

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С УЧЕТОМ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА (ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ)

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SYSTEMIC INFLAMMATION SYNDROME WITH CONSIDERATION OF ETIOLOGY OF INFECTIOUS PROCESS (VIRAL AND BACTERIAL)

Устьянцева И.М. Ustyantseva I.M.  
 Зинченко М.А. Zinchenko M.A.  
 Кулагина Е.А. Kulagina E.A.  
 Алиев А.Р. Aliev A.R.  
 Агаджанян В.В. Agadzhanyan V.V.

ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров»,  
 г. Ленинск-Кузнецкий, Россия,  
 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
 г. Кемерово, Россия

Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection,  
 Leninsk-Kuznetsky, Russia,  
 Kemerovo State Medical University,  
 Kemerovo, Russia

**Цель исследования** – оценить клинические, метаболические проявления, статус активации клеточных популяций лейкоцитов при генерализованном воспалении в дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров».

Для сравнительного ретроспективного анализа гематологических параметров воспаления использовали ранее опубликованные данные от двух разных когорт инфицированных пациентов ОРИТ: 1-я когорты – пациенты с сепсисом (n = 18) при установлении источника инфекции и его микробиологическом подтверждении в соответствии с критериями сепсис-3 в период с января 2018 по декабрь 2019 года; 2-я когорты – пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (n = 29), при регистрации положительного теста на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в период с июля по декабрь 2020 года.

Образцы периферической венозной крови, собранные в пробирки с антикоагулянтом К3ЭДТА (Becton Dickinson), исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Япония). Оценивали основные параметры, включающие подсчет лейкоцитов, абсолютного и относительного количества нейтрофилов, незрелых гранулоцитов (IG), а также расширенные параметры воспаления (NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI – интенсивность реактивности нейтрофилов; RE-LYMP – подсчет реактивных лимфоцитов; AS-LYMP – подсчет лимфоцитов, синтезирующих антитела). Скорость оседания эритроцитов определяли метом Вестергрена. В сыворотке крови определяли С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA» (Швейцария). D-димер определяли на автоматизированной системе гемостаза «STA Compact Max» (Франция).

**Objective** – to estimate clinical and metabolic manifestations, and status of activation of cellular populations of leukocytes in generalized inflammation in differential diagnostics of bacterial and viral infection.

**Materials and methods.** The study was conducted at Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection.

The comparative retrospective analysis of hematological parameters of inflammation included the previously published data of two different cohorts of infected patients at ICU: the cohort 1 – patients with sepsis (n = 18) with confirmed source of infection with its microbiological confirmation in correspondence to the sepsis-3 criteria in the period from January, 2018, to December, 2019. The cohort 2 included patients with COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia (n = 29), with positive test for RNA SARS-CoV-2 by means of PCR within the period from July to December, 2020.

The samples of peripheral venous blood in test tubes with anticoagulant K3EDTA (Becton Dickinson) were analyzed with the hematological analyzer Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Japan). The main parameters were estimated, including leukocyte count, absolute and relative count of neutrophils, immature granulocytes (IG), and extended parameters of inflammation (NEUT-GI – neutrophil granulation intensity; NEUT-RI – neutrophil reactivity intensity; RE-LYMP – reactive lymphocytes; AS-LYMP – antibody synthesizing lymphocytes). Erythrocyte sedimentation rate was estimated with Westergren's method.

C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were measured in the blood serum with use of module platform Cobas 6000 SWA (Switzerland). D-dimer was measured with automatic hemostasis system STA Compact Max (France).

**Для цитирования:** Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С УЧЕТОМ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА (ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ) // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 3, с. 17-27.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/337>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2021-3-17-27

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук версии 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических величин (M) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD), в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана, (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (IQR) (LQ – 25%, UQ – 75% квантили). Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера и  $\chi^2$ -тест. Критический уровень значимости ( $\alpha$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При  $p < 0,05$  различия считали значимыми.

**Результаты.** Между когортами отмечались различия по возрасту, пациенты с сепсисом (1-я когорты) были в 1,8 раза моложе по сравнению с пациентами 2-й когорты ( $p < 0,04$ ), в обеих когортах большинство были мужчины, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания почек. В первой когорте пациентов наличие онкологических заболеваний отмечали в 2,7 раза чаще, чем у пациентов второй когорты ( $p < 0,04$ ).

Развитие воспалительной реакции в 1-й когорте пациентов характеризовалось значительным увеличением значений NEUT-RI в 1,55 раза ( $p < 0,05$ ), NEUT-GI в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), IG в 12,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с значениями у пациентов 2-й когорты. Во 2-й когорте пациентов отмечали выраженное увеличение AS-LYMP (в 25 раз,  $p < 0,001$ ). СОЭ у пациентов 1-й когорты практически в 2 раза был выше, чем у пациентов 2-й когорты ( $p < 0,05$ ). В 1-й когорте регистрировалось более выраженное увеличение ПКТ (в 4 раза,  $p < 0,001$ ), СРБ (в 1,85 раза,  $p < 0,001$ ), D-димера (в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Мониторинг статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) может быть использован в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции. Для бактериальной инфекции характерно увеличение функциональной активности нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), тогда как наличие вирусной инфекции может сопровождаться увеличением функциональной активности лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP).

**Ключевые слова:** гематологические параметры воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, AS-LYMP, RE-LYMP, IG); бактериальная, вирусная инфекция; сепсис; COVID-19

### Клинико-диагностическая концепция системной воспалительной реакции, сепсиса

Впервые формулировка и концепция системной воспалительной реакции (СВР) была предложена Bone R.C. с соавт. в 1991 г. [1, 2] и одобрена на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в г. Чикаго [3]. В случае массивной микробной контаминации или неэффективности локального ответа происходит диссеминация инфекции, что клинически манифестируется развитием генерализованного внутрисосудистого воспаления – *Systemic*

*Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) / Синдром Системного Воспалительного Ответа (ССВО) [2]. Закономерности развития системной воспалительной реакции являются главной составляющей генеза сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [4, 5].

Концепция Bone R.C. с соавт. [2] неоднократно подвергалась пересмотру. Так, в 2001 году на конференции SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference были внесены определенные изменения, в частности, был расширен лист диагностических критериев, однако принципиальных изменений она не претерпела [6]. В критериях

Statistical analysis of the data was conducted with IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Product and Service Solutions – