

DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

Г.В. Булава, А.К. Шабанов*, О.В. Никитина, Е.В. Кислухина

Отделение общей реанимации, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

* Контактная информация: Шабанов Аслан Курбанович, старший научный сотрудник отделения общей реанимации НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. E-mail: aslan_s@mail.ru

РЕЗЮМЕ	До сих пор отсутствуют сведения о динамике про- и противовоспалительных цитокинов и маркеров септического процесса еще до клинического проявления сепсиса.
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	Изучение динамики концентраций биомаркеров воспалительного и септического процессов в ранние сроки у пациентов с ургентной патологией в зависимости от развившегося впоследствии сепсиса.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	Начиная с первых суток с момента поступления в стационар и далее с интервалом 3–5 сут исследовали концентрацию в крови ПКТ, СРБ, ЛСБ, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2R у 61 пациента с высоким риском развития сепсиса. В 1-ю группу включены 29 пациентов с верифицированным сепсисом. Все пациенты этой группы выжили. Умершие от сепсиса и септического шока пациенты составили 2-ю группу (8 больных). В 3-ю группу включены 24 больных, не имевших клинической картины сепсиса. Все больные этой группы выздоровели.
РЕЗУЛЬТАТЫ	Выявлены существенные различия концентраций маркеров системного воспалительного ответа и динамики их изменений в период, предшествующий клиническим проявлениям сепсиса. Установлено, что с большой статистической вероятностью можно предсказать развитие сепсиса и его неблагоприятного исхода при исследовании парных образцов сыворотки крови больных, полученных в 1-е–3-и и 4-е–6-е сут от начала заболевания или тяжелой травмы. Прогностически значимыми являются разнонаправленность изменения концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10, ЛСБ и более чем трехкратное увеличение уровня ИЛ-2R на фоне высоких концентраций ПКТ и СРБ.
ВЫВОДЫ	Наиболее высокие концентрации ПКТ, СРБ, ИЛ-10 и ИЛ-2R выявлены в первые 3 сут у пациентов, умерших от сепсиса. Высокие концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в первые 3 сут и разнонаправленность их концентраций в течение следующих 4–6 сут указывает на развитие сепсиса с неблагоприятным исходом. Снижение содержания ИЛ-2R и ИЛ-6 и повышение ИЛ-10 в течение первой недели от начала заболевания или травмы являются предикторами смертельного исхода.
Ключевые слова:	ургентные состояния, системный воспалительный ответ, ранние предикторы сепсиса и летального исхода
Ссылка для цитирования	Булава Г.В., Шабанов А.К., Никитина О.В., Кислухина Е.В. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с ургентными состояниями в зависимости от развития сепсиса. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7(1): 13–19. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19
Конфликт интересов	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Благодарности	Исследование не имеет спонсорской поддержки

ИЛ — интерлейкин
ИЛ-2R — интерлейкин-2
ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок

ПКТ — прокальцитонин
СРБ — С-реактивный белок
ФНО α — фактор некроза опухоли α

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные определению диагностической и прогностической значимости биомаркеров, ассоциирующихся с развитием сепсиса, до сих пор нет окончательного согласия при интерпретации их результатов. Основная трудность состоит в том, что концентрации многих маркерных молекул значительно повышаются не только при развитии септического процесса, но и в первые 2 сут от начала острого воспалительного заболевания или сразу после механической, ожоговой травмы или обширного хирургического вмешательства даже

у больных, не имевших септических осложнений в более поздние сроки. Повышение относительно референтных значений сывороточных концентраций прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов-6 (ИЛ-6) и -10 (ИЛ-10), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и растворимого рецептора к интерлейкину-2 (ИЛ-2R) в ранние сроки описано в ряде работ. При этом благоприятное течение заболевания сопровождается снижением их уровня до нормальных значений в течение 2–3 сут, а многократное повышение в более поздние сроки отмечается

только в случае присоединения инфекции и развития сепсиса [1–4].

Концентрация медиаторов в периферической крови меняется, как правило, параллельно активности воспалительного процесса, но избыточно высокий уровень цитокинов может способствовать развитию тяжелой полиорганной дисфункции и сепсиса. Как считают авторы, определение уровня некоторых цитокинов, например, интерлейкинов, может быть использовано для прогнозирования полиорганной недостаточности у пациентов с множественной травмой [5].

Результаты наших исследований также продемонстрировали повышение концентрации некоторых биомаркеров в крови пациентов с хирургическими заболеваниями и тяжелой сочетанной травмой уже в 1–2-е сут. При этом у пациентов с развившимся впоследствии сепсисом концентрации ЛСБ, СРБ, ИЛ-2R и ИЛ-6 в крови были существенно выше и с высокой статистической значимостью отличались от их уровня у пациентов, не имевших осложнений септического характера [6].

