

## Диагностическая ценность маркеров сепсиса на этапах интенсивной терапии

Валеева В.А.<sup>1\*</sup>, Стрельцова Е.И.<sup>1,2</sup>, Верещагин Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

## Diagnostic value of sepsis markers at the stages of intensive care

Valeeva V.A<sup>1\*</sup>, Streletsova E.I.<sup>1,2</sup>, Vereshchagin E.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Hospital

### АННОТАЦИЯ

Информативность существующих диагностических маркеров сепсиса на разных этапах его развития остается спорной. В исследовании, посвященном оценке диагностической значимости показателей клеточного состава периферической крови, некоторых биохимических тестов, а также современных маркеров сепсиса на этапах интенсивной терапии, приняли участие 54 больных в возрасте 20 до 70 лет с верифицированным диагнозом «Перитонит / абдоминальный сепсис различной этиологии». Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее информативным (100 %) маркером сепсиса, независимо от тяжести, сроков и наличия гемодинамических нарушений, является лимфоцитарный индекс. Такие показатели, как лейкоцитоз, появление незрелых форм лейкоцитов, оказались мало информативными. Диагностическая ценность белков острой фазы — прокальцитонина и С-реактивного белка при поступлении в стационар составила 64 и 82 % соответственно. Высокая концентрация IL1-Ra (1000–6000 пг/мл) может расцениваться как предиктор летального исхода.

**Ключевые слова:** сепсис, диагностика, лимфопения, цитокины, С-реактивный белок, прокальцитонин, IL1-Ra, лимфоцитарный индекс.

### ABSTRACT

The informativeness of existing diagnostic markers of sepsis at various stages of its development remains controversial. The aim of the study was to assess the diagnostic significance of peripheral blood cell composition, some biochemical tests, as well as modern sepsis markers. 54 patients aged 20 to 70 years with verified abdominal sepsis participated in the study. The results obtained indicate a low diagnostic value of such indicators as leukocytosis and the appearance of immature forms of leukocytes. The lymphocytic index is the most informative (100 %) diagnostic criterion for sepsis at all stages of observation regardless of severity, timing and presence hemodynamic disorders. The diagnostic value of acute phase proteins of procalcitonin and C-reactive protein upon admission to the hospital was 64 % and 82 % respectively. The high concentration of IL1-Ra (1000–6000 pg/ml) can be regarded as a predictor of mortality.

**Keywords:** sepsis, diagnostics, lymphopenia, cytokines, C-reactive protein, procalcitonin, IL1-Ra, lymphocytic index.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в диагностике и интенсивной терапии, сепсис и тяжелые инфекции все еще остаются нерешенными проблемами клини-

### INTRODUCTION

Despite advances in diagnostics and intensive care, sepsis and severe infections still remain unsolved clinical practice problems. Every year ap-

Поступила 25.04.2018  
Принята 12.05.2018

\*Автор, ответственный за переписку  
Валеева Влада Арнольдовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: vavaleeva@mail.ru

Received 25.04.2018  
Accepted 12.05.2018

\*Corresponding author  
Valeeva Vlada Arnoldovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: vavaleeva@mail.ru

ческой практики. Каждый год в мире регистрируется около 18 млн случаев сепсиса, более 30 % из них заканчиваются летальным исходом [1]. Поскольку при сепсисе часто отсутствуют специфические клинические симптомы, главными задачами остаются ранняя диагностика, дифференцирование между инфекционной и другими причинами синдрома системного воспалительного ответа (травма, ишемия, аутоиммунные заболевания и др.) и контроль эффективности проводимой терапии.

Среди биомаркеров надежным методом диагностики считается определение уровня прокальцитонина (ПКТ), так как при бактериальном сепсисе именно ПКТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью [2], однако продолжает вызывать вопросы диагностическая ценность полу количественного экспресс-теста ПКТ, отличающегося, по мнению многих авторов, уровнем достоверности от малодоступных количественных методов [3]. Остается актуальным использование методов количественного определения С-реактивного белка (СРБ), хорошо изученного маркера воспаления. Действительно, при воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10–1000 раз, и прослеживается четкая связь между изменением уровня СРБ, тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления [4, 5]. Однако и СРБ, и ПКТ являются так называемыми белками острой фазы, поэтому их диагностическая ценность на разных этапах развития сепсиса остается спорной. Вместе с тем такой важный диагностический критерий сепсиса, как лимфопения, рассматривается преимущественно как признак иммуносупрессии. Очевидно, что роль «рутинных» показателей клинического и биохимического анализа крови остается недооцененной и нуждается в пересмотре.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение диагностической ценности маркеров сепсиса у больных с абдоминальным сепсисом на этапах интенсивной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 54 больных (30 мужчин, 24 женщины) в возрасте от 20 до 70 лет с подтвержденным диагнозом «Перитонит / абдоминальный сепсис различной этиологии». Диагноз абдоминального сепсиса ставился на основании совокупности операционных данных, результатов микробиологического обследования и наличия признаков системной воспалительной реакции (СВР) по рекомендациям, предложен-

proximately 18 million cases of sepsis are reported in the world; more than 30 % of them are lethal [1]. Since there are often no specific clinical symptoms in sepsis, the main challenges are the early diagnosis, differentiation between infectious and other causes of the systemic inflammatory response syndrome (trauma, ischemia, autoimmune diseases, etc.) and the control of the effectiveness of the therapy.

Among biomarkers, the determination of the level of procalcitonin (PCT) is considered to be a reliable diagnostic method, since in bacterial sepsis it is PCT that has high specificity and sensitivity [2]. However, the diagnostic value of the semiquantitative PCT express test is still controversial, as many authors report that the test reliability differs from that of inaccessible quantitative methods [3]. Quantitative estimation of C-reactive protein (CRP), a well-studied inflammatory marker, is of current importance. Indeed, with inflammation, the concentration of CRP in the blood plasma increases by 10–1000 times, and it becomes evident that there is a clear relationship between changes in the level of CRP, the severity and dynamics of clinical manifestations of inflammation [4, 5]. However, both CRP and PCT are so-called acute phase proteins, therefore their diagnostic value at different stages of sepsis development remains questionable. However, such an important diagnostic criterion for sepsis, such as lymphopenia, is considered primarily as a sign of immunosuppression. Obviously, the role of “routine” indicators of clinical and biochemical blood analysis remains underestimated and needs to be revised.

## AIM OF THE RESEARCH

Comparison of the diagnostic value of the sepsis markers in patients with abdominal sepsis at the stages of intensive care.

## MATERIALS AND METHODS

We examined 54 patients (30 men, 24 women) aged 20 to 70 years with a confirmed diagnosis of peritonitis / abdominal sepsis of various etiologies. The diagnosis of abdominal sepsis was based on the combination of operational data; the results of a microbiological examination, and the signs of a systemic inflammatory reaction (SIR) based on the recommendations proposed in 1992 by the conciliatory conference of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM), as well as on Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock by Surviving Sepsis Campaign (SSC) in 2012 and in 2016.

ным в 1992 г. согласительной конференцией Американского коллежа пульмонологов (American College of Chest Physicians — ACCP) и Общества специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine — SCCM), а также по международным рекомендациям по лечению сепсиса — Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012 и 2016 гг.

Всем больным после экстренного оперативного вмешательства проводилась стандартная терапия в ОРИТ по рекомендациям SSC 2012 г. Критериями исключения в группе были возраст старше 70 лет, онкологические заболевания, туберкулез, хроническая сердечная недостаточность 3-й степени, терминальная стадия хронической болезни почек, требующая проведения заместительной почечной терапии. Всем пациентам проведено анестезиологическое пособие на основе тотальной внутривенной или ингаляционной анестезии.

Оценку уровней ФНО $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и рецепторного антагониста интерлейкина — 1 (IL1-Ra) в сыворотке крови проводили в 1-е, 3-и и 7-е сутки заболевания (соответственно 1-й, 2-й и 3-й этапы исследования). Использовали твердофазный иммуноферментный метод с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с рекомендациями производителя. Количественное определение С-реактивного белка выполняли в 1-е, 3-и и 7-е сутки заболевания с использованием твердофазного иммуноферментного метода и тест-систем различных производителей (NycoCard CRP (Axis-Shield, Норвегия), «СРБ-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск)). Уровень прокальцитонина в сыворотке крови определяли в первые сутки с помощью полуколичественного иммунохроматографического теста BRAHMS PCT-Q (BRAHMS, Германия).

Лимфоцитарный индекс (ЛИ) определялся как отношение лимфоцитов к гранулоцитам (миелоциты, метамиелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные) [6] по формуле

$$\text{ЛИ} = \text{лимфоциты (\%)} / \text{гранулоциты (\%)}.$$

Работа проведена в соответствии со стандартами локального биоэтического комитета, Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003. № 266).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 8.0 for Windows с использо-

All patients after emergency surgery underwent standard therapy in the Intensive Care Unit (ICU) on the recommendations of SSC in 2012. Exclusion criteria in the group were age over 70 years, oncological diseases, tuberculosis, chronic heart failure of the 3rd degree, terminal stage of chronic kidney disease requiring renal replacement therapy. All patients underwent total intravenous or inhalation anaesthesia.

Estimation of the levels of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist IL-1 was carried out on the 1st, 3rd and 7th days of the disease (respectively 1st, 2nd and 3rd stages of research). The solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay was used with the help of test systems (“Cytokine”, St. Petersburg) in accordance with the manufacturer’s recommendations. Quantitative CRP determination was performed on the 1st, 3rd and 7th days of the disease using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay and test systems from various manufacturers (NycoCard CRP (“Axis-Shield”, Norway), CRP-IFA-Best (“Vector-Best”, Novosibirsk)). Serum procalcitonin level was estimated on the first day using a semiquantitative immunochromatographic test BRAHMS PCT-Q (BRAHMS, Germany).

The lymphocytic index (LI) was calculated as the ratio of lymphocytes to granulocytes (myelocytes, metamyelocytes, young, stab, segmented) [6] by formula

$$\text{LI} = \text{lymphocytes (\%)} / \text{granulocytes (\%)}.$$

The work was carried out in accordance with the standards of the local bioethical committee, the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation”, as amended in 2008, and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” (Order No. 266 of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 19, 2003).

The statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Excel and Statistica 8.0 for Windows applications using Student’s *t*-test. The critical level of significance in testing the statistical hypotheses in this study was taken to be  $p \leq 0.01$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

Leukocytosis more than  $8.0 \times 10^9/l$  on the first day of the disease was recorded in 81 % of patients, and the white blood cell count more than  $12.0 \times 10^9/l$  (diagnostic criteria of systemic inflammatory reaction (SIR) according to the recommendations of the

ванием *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался  $p \leq 0.01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лейкоцитоз более  $8.0 \times 10^9/\text{л}$  в первые сутки заболевания регистрировался у 81 % больных, а содержание лейкоцитов более  $12.0 \times 10^9/\text{л}$  (диагностический критерий СВР согласно рекомендациям ACCP/SCCM) — только у 72 % пациентов. Количества незрелых форм нейтрофилов  $> 10\%$  (также диагностический критерий СВР согласно рекомендациям ACCP/SCCM) отмечен нами у 63 % пациентов на первом этапе исследования (табл. 1).

Весьма показательны были изменения содержания лимфоцитов крови. Относительная лимфопения наблюдалась у 92.4 % пациентов на первом этапе исследования. Абсолютная лимфопения (менее  $1.3 \times 10^9/\text{л}$ ) — у 75 % пациентов на первом этапе.

Тромбоцитоз (до  $1014 \times 10^9/\text{л}$ ) регистрировался у 14.8 % больных в 1-е сутки, у 19 % — на 3-е сутки, у 25 % больных — на 7-е сутки. Умеренная тромбопения ( $100–150 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдалась у только 10–12 % больных на всех этапах исследования.

