отсутствию пересечения данных интервалов обнаружилось для sPLA2, ФНО- $\alpha$ , СРБ, НЭ, что указывает на выраженную активацию воспалительных процессов в ответ на повреждение нервных клеток и эндотелия вследствие оксидативного стресса.

При этом большинство маркеров воспаления не продемонстрировали своей значимости в прогнозе развития



**Рис. 2.** Характеристическая кривая (а) и кривые риска Каплана–Мейера (b) концентрации СРБ по развитию пневмонии.

**Fig. 2.** Characteristic curve (a) and Kaplan–Meyer risk curves (b) of CRP concentration for the development of pneumonia.

пневмонии в модели пошаговой логистической регрессии наступления нежелательного события – развития пневмонии. Прогностическая значимость установлена для 2 показателей – СРБ и ИЛ-6, и это позволяет идентифицировать их в качестве провоспалительных предикторов пневмонии при ИИ. Причем уровень ИЛ-6, находился в референтных пределах, что диктует настоятельную необходимость пересмотра референтных значений концентрации ИЛ-6, поскольку выявленное пороговое значение оказалось хорошим классификатором в прогнозе развития пневмонии и не может являться одним из значений референтного интервала.

Определение в качестве биомаркеров развития пневмонии молекул, которые являются в организме активными участниками воспалительных процессов (ИЛ-6 и СРБ), закономерно с точки зрения их биологической роли при воспалении и обусловлено их ранней активацией до развития симптомов пневмонии, т.е. предрасположенностью, вызванной, возможно, уже имеющимися воспалительными процессами.

## Заключение

Измерение концентрации ИЛ-6 и СРБ в 1-е сутки заболевания ИИ позволяет идентифицировать пациентов с наибольшей предрасположенностью к развитию пневмонии на госпитальном этапе. Раннее определение концентрации СРБ и ИЛ-6 в настоящее время не входит в перечень обязательных мероприятий для пациентов с ИИ, а проводится лишь в отдельных клинических ситуациях. Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости включения показателей СРБ и ИЛ-6 в перечень рутинных лабораторных исследований, которые должны проводиться каждому пациенту с ИИ в 1-е сутки от начала развития заболевания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», протокол №178, 22.10.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, protocol No. 178, 10/22/2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ИИ – ишемический инсульт

ИЛ – интерлейкин

НЭ – нейтрофильная эластаза

ОШ – отношение шансов

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

СРБ – С-реактивный белок

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала инсульта

Национального института здоровья

SAA (serum amyloid A) – сывороточный амилоид A

sPLA2 (secreted phospholipase A<sub>2</sub>) – секреторная фосфолипаза A<sub>2</sub>

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инсульт: Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: МИА, 2014 [Insult: Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. LV Stakhovskoi, SV Kotova. Moscow: MIA, 2014 (in Russian)].
2. Кутлубаев М.А. Инфекционно-воспалительные осложнения церебрального инсульта. *Клиническая медицина*. 2014;10:66-72 [Kutlubayev MA. Infectious-inflammatory complications of cerebral insulitis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;10:66-72 (in Russian)].
3. Попова Е.А., Орлов С.В., Позднякова М.А., и др. Профилактика и интенсивная терапия пневмоний у больных с ишемическим инсультом. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2007;2:41-4 [Popova EA, Orlov SV, Pozdnjakova MA, et al. Preventive maintenance and intensive therapy of pneumonias in patients with ischemic insult. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2007;2:41-4 (in Russian)].
4. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CPV. Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(5):430-43. DOI:10.1159/000350199
5. Singh P, Singh M, Singh NH, et al. A novel haplotype within C-reactive protein gene influences CRP levels and coronary heart disease risk in Northwest Indians. *Mol Biol Rep*. 2014;41(9):5851-62. DOI:10.1007/s11033-014-3459-0
6. Dawood FZ, Judd S, Howard V, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Stroke in Atrial Fibrillation (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(12):1826-30. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.08.069
7. Schulz S, Ludike H, Lierath M, Schlitt A. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine*. 2016;88:71-6. DOI:10.1016/j.cyto.2016.08.021
8. Hutanu A, Iancu M, Balasa R. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1228-36. DOI:10.1038/aps.2018.26
9. Mazaheri S, Reisi E, Poorolajal J, Ghiasian M. C-Reactive Protein Levels and Clinical Outcomes in Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):8-12.
10. Matsuo R, Ago T, Hata J. Plasma C-Reactive Protein and Clinical Outcomes after Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156790. DOI:10.1371/journal.pone.0156790
11. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661-70. DOI:10.1007/s13311-016-0483-x
12. Rayasam A, Hsu M, Hernandez G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain. *Neurochem Int*. 2017;107:104-16. DOI:10.1016/j.neuint.2017.02.009
13. Pusch G, Debrabant B, Molnar T, Gergely F. Early Dynamics of P-selectin and Interleukin 6 Predicts Outcomes in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(8):1938-47. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.005
14. Fahmi RM, Elsaid AF, Ahmed F. Infarction Size, Interleukin-6, and Their Interaction Are Predictors of Short-Term Stroke Outcome in Young Egyptian Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(10):2475-81. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.021
15. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3(2):175-87. DOI:10.2174/1389200024605082
16. Zeng X, Zhang G, Yang B, et al. Neopterin as a Predictor of Functional Outcome and Mortality in Chinese Patients with Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2016;53(6):3939-47. DOI:10.1007/s12035-015-9310-3
17. Vogelgesang A, Lange C, Blumke L, et al. Ischaemic stroke and the recanalization drug tissue plasminogen activator interfere with antibacterial phagocyte function. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):140. DOI:10.1186/s12974-017-0914-6
18. Shang J, Yamashita T, Fukui Y. Different Associations of Plasma Biomarkers in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Vascular Dementia, and Ischemic Stroke. *J Clin Neurol*. 2018;14(1):29-34. DOI:10.3988/jcn.2018.14.1.29
19. Azurmendi L, Lapierre-Fetaud V. Proteomic discovery and verification of serum amyloid A as a predictor marker of patients at risk of post-stroke infection: a pilot study. *Clin Proteomics*. 2017;14:27. DOI:10.1186/s12014-017-9162-0
20. Каминный А.И., Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., Коротаева А.А. Роль секреторной фосфолипазы A2 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;4(9):63-8 [Kaminniy AI, Pavlunina TO, Shuvalova JuA, Korotaeva AA. Secretory phospholipase A2 and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis i dislipidemii*. 2012;4(9):63-8 (in Russian)].
21. Hoda MN, Singh I, Singh AK, Khan M. Reduction of lipoxidative load by secretory phospholipase A2 inhibition protects against neurovascular injury following experimental stroke in rat. *J Neuroinflammation*. 2009;6:21. DOI:10.1186/1742-2094-6-21
22. Ji R, Wang D, Shen H, et al. Interrelationship among common medical complications after acute stroke: pneumonia plays an important role. *Stroke*. 2013;44(12):3436-44. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001931
23. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. New York, NY: Oxford University Press, 2004.

Статья поступила в редакцию/The article received: 29.10.2021



OMNIDOCTOR.RU