Особенности динамики некоторых про- и противовоспалительных цитокинов на фоне уже развившегося сепсиса описаны в ряде научных статей. Определены варианты динамики концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α — ФНО- α , ПКТ, отражающие характер реагирования на фоне развившегося септического процесса и прямо ассоциированные с его исходами [7, 8]. Однако сведения о динамике про- и противовоспалительных цитокинов, а также маркеров септического процесса еще до клинического проявления сепсиса практически отсутствуют.

Целью настоящего исследования стало изучение динамики концентраций биомаркеров воспалительного и септического процессов в ранние сроки у пациентов с ургентной патологией в зависимости от развившегося впоследствии сепсиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Начиная с первых суток от начала заболевания, сочетанной травмы или хирургического вмешательства и далее с интервалом 3–5 сут исследовали концентрацию в крови ПКТ, СРБ, ЛСБ, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-2R у пациентов с высоким риском развития сепсиса. Исследованы образцы крови 61 пациента, находящегося на лечении в институте по поводу тяжелой сочетанной травмы с повреждением трех и более анатомических областей ($ISS > 25$ баллов), деструктивного панкреатита, гнойного медиастинита и распространенного гнойного перитонита.

В зависимости от развития сепсиса и его исходов больные были разделены на три группы. В 1-ю группу включены 29 пациентов с верифицированным сепсисом, в том числе осложнившимся течением медиастинита у 6 больных, распространенного гнойного перитонита у 8, тяжелого деструктивного панкреатита у 3 человек и тяжелой сочетанной травмой у 12 пострадавших ($ISS \geq 25$). У 4 пациентов 1-й группы развился септический шок. Все пациенты этой группы выжили.

Умершие от сепсиса и септического шока пациенты составили 2-ю группу, в которую вошли 8 больных: 2 — с медиастинитом, 4 — с панкреонекрозом и 2 — с тяжелой сочетанной травмой.

В 3-ю группу включены 24 больных, не имевших клинической картины сепсиса: 2 — с медиастинитом, 2 — с перитонитом, 2 — с острым деструктивным

панкреатитом и 18 — с тяжелой сочетанной травмой ($ISS > 25$). Все больные этой группы выздоровели.

По возрасту и половому составу группы сопоставимы: в 1-й группе было 7 женщин и 22 мужчины, во 2-й группе — 2 женщины и 6 мужчин, а в 3-й группе — 7 женщин и 17 мужчин. Средний возраст пациентов составил соответственно $45,9 \pm 8,5$, $49,9 \pm 6,7$ и $44,0 \pm 4,1$ года.

Все больные, нуждавшиеся в неотложном хирургическом лечении, были оперированы. В условиях реанимационных отделений все пациенты получали комплексное лечение, включающее инфузионную, трансфузионную, антибактериальную и дезинтоксикационную терапию.

Концентрацию ПКТ, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» на микропланшетном ридере *Synergy HT (Bio-Tek Instruments, США)*. СРБ исследовали на автоматическом анализаторе *BN «ProSpec» (Dade Behring, Германия)*. ЛСБ и ИЛ-2R определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе *IMMULITE 2000 (DPC, США)*.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ *MS Excel*, *STATISTICA* и *SPSS*. Оценки центральных тенденций и их вариаций представлены средними значениями (M) и стандартными отклонениями (σ), а также медианами (Me) с квартильным размахом (1-й и 3-й квартили), т.к. половина распределений не соответствовала критерию нормальности. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости — $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ величин исследованных показателей и их динамики в период наблюдения выявил различия, как по концентрации, так и направленности их изменений у пациентов сравниваемых групп (рис. 1). Несмотря на то, что уровни биомаркеров в сравниваемых группах определялись в широком диапазоне значений, у пациентов с развившимся в более поздние сроки сепсисом средние концентрации и медианы СРБ, ЛСБ, ИЛ-2R в течение первой недели наблюдения были существенно выше величин, соответствующих верхним границам норм, и выше, чем у пациентов без сепсиса (табл. 1). В группе умерших больных концентрации ПКТ, СРБ, ЛСБ и ИЛ-2R также статистически значимо превышали их уровни у пациентов 1-й и 3-й групп (табл. 2).

Обращают на себя внимание различия как в концентрациях определяемых маркерных молекул у пациентов сравниваемых групп в ранние сроки, так и направленности их изменений на протяжении периода наблюдения.

Повышение уровня ряда цитокинов и маркеров сепсиса в крови в первые 2 сут после травмы, хирургического вмешательства или от начала острого хирургического заболевания отмечено в научных публикациях и отражает активацию иммунологических механизмов, реализующих воспалительную реакцию и индивидуальные особенности реагирования иммунной системы каждого пациента на повреждающие и стимулирующие воздействия, сопровождающиеся развитием воспаления. Системная реакция организма на повреждения, независимо от причины (острая кровопотеря, ишемия,

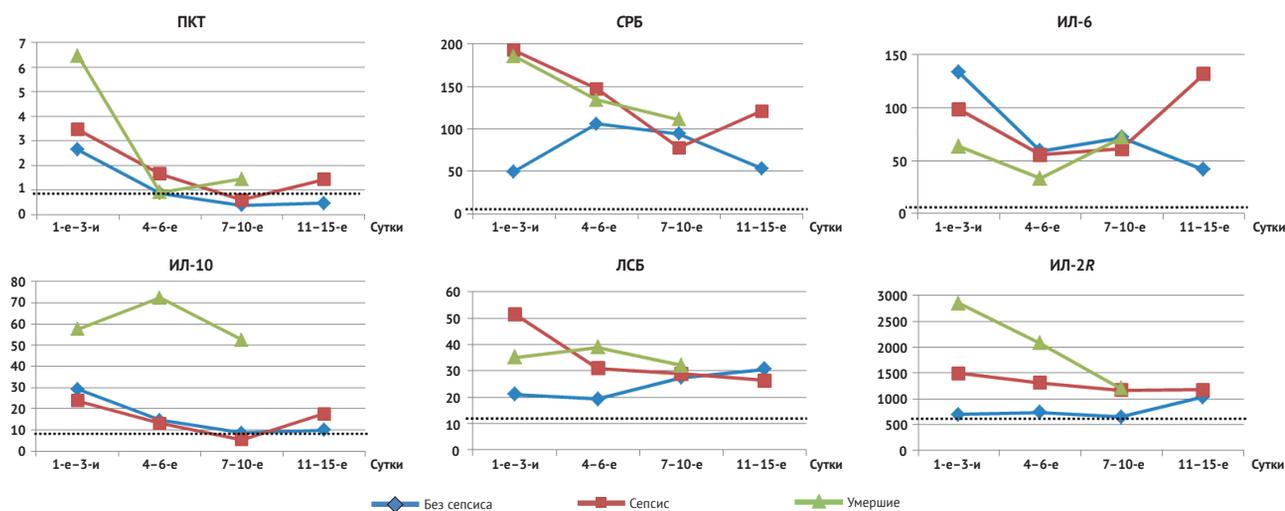


Рис. 1. Динамика маркеров воспалительного процесса в зависимости от развития сепсиса и его исхода. Точечные линии — верхние границы нормы (по медианам).

Примечания: ИЛ — интерлейкин; ИЛ-2R — интерлейкин-2; ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок; ПКТ — прокальцитонин; СРБ — С-реактивный белок

Fig. 1. The dynamics of inflammation markers, in relation to the development of sepsis and its outcome. Dotted lines are the upper limits of the norm (according to medians).

Notes: CRP — C-reactive protein; IL — interleukin; IL-2R — interleukin 2R; LPSBP — lipopolysaccharide-binding peptide; PC — procalcitonin

Таблица 1

Динамика маркеров системной воспалительной реакции в зависимости от развития сепсиса

Table 1

The dynamics of systemic inflammatory response markers in relation to the development of sepsis

Сутки	Группы сравнения	Исследованные показатели (M±σ; Med [1, 3 квантили])					
		ПКТ	СРБ	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-2R	ЛСБ
1-3-и	1 (сепсис)	6,61±9,18 3,45 [1,78; 7,32]	195,15±91,03 192,5 [97,1; 251]	472,94±1026,66 98,4 [54,2; 391]	41,36±46,26 23,82 [12,62; 46,8]	2100,8±1711,32 1491,5 [1104; 2415]	56,91±30,37 51,6 [36,65; 80,75]
	2 (умершие от сепсиса)	23,76±37,72 6,46 [5,75; 14]	201,48±62,31 185,5 [167; 272]	89,35±69,06 63,23 [44,15; 108,73]	123,22±136,74 57,61 [32,69; 161]	3316,6±1955,52 2847 [2374; 4171]	44,03±17,76 35,05 [32,1; 60,3]
	3 (без сепсиса)	5,53±7,96 2,64 [1,08; 5,55]	57,33±54,06 49,6 [23,5; 92,5]	212,42±352,54 133,6 [57,15; 174,3]	54,8±48,64 29,11 [17,72; 92,56]	830,77±511,42 690 [549; 1057]	19,51±9,98 21 [15,7; 28,2]
4-6-е	1 (сепсис)	2,13±1,82 1,65 [0,58; 2,94]	162,78±58,72 147 [135; 167]	76,94±82,78 55,6 [27,3; 76,7]	20,12±21,82 13,01 [6,43; 20,82]	1594,19±966,88 1308 [931; 1825,5]	37,89±20,69 30,9 [24,1; 44,3]
	2 (умершие от сепсиса)	2,02±1,9 0,91 [0,84; 3,41]	144,98±88,01 134 [69,75; 208,5]	58,6±75,81 33,15 [15,92; 61,85]	124,43±148,04 72,4 [7,16; 234,49]	2392,82±2110,97 2073 [1294; 2636,5]	39,98±23,03 38,95 [21,35; 58,1]
	3 (без сепсиса)	1,99±2,55 0,87 [0,45; 1,96]	95,6±48,5 106 [90,7; 121]	76,67±71,97 59,1 [18,25; 126,9]	18,36±18,09 14,64 [5,67; 20,03]	1061,88±1076,79 736 [463; 1026]	23,13±14,25 19,25 [10,75; 37,35]
7-10-е	1 (сепсис)	1,65±2,36 0,58 [0,31; 3,45]	90,44±70,13 77,5 [57,5; 89,4]	75,12±94,28 60,85 [26; 79,4]	9,41±7,63 5,36 [4,17; 13,43]	1161±460,76 1161 [902; 1670]	29,33±15,84 28,85 [18; 36,8]
	2 (умершие от сепсиса)	4,83±8,86 1,44 [0,82; 2,22]	129,51±102,37 111 [65,6; 134]	98,34±101,19 71,6 [25,85; 108,73]	111,73±212,37 52,5 [14,19; 77,34]	2457,56±2071,75 1200 [1094; 3487]	31,39±17,64 32,1 [19,9; 38,8]
	3 (без сепсиса)	0,56±0,53 0,37 [0,28; 0,62]	101,23±50,91 94,3 [63,4; 123]	72,37±88,87 38,4 [15,7; 81,4]	37,35±96,97 8,6 [6,5; 15,44]	793,11±425,92 642 [490; 935]	31,53±10,2 27,4 [25,7; 40,4]
11-15-е	1 (сепсис)	6,27±7,72 1,43 [0,33; 14,5]	106,37±52,5 121 [48,1; 150]	150,58±107,98 131,5 [80,35; 220,8]	43,95±57,38 17,57 [7,27; 47,05]	1173,5±740,34 1173,5 [650; 1697]	26,25±8,56 26,25 [20,2; 32,3]
	3 (без сепсиса)	0,7±0,63 0,45 [0,26; 1,04]	73,27±61,89 53,3 [17,3; 112]	62,65±62,46 41,25 [14,7; 117]	10,28±5,15 9,93 [5; 14,4]	1141,11±579,87 1027 [772; 1441]	27,57±14,79 30,6 [16,2; 33,7]