Наиболее показательными были результаты определения лимфоцитарного индекса (отношение лимфоцитов к гранулоцитам, выраженное в процентах). Лимфоцитарный индекс на первом этапе был снижен у 100 % больных и оставался достоверно низким у 100 % больных на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2).

Таким образом, именно лимфоцитарный индекс оказался наиболее достоверным критерием сепсиса независимо от тяжести, сроков и наличия гемодинамических нарушений. Известно, что для лимфоцитарного звена характерна массовая гибель через активацию механизмов апоптоза на фоне нарушения воспроизведения лимфоцитов,

ACCP/SCCM) was reported only in 72 % of patients. The number of immature forms of neutrophils  $> 10\%$  (also the diagnostic criteria for SIR according to the recommendations of the ACCP / SCCM) was noted in 63 % of patients at the first stage of the study (Table 1).

Changes in the content of blood lymphocytes were very significant. Relative lymphopenia was observed in 92.4 % of patients at the first stage of the study. Absolute lymphopenia (less than  $1.3 \times 10^9/\text{l}$ ) was recorded in 75 % of patients in the first stage.

Thrombocytosis (below  $1014 \times 10^9/\text{l}$ ) was recorded in 14.8 % of patients on the 1st day, in 19 % — on the 3rd day, in 25 % of patients — on the 7th day. Moderate thrombocytopenia ( $100–150 \times 10^9/\text{l}$ ) was observed in only 10–12 % of patients at all stages of the study.

The most significant result was the determination of the lymphocytic index (ratio of lymphocytes to granulocytes, expressed as a percentage). The lymphocytic index in the first stage was reduced in 100 % of patients and remained significantly low in 100 % of patients throughout the follow-up period (Table 2).

Thus, it was the lymphocytic index that proved to be the most reliable criterion for sepsis, regardless of the severity, timing and presence of hemodynamic disorders. It is known that the lymphocytic link is characterized by mass death through the activation of apoptosis mechanisms against a background of impaired lymphocyte reproduction, which explains the relative (92 % of cases) and absolute (75 %) lymphopenia at the first stage of observation. A number of clinical studies have shown that the level of circulating lymphocytes immediately decreases from the very onset of sepsis and remains low until the 28th day, with the severity of the apoptosis of lymphocytes directly correlating with the severity of the septic process and the degree of immunosuppression [7].

**Таблица 1.** Динамика изменений показателей общего анализа крови у больных с абдоминальным сепсисом на этапах исследования ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Dynamics of changes in the parameters of the general blood test in abdominal sepsis patients at the study stages ( $M \pm m$ )

Сутки Day	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Leukocytes ( $\times 10^9/\text{l}$ )	Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Lymphocytes ( $\times 10^9/\text{l}$ )	Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Thrombocytes ( $\times 10^9/\text{l}$ )
1-е / 1st	$18.01 \pm 2.16^*$	$1.060 \pm 0.090^*$	$287 \pm 39.4$
3-и / 3rd	$13.53 \pm 1.52$	$1.305 \pm 0.102$	$264 \pm 35.41$
7-е / 7th	$14.05 \pm 1.25^{**}$	$1.430 \pm 0.143$	$319 \pm 19.2$

\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.01$ ) в сравнении с нормальными значениями.

The differences are significant ( $p \leq 0.01$ ) in comparison with normal values.

\*\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.01$ ) в сравнении с первым этапом исследования.

The differences are significant ( $p \leq 0.01$ ) in comparison with the first stage of the study.

**Таблица 2.** Динамика изменений лимфоцитарного индекса в сыворотке крови у больных с абдоминальным сепсисом на этапах исследования ( $M \pm m$ )**Table 2.** Dynamics of changes in lymphocytic index in blood serum in patients with abdominal sepsis at the study stages ( $M \pm m$ )

Сутки / Day	Лимфоцитарный индекс Lymphocytic index
1-е / 1st	$0.11 \pm 0.01^*$
3-и / 3rd	$0.16 \pm 0.02^*$
7-е / 7th	$0.16 \pm 0.02^*$

\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.001$ ) в сравнении с нормальными значениями.

The differences are significant ( $p \leq 0.001$ ) in comparison with normal values.

чем и объясняется относительная (92 % случаев) и абсолютная (75 % случаев) лимфопения на первом этапе наблюдения. Ряд клинических исследований показал, что уровень циркулирующих лимфоцитов сразу падает с самого начала сепсиса и остается пониженным до 28 сут, причем выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и выраженностью иммуносупрессии [7]. Напротив, активация нейтрофильного звена при системном воспалении, отмечаемая с первых секунд как «респираторный взрыв», поддерживается усиленной продукцией нейтрофилов и проявляется картиной выраженного нейтрофилеза на протяжении всей острой фазы септического процесса [8].

К сожалению, пролонгированная лимфопения по-прежнему остается только маркером иммуносупрессии у септических пациентов, и лишь единичные работы посвящены использованию содержания лимфоцитов или как предиктора сепсиса, или как основного диагностического маркера сепсиса [9, 10].

Значения полуколичественного прокальцитонинового теста в первые сутки у больных с абдоминальным сепсисом распределились следующим образом: РСТ  $\leq 0.5$  нг/мл — у 10.2 % пациентов; 0.5–2.0 нг/мл — у 25.8 %; 2.0–10.0 нг/мл — у 21.7 %; РСТ  $\geq 10.0$  нг/мл — у 42.3 %. Считается, что уровни РСТ от 0.5 до 2.0 нг/мл находятся в «серой зоне», т. е. диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя (известно большое число состояний, также индуцирующих РСТ), и только уровень прокальцитонина выше 2.0 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением [2, 11]. Поэтому мы расценили повышение концентрации РСТ как достоверное только у 64 % наших больных.

В то же время концентрация СРБ (нормальные значения — 0–6 мг/л) была повышена в первые сутки наблюдения у 100 % больных с абдоминальным сепсисом, при этом у 10.7 % пациентов СРБ  $< 30$  мг/л. Уровень СРБ в диапазоне 30–100 мг/л отмечен у 7.1 % больных; у 35.7 % — от 100

On the contrary, the neutrophilic link activation in systemic inflammation noted from the first seconds as a “respiratory explosion” is supported by enhanced neutrophil production and is manifested by a pattern of pronounced neutrophilia throughout the acute phase of the septic process [8].

Unfortunately, prolonged lymphopenia still remains only a marker of immunosuppression in septic patients, and only a few studies have focused on the use of lymphocyte content as a predictor of sepsis or as a primary diagnostic marker of sepsis [9, 10].

The values of the semiquantitative procalcitonin test on the first day in abdominal sepsis patients were distributed as follows: PCT  $\leq 0.5$  ng/ml in 10.2 % of patients; 0.5–2.0 ng /ml in 25.8 %; 2.0–10.0 ng/ml in 21.7 %; PCT  $\geq 10.0$  ng/ml in 42.3 %. It is considered that PCT levels from 0.5 to 2.0 ng/ml are in the “gray zone”, that is, the diagnosis of sepsis cannot be reliably made (a large number of states also induce PCT), and only the level of procalcitonin is higher than 2.0 ng/ml with high probability indicates an infectious process with systemic inflammation [2, 11]. Therefore, we considered an increase in the PCT concentration as significant only in 64 % of our patients.

At the same time, the concentration of CRP (normal values of 0–6 mg/l) was increased on the first day of observation in 100 % of patients with abdominal sepsis, while 10.7 % of patients had CRP  $< 30$  mg/l. The level of CRP in the range of 30–100 mg/l was noted in 7.1 % of patients; 35.7 % of patients had CRP level from 100 to 200 mg/l, and 46.5 % of patients had CRP level  $\geq 200$  mg/l. In 82.2 % of patients, the level of CRP was higher than that in bacterial infections patients whose level averages 100 mg/l [4, 5].