Примечания: ИЛ — интерлейкин; ИЛ-2R — интерлейкин-2; ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок; ПКТ — прокальцитонин; СРБ — С-реактивный белок
Notes: CRP — C-reactive protein; IL — interleukin; IL-2R — interleukin 2R; LPSBP — lipopolysaccharide-binding peptide; PC — procalcitonin

реперфузия, переломы, механические, термические или химические травмы) отражает попытку восстановить гомеостаз и включает координацию иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем. Часто системный ответ сопровождается серьезными иммунологическими нарушениями, угрожающими выживанию таких пациентов. Концентрации медиаторов крови меняются, как правило, параллельно активности воспалительного процесса и их избыточно высокий уровень, а также нарушение баланса про- и

противовоспалительных цитокинов могут инициировать развитие тяжелой органной дисфункции и сепсиса [5, 9].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов 1-й группы с развившимся сепсисом, клинически проявившимся после 7 сут от начала заболевания, имел место выраженный дисбаланс ИЛ-6, обеспечивающего провоспалительные реакции, и ИЛ-10, обладающего противовоспалительным потенциалом (рис. 2). Избыточная продукция ИЛ-6 на протяже-

Таблица 2

P-значения теста Манна–Уитни для исследованных параметров в сравниваемых группах в динамике

Table 2

P-values of the Mann–Whitney test for the parameters studied in the compared groups in dynamics

Показатели	Сроки исследований (сутки от начала заболевания или травмы)			
	1-е–3-и	4-6-е	7-10-е	11-15-е
1-я и 2-я группы				
ПКТ	0,07	1	0,29	
СРБ	0,82	0,34	0,29	
ИЛ-6	0,1	0,31	0,47	
ИЛ-10	0,08	0,1	0,06	
ЛСБ	0,37	0,71	0,78	
ИЛ-2R	0,09	0,21	0,27	
1-я и 3-я группы				
ПКТ	0,52	0,45	0,22	0,42
СРБ	0,00005	0,02	0,43	0,36
ИЛ-6	0,64	0,96	0,69	0,14
ИЛ-10	0,29	0,91	0,32	0,16
ЛСБ	0,0003	0,05	0,54	0,91
ИЛ-2R	0,001	0,03	0,11	0,91
2-я и 3-я группы				
ПКТ	0,02	0,46	0,04	
СРБ	0,0004	0,42	0,72	
ИЛ-6	0,12	0,52	0,32	
ИЛ-10	0,19	0,11	0,12	
ЛСБ	0,0006	0,15	0,86	
ИЛ-2R	0,0003	0,08	0,01	

Примечания: ИЛ – интерлейкин; ИЛ-2R – интерлейкин-2; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок; ПКТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок
Notes: CRP – C-reactive protein; IL – interleukin; IL-2R – interleukin 2R; LPSBP – lipopolysaccharide-binding peptide; PC – procalcitonin