The most important biochemical parameters of blood plasma are considered to be total protein, albumin and fibrinogen. The absolute majority of patients had marked changes in these parameters already on the first day of observation. At the same time, fibrinogen is characterized by a progressive

до 200 мг/л, а у 46.5 % больных — выше 200 мг/л. В целом у 82.2 % больных регистрировался уровень СРБ выше характерных для бактериальных инфекций 100 мг/л [4, 5].

Из биохимических показателей плазмы крови наиболее значимыми считаются общий белок, альбумин и фибриноген. Абсолютное большинство больных имели выраженные изменения этих показателей уже в первые сутки наблюдения. Вместе с тем для фибриногена характерно прогрессивное нарастание концентрации в плазме крови к 7-м суткам (табл. 3).

Уровень ФНО $\alpha$  в первые сутки был значительно повышен (табл. 4) и имел максимальное значение ( $159.77 \pm 19.39$  пг/мл против  $1.5 \pm 0.3$  пг/мл у здоровых доноров) [7]. К третьим суткам содержание ФНО $\alpha$  снизилось по сравнению с первым этапом в 1.7 раза ( $p \leq 0.001$ ), а к седьмым — в 5 раз ( $p \leq 0.001$ ).

Также отмечался выраженный рост концентрации IL-1 $\beta$  в первые сутки госпитализации, однако к третьим суткам его содержание в плазме крови достоверно снизилось по сравнению с первыми сутками ( $p \leq 0.01$ ). На седьмые сутки наблюдения уровень IL-1 $\beta$  уменьшился в 4.4 раза от исходного ( $p \leq 0.001$  — по сравнению с первым и вторым этапом), но, несмотря на выраженное снижение, оставался намного выше, чем у здоровых доноров (14–16 пг/мл). Таким образом, оценка IL-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  информативна только на ранних этапах сепсиса, однако после 3 сут диагностическая ценность этих маркеров значительно снижается.

Изменение содержания противовоспалительного антагониста IL1-Ra позволило выявить обратную динамику. Так, в первые сутки уровень IL1-Ra у пациентов с абдоминальным сепсисом составил в среднем  $306.05 \pm 31.9$  пг/мл, что соответствует нормальным значениям (50–1000 пг/мл). В дальнейшем отмечался постепенный рост средних значений этого показателя, и к 7-м суткам различия стали достоверными ( $p \leq 0.05$ ). Важно отметить, что у 6 больных (трое из них умерли)

increase in plasma concentration by the 7th day (Table 3).

The level of TNF $\alpha$  on the first day was significantly increased (Table 4) and had a maximum value ( $159.77 \pm 19.39$  pg/ml vs.  $1.5 \pm 0.3$  pg/ml in healthy donors) [7]. On the 3rd day, the content of TNF $\alpha$  decreased by 1.7 times ( $p \leq 0.001$ ) in comparison with the first stage ( $p \leq 0.001$ ), and on the 7th day, the level of TNF $\alpha$  decreased by 5 times ( $p \leq 0.001$ ).

There was also a marked increase in the concentration of IL-1 $\beta$  on the first day of hospitalization, but on the third day, its plasma content significantly decreased in comparison with the first days ( $p \leq 0.01$ ). On the 7th day of observation, the level of IL-1 $\beta$  decreased 4.4 times from the baseline ( $p \leq 0.001$  — compared with the first and second stages), but, despite the pronounced decrease, remained much higher than in healthy donors (14–16 pg/ml). Thus, the estimation of IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  is informative only in the early stages of sepsis, but after 3 days the diagnostic value of these markers is significantly reduced.

The change in the content of the anti-inflammatory antagonist IL1-Ra revealed the reverse dynamics. Thus, on the first day, the level of IL1-Ra in patients with abdominal sepsis averaged  $306.05 \pm 31.9$  pg/ml, which corresponds to normal values (50–1000 pg/ml). Later gradual growth of average values of this indicator was recorded, and on the 7th day, the differences became significant ( $p \leq 0.05$ ). It is important to note that in 6 patients (3 of them died), the level of IL1-Ra antagonist was originally unusually high (1000–6000 pg/ml). Subsequently, the content of this antagonist progressively decreased. Thus, a high level of IL1-Ra on the first day (1000–6000 pg/ml) can be a predictor of the fatal outcome.