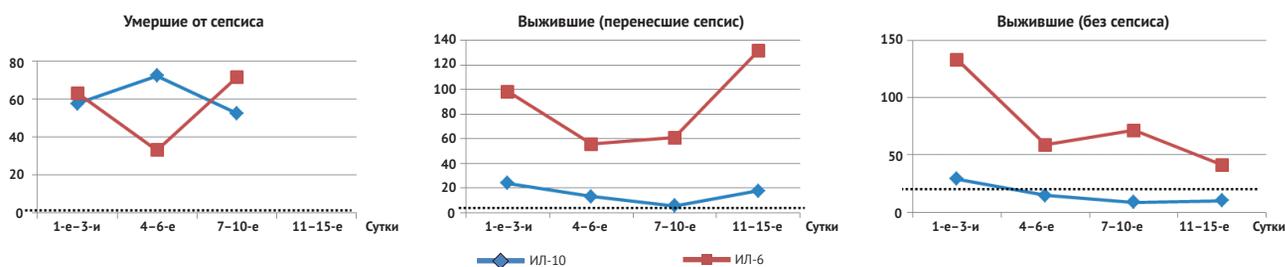


Рис. 2. Динамика провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 цитокинов в зависимости от развития сепсиса и его исходов (по медианам).

Примечание: ИЛ – интерлейкин

Fig. 2. The dynamics of proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 cytokines, in relation to the development of sepsis and its outcomes (according to medians).

Notes: IL – interleukin

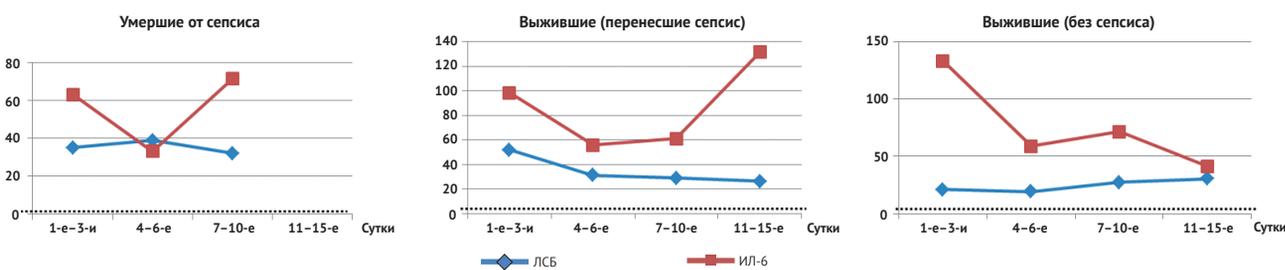


Рис. 3. Динамика ИЛ-6 и ЛСБ в зависимости от развития сепсиса и его исходов (по медианам). Точечные пунктирные линии – верхние границы нормальных значений.

Примечания: ИЛ – интерлейкин; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок

Fig. 3. The dynamics of IL-6 and lipopolysaccharide-binding protein, depending on the development of sepsis and its outcomes (according to medians). Dotted lines are the upper limits of normal values

Notes: IL – interleukin; LPSBP – lipopolysaccharide-binding peptide

нии всего срока наблюдения на фоне незначительного увеличения концентрации в крови ИЛ-10 в течение 1–6 сут создала предпосылки к развитию сепсиса. Этому же способствовало снижение концентрации ЛСБ (рис. 3).

У погибших от сепсиса пациентов 2-й группы к 4–6-м сут динамика этих интерлейкинов имела разнонаправленный характер с гиперпродукцией ИЛ-10 и резким снижением продукции ИЛ-6. Такие изменения отражают подавление воспалительного ответа, необходимого в эти сроки для обеспечения адекватного противоинфекционного ответа. В более поздние сроки резкое увеличение концентрации ИЛ-6 на фоне ее снижения со стороны ИЛ-10 создало предпосылки к развитию неконтролируемого системного воспалительного ответа и сепсиса, приведших к гибели пациентов (рис. 2). ИЛ-6 является основным провоспалительным цитокином, и значительное увеличение его концентрации является предвестником развития полиорганной дисфункции и смертельного исхода [10]. Такие разнонаправленные изменения – повышение концентрации ИЛ-6 с одновременным снижением концентрации ИЛ-10 в период 4–6 сут можно считать прогностически значимыми при развитии гиперактивного системного воспалительного ответа и сепсиса.

Это положение согласуется с имеющимися в литературе представлениями о сепсисе как гетерогенном синдроме, характеризующем нарушением баланса между иммунной гиперактивностью и относительным иммунным подавлением. Более того, показано, что используемые для оценки активности этих процессов биомаркеры обладают достаточным потенциалом как для распознавания сепсиса и оценки эффективности его лечения, так и для стратификации пациентов на основе их базовой биологической реакции [11, 12].