## CONCLUSION

The lymphocytic index (the ratio of peripheral blood lymphocytes to neutrophils) is the most infor-

**Таблица 3.** Биохимические показатели плазмы крови (г/л) у больных с абдоминальным сепсисом на этапах исследования ( $M \pm m$ )

**Table 3.** Biochemical parameters of blood plasma (g/l) in patients with abdominal sepsis at the study stages ( $M \pm m$ )

Сутки / Day	Общий белок / Total protein	Альбумин / Albumin	Фибриноген / Fibrinogen
1-е / 1st	$46.42 \pm 1.4^*$	$21.41 \pm 1.5^*$	$5.39 \pm 0.31^*$
3-и / 3rd	$50.32 \pm 1.8^*$	$24.29 \pm 1.4^*$	$5.82 \pm 0.38^*$
7-е / 7th	$55.40 \pm 1.9^*$	$25.6 \pm 1.4^*$	$6.04 \pm 0.39^{**}$

\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.01$ ) в сравнении с нормальными значениями.

The differences are significant ( $p \leq 0.01$ ) in comparison with normal values.

\*\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.01$ ) в сравнении с первым этапом исследования.

The differences are significant ( $p \leq 0.01$ ) in comparison with the first stage of the study.

**Таблица 4.** Динамика изменений содержания цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных с абдоминальным сепсисом на этапах исследования ( $M \pm m$ )**Table 4.** Dynamics of changes in cytokine content (pg/ml) in blood serum in patients with abdominal sepsis at the study stages ( $M \pm m$ )

Сутки / Day	IL-1 $\beta$	IL-1Ra	ФНО $\alpha$ / TNF $\alpha$
1-е / 1st	201.79 ± 27.4*	306.05 ± 31.9	159.77 ± 19.39*
3-и / 3rd	113.08 ± 19.5*	390.10 ± 56.2	93.84 ± 12.07**
7-е / 7th	45.07 ± 7.6*	388.04 ± 33.9*	32.29 ± 5.84*

\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.01$ ) в сравнении с нормальными значениями.

The differences are significant ( $p \leq 0.01$ ) in comparison with normal values.

\*\* Отличия достоверны ( $p \leq 0.01$ ) в сравнении с первым этапом исследования.

The differences are significant ( $p \leq 0.01$ ) in comparison with the first stage of the study.

уровень антагониста IL1-Ra изначально был необычайно высоким (1000–6000 пг/мл). Впоследствии содержание этого антагониста прогрессивно снижалось. Таким образом, высокий уровень IL1-Ra в первые сутки (1000–6000 пг/мл) может служить предиктором летального исхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфоцитарный индекс (отношение процентного содержания лимфоцитов периферической крови к нейтрофилам) является максимально информативным (100 %) диагностическим критерием сепсиса на всех этапах наблюдения. Концентрации белков острой фазы могут отличаться в зависимости от тяжести, продолжительности септического процесса и выраженности гемодинамических расстройств. Наиболее информативны в первые сутки ПКТ (64 %) и СРБ (82 %). Диагностическая ценность фибриногена наиболее выражена в более поздние сроки септического процесса (7 сут и более). Концентрация IL-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови информативна только на ранних этапах сепсиса, однако, начиная с 3 сут, диагностическая ценность этих маркеров значительно уменьшается. Высокий уровень IL1-Ra в первые сутки (1000–6000 пг/мл) может служить предиктором летального исхода. Абсолютное и относительное снижение содержания лим-

матив (100 %) диагностический критерий для сепсиса во всех стадиях наблюдения. Концентрации акутных фазовых белков могут отличаться в зависимости от тяжести, продолжительности септического процесса и тяжести гемодинамических нарушений. Самый информативный является первый день наблюдения (ПКТ 64 % и СРБ 82 %). Диагностическая ценность фибриногена наиболее выражена в более поздние сроки септического процесса (на 7-й день и позже). Концентрация IL-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови информативна только на ранних стадиях сепсиса; однако, начиная с 3-го дня, диагностическая ценность этих маркеров значительно снижается. Высокий уровень IL1-Ra на первые сутки (1000–6000 пг/мл) может предсказывать летальный исход. Абсолютное и относительное снижение содержания лимфоцитов на 7-й день и позже может служить надежным признаком сепсиса.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