Выявлены также существенные различия, как концентрации, так и динамики растворимого рецептора к ИЛ-2 в сравниваемых группах. Наиболее высокое содержание этого маркера наблюдалось на протяжении всего срока у пациентов 2-й группы. На 4–6-е сут являющиеся определяющими для дальнейшего течения заболевания, концентрация ИЛ-2R в 1-й группе составила $1594,19 \pm 966,88$ Е/мл (*Med* 1308 [931; 1825,5]), во 2-й группе — $2392,82 \pm 2110,97$ (*Med* 2073 [1294; 2636,5]), а в 3-й группе — только $1061,88 \pm 1076,79$ (*Med* 736 [463; 1026]).

Биологическая роль растворимого рецептора к ИЛ-2 (ИЛ-2R) сводится к необходимости усиления противинфекционной защиты за счет усиления связывания ИЛ-2 с рецепторами к ИЛ-2. В результате этого запускаются только те клетки лимфоидного ряда, которые активны в отношении микроорганизмов. Растворимые рецепторы связывают избыток ИЛ-2 в кровяном русле, тем самым ограничивая развитие системного воспалительного ответа и препятствуя прогрессированию сепсиса [13]. Увеличение концентрации ИЛ-2R регистрируется при развитии неконтролируемого системного воспаления, септического шока [14].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что концентрация ИЛ-2R у пациентов 1-й и 2-й групп до 7–10 сут наблюдения характеризовалась не только статистически значимыми различиями, но и более чем трехкратным ее снижением в 1-й группе и незначительными колебаниями во 2-й группе. В более поздние сроки отмечены разнонаправленные изменения: снижение до уровня нормы при развитии сепсиса и двукратное ее превышение при благоприятном течении заболевания (см. рис. 1). Таким образом, крайне неблагоприятным прогностическим признаком развития сепсиса является снижение концентрации ИЛ-2R в течение первой недели от начала заболевания.

Изменение концентрации ЛСБ в группах больных с сепсисом в течение 2 нед было однонаправленным и прогрессивно снижалось. Напротив, у пациентов 3-й группы после 3–5 сут содержание ЛСБ повышалось. Снижение уровня ЛСБ у пациентов с высоким риском развития сепсиса следует считать прогностически неблагоприятным фактором, поскольку ЛСБ плазмы выполняет роль «сторожевой системы», реагирующей на микроколичества эндотоксина и мобилизующей механизмы нейтрализации и элиминации патогена, а также способствует развитию воспаления, облегчая взаимодействие эндотоксина с CD14 на поверхности моноцитов. Одновременно тот же белок вместе со свободными молекулами CD14 обеспечивает встраивание эндотоксина в липопротеиды, тем самым нейтрализуя эндотоксин и препятствуя гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Так как ЛСБ имеет ключевое значение на ранних стадиях иммунного ответа, его уровень обычно повышен уже в самом начале заболевания, что нами также отмечено ранее [1]. Таким образом, снижение плазменной концентрации ЛСБ при клинической картине развития гнойно-септического осложнения свидетельствует о недостаточности механизмов, обеспечивающих нейтрализацию эндотоксинов, что подтверждается в ряде научных публикаций [15].

Исходя из полученных нами результатов и с учетом данных научной литературы, свидетельствующей о том, что уровни в крови ЛСБ и других маркерных белков повышаются как при неинфекционном, так и

инфекционном воспалительном ответе, затрудняющих их использование у тяжело больных пациентов, целесообразно проведение комплексного анализа, включающего определение ИЛ-6 и ЛСБ. Это позволяет дифференцировать инфекционное и неинфекционное воспаление, местную или системную инфекцию, а также прогнозировать тяжесть течения сепсиса и его исходы [16].

Исследование ПКТ целесообразно также выполнять в динамике в течение первой недели от начала заболевания или травмы с учетом как наших данных, так и данных научной литературы, указывающих на то, что высокая концентрация ПКТ с первых суток от начала заболевания или тяжелой травмы и ее вторичный подъем служат предвестниками развития сепсиса и/или полиорганной недостаточности [17, 18].

Информативность ИЛ-10 также существенно повышается при его одновременном определении вместе с ИЛ-6, так как существенные различия их концентрации в крови и разнонаправленность динамики этих интерлейкинов свидетельствуют в пользу развития сепсиса и смертельного исхода [2, 12].

Исследование СРБ показало, что в течение первых 7–10 сут концентрация этого белка в крови у больных 1-й и 2-й групп с развившимся сепсисом практически не различались между собой, но многократно превышали его уровень у больных 3-й группы. В более поздние сроки различия между группами отсутствовали. На основании этого можно заключить, что прогностической значимостью в отношении развития сепсиса СРБ обладает только в раннем периоде заболевания. При этом в научной литературе имеются указания на то, что концентрация СРБ коррелирует не только с развитием сепсиса, но и с его исходами [19]. Вероятно, из-за малочисленности 2-й группы нашего исследования, а также из-за того, что большинство из них умерли в ранние сроки, нам не удалось зафиксировать существенных различий концентрации СРБ у умерших и выживших после перенесенного сепсиса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволили выявить существенные различия концентраций маркеров системного воспалительного ответа и динамику их изменений в период, предшествующий клиническим проявлениям сепсиса. Установлено, что с большой статистической вероятностью можно предсказать развитие сепсиса и его неблагоприятного исхода при исследовании парных образцов сыворотки крови больных, полученных в 1-е–3-и и 4-е–6-е сут от начала заболевания или тяжелой травмы. Прогностически значимыми в этом плане являются такие результаты, как разнонаправленность изменения концентраций в крови ИЛ-6 и ИЛ-10, ЛСБ и более чем трехкратное увеличение уровня ИЛ-2R на фоне высоких концентраций ПКТ и СРБ.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокие концентрации в крови прокальцитонина, С-реактивного белка, ИЛ-10 и ИЛ-2R выявлены в первые 3 сут у пациентов, умерших от сепсиса.

2. Высокие концентрации в крови ИЛ-6 и ИЛ-10 в первые 3 сут и разнонаправленность их концентраций в течение следующих 4–6 сут указывают на развитие сепсиса с неблагоприятным исходом.

3. Более чем трехкратное снижение концентрации в крови ИЛ-2R и двукратное — ИЛ-6 и более чем двукратное повышение содержания ИЛ-10 по сравнению

с исходными показателями в течение первой недели от начала заболевания или травмы являются предикторами смертельного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

- Gaini S., Koldkjaer O.G., Pedersen C., Pedersen S.S. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit. Care.* 2006; 10(2): R53. PMID: 16569262. PMCID: PMC1550885. DOI: 10.1186/cc4866.
- Heper Y., Akalin E.H., Mistik R., et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25(8): 481–491. PMID: 16896829. DOI: 10.1007/s10096-006-0168-1.
- Maier B., Lefering R., Lehnert M., et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock.* 2007; 28(6): 668–674. PMID: 18092384.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour Ch.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–810. PMID: 26903338. PMCID: PMC4968574. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- DeLong W.G. Jr., Born C.T. Cytokines in Patients with Polytrauma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; 422: 57–65. PMID: 15187834.
- Булава Г.В., Андросова М.В., Шабанов А.К. и др. Предикторы сепсиса у пациентов с неотложными состояниями. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь.* 2017; 6(1): 13–19.
- Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., et al. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001; 98(13): 3800–3808. PMID: 11739189.
- Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J., et al. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock.* 2002; 17: 463–467. PMID: 12069181.
- Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект, 2006. 304 с.
- Frink M., van Griensven M., Kobbe Ph., et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand. J.*

REFERENCES

- Gaini S., Koldkjaer O.G., Pedersen C., Pedersen S.S. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit. Care.* 2006; 10(2): R53. PMID: 16569262. PMCID: PMC1550885. DOI: 10.1186/cc4866
- Heper Y., Akalin E.H., Mistik R., et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25(8): 481–491. PMID: 16896829. DOI: 10.1007/s10096-006-0168-1.
- Maier B., Lefering R., Lehnert M., et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock.* 2007; 28(6): 668–674. PMID: 18092384.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour Ch.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–810. PMID: 26903338. PMCID: PMC4968574. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- DeLong W.G. Jr., Born C.T. Cytokines in Patients with Polytrauma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; 422: 57–65. PMID: 15187834
- Bulava G.V., Androsova M.V., Shabanov A.K., et al. Predictors of sepsis in patients with urgent conditions. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2017; 6(1): 13–19. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-1-13-19 (In Russian).
- Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., et al. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001; 98(13): 3800–3808. PMID: 11739189.
- Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J., et al. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock.* 2002; 17: 463–467. PMID: 12069181.
- Kozlov V.K. *Sepsis: etiology, immunopathogenesis, the concept of modern immunotherapy.* Saint Petersburg: Diialekt Publ., 2006. 304 p. (In Russian).
- Frink M., van Griensven M., Kobbe Ph., et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand. J. Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 17: 49. PMID: 19781105. PMCID: PMC2763001. DOI: 10.1186/1757-7241-17-49.

- Trauma, *Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 49. PMID: 19781105. PMCID: PMC2763001. DOI: 10.1186/1757-7241-17-49.
- Miyaoka K., Iwase M., Suzuki R., et al. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J. Surg. Res.* 2005; 125(2): 144–150. PMID: 15854666. DOI: 10.1016/j.jss.2004.12.001.
- Manley M.O., O’Riordan M.A., Levine A.D., Latifi S.Q. Interleukin 10 extends the effectiveness of standard therapy during late sepsis with serum interleukin 6 levels predicting outcome. *Shock.* 2005; 23(6): 521–526. PMID: 15897804.
- Rubin L.A., Nelson D.L. The soluble interleukin-2 receptor: Biology, function, and clinical application. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113: 619–627. PMID: 2205142.
- Ostанин О.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флуориметрии (БИО”PLEX”анализа). *Цитокины и воспаление.* 2004; 3(1): 20–27.
- Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Киселевский М.В., Прогностическое значение сывороточного уровня липополисахарида и липополисахарид-связывающего белка у онкологических больных с сепсисом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2011; (2): 82–84.
- Prucha M., Herold I., Zazula R., et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2003; 7(6): R154–159. PMID: 14624690. PMCID: PMC374378. DOI: 10.1186/cc2386.
- Sakran J.V., Michetti C.P., Sheridan M.J., et al. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(2): 413–418. PMID: 22846948. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ff5b7.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27(2): 253–263. PMID: 21440200. DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002.
- Lobo S.M., Lobo F.R., Bota D.P., et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003; 123(6): 2043–2049. PMID: 12796187.