фоцитов наряду с проявлениями полиорганной недостаточности и системного воспаления можно рассматривать как достоверный признак сепсиса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality // Crit. Care. 2003. Vol. 7 (1). P. 1–2.
- Becker K.L., Snider R., Nylen E.S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36 (3). P. 941–952.
- Korczowski B., Malek U., Kowalczyk J.R. et al. Two diagnostic assays for serum procalcitonin measurement

## REFERENCES

- Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L. (2003). The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit. Care*, 7, 1, 1–2
- Becker K.L., Snider R., Nylen E.S. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit. Care*, 36, 3, 941–952.
- Korczowski B., Malek U., Kowalczyk J.R. (2003). Two diagnostic assays for serum procalcitonin measure-

- in clinical practice // *Przegl. Lek.* 2003. Vol. 60 (5). P. 345–348.
4. Flood R.G., Badik J., Aronoff S.C. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008. Vol. 27 (2). P. 95–99.
  5. Flanders S.A., Stein J., Shochat G. et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116 (8). P. 529–535.
  6. Островский В.К., Машченко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гноично-деструктивных заболеваниях // *Анестезиология и реаниматология*. 2005. Т. 6. С. 25–29.
  7. Drewry A., Samra N., Skrupky L. et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality // *Shock*. 2014 Nov. Vol. 42 (5). P. 383–391.
  8. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 4. С. 18–21.
  9. Lewis R.T., Klein H. Risk factors in postoperative sepsis: significance of preoperative lymphocytopenia // *J. Surg. Res.* 1979. Vol. 26 (4). P. 365–371.
  10. de Jager C., van Wijk P., Mathoera R.B. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit // *Crit. Care*. 2010. Vol. 14 (5): R192.
  11. Muller B., Becker K.L., Schachinger H. et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28 (4). P. 977–983

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Валеева Влада Арнольдовна** — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Стрельцова Елена Ивановна** — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

**Верещагин Евгений Иванович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Образец цитирования:** Валеева В.А., Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И. Диагностическая ценность маркеров сепсиса на этапах интенсивной терапии // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 4. С. 34–41.

ment in clinical practice. *Przegl. Lek.*, 60, 5, 345–348.

4. Flood R.G., Badik J., Aronoff S.C. (2008). The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 27, 2, 95–99.
5. Flanders S.A., Stein J., Shochat G. (2004). Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am. J. Med.*, 116, 8, 529–535.
6. Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. (2005). The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and purulent-destructive diseases. *Anesthesiology and Reanimatology*, 6, 25–29.
7. Drewry A., Samra N., Skrupky L. (2014, Nov). Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*, 42, 5, 383–391.
8. Khayertynov Kh.S., Anokhin V.A., Boychuk S.V., Rizvanov A.A. (2016). Sepsis and apoptosis. *Genes and Cells*, 11, 4, 18–21.
9. Lewis R.T., Klein H. (1979). Risk factors in postoperative sepsis: significance of preoperative lymphocytopenia. *J. Surg. Res.*, 26, 4, 365–371.
10. De Jager C., Van Wijk P., Mathoera R.B. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care*, 14, 5, R192.
11. Muller B., Becker K.L., Schachinger H. et al. (2000). Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in the medical intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 28, 4, 977–983.

## ABOUT THE AUTHORS

**Valeeva Vladna Arnoldovna** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Novosibirsk State Medical University.

**Streltsova Elena Ivanovna** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Novosibirsk State Medical University; Head of the ICU, Deputy Chief Physician for the Treatment Unit of the Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

**Vereshchagin Evgeniy Ivanovich** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Novosibirsk State Medical University.

**Citation example:** Valeeva V.A., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. (2018). Diagnostic value of sepsis markers at the stages of intensive care. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 34–41.