- Miyaoka K., Iwase M., Suzuki R., et al. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J. Surg. Res.* 2005; 125 (2): 144–150. PMID: 15854666. DOI: 10.1016/j.jss.2004.12.001.
- Manley M.O., O’Riordan M.A., Levine A.D., Latifi S.Q. Interleukin 10 extends the effectiveness of standard therapy during late sepsis with serum interleukin 6 levels predicting outcome. *Shock.* 2005; 23(6): 521–526. PMID: 15897804.
- Rubin L.A., Nelson D.L. The soluble interleukin-2 receptor: Biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 619–627. PMID: 2205142.
- Ostанин О.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., et al. The assessment of cytokine pattern in patients with severe sepsis using the Bio/Plex/protein assay system. *Tsitokiny i vospalenie.* 2004; 3(1): 20–27. (In Russian).
- Anisimova N.Yu., Gromova E.G., Kuznetsova L.S., Kiselevskiy M.V. Prognosticheskoe znachenie syvorotochnogo urovnya lipopolisakharida i lipopolisakharid-svyazyvayushchego belka u onkologicheskikh bol’nykh s sepsisom. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2011; (2): 82–84. (In Russian).
- Prucha M., Herold I., Zazula R., et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003; 7(6): R154–159. PMID: 14624690. PMCID: PMC374378. DOI: 10.1186/cc2386.
- Sakran J.V., Michetti C.P., Sheridan M.J., et al. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(2): 413–418. PMID: 22846948. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ff5b7.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27(2): 253–263. PMID: 21440200. DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002.
- Lobo S.M., Lobo F.R., Bota D.P., et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003; 123(6): 2043–2049. PMID: 12796187.

Received on 18.09.2017

Accepted on 11.12.2017

Поступила в редакцию 18.09.2017

Принята к печати 11.12.2017

DYNAMICS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE MARKERS IN PATIENTS WITH URGENT CONDITIONS DEPEND-ING ON THE DEVELOPMENT OF SEPSIS

G.V. Bulava, A.K. Shabanov*, O.V. Nikitina, E.V. Kislukhina

General Resuscitation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

* **Contacts:** Aslan K. Shabanov, Senior Researcher, General Resuscitation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: aslan_s@mail.ru

BACKGROUND There is still no information on the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines and mark-ers of the septic process before the clinical manifestation of sepsis.

THE AIM OF THE STUDY was to analyze the dynamics of inflammation and sepsis markers concentration in early periods in patients with urgent pathology, depending on the subsequently developed sepsis.

MATERIALS AND METHODS. The concentration of procalcitonin, C-reactive protein, LBP, IL-6, IL-10, IL-2R in 61 patients with a high risk of sepsis was investigated starting from the first day after admission to the hospital and then with intervals of 3–5 days. The Group 1 included 29 patients with verified sepsis. All patients of this group survived. The Group 2 included 8 patients who died. The Group 3 included 24 patients who had no clinical signs of sepsis. All the patients in this group recovered.

RESULTS. We revealed significant differences in concentrations of systemic inflammatory response markers and its dynamics in the period preceding clinical manifestations of sepsis. It was found that it was possible to predict the development of sepsis and its unfavorable outcome with a high statistical probability in the study of paired samples of blood serum of patients received on day 1–3 and 4–6 from the onset of the disease or severe trauma. The predictors were multidirectional changes of IL-6, IL-10, LBP concentrations and more than three-fold IL-2R increase on the background of high concentrations of procalcitonin and C-reactive protein.

CONCLUSION. The highest concentrations of procalcitonin, C-reactive protein, IL-10 and IL-2R were revealed within the first three days in patients who died of sepsis. High concentrations of IL-6 and IL-10 within first three days and different directions of their concentrations during the next 4–6 days indicate the development of sepsis with an unfavorable outcome. Reduction of IL-2R and IL-6 and an increase in IL-10 within the first week after the onset of the disease or trau-ma are predictors of lethal outcome.

Key words: urgent conditions, systemic inflammatory response, early predictors of sepsis and lethal outcome

For citation Bulava G.V., Shabanov A.K., Nikitina O.V., Kislukhina E.V. Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depend-ing on the development of sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018; 7(1): 13–19. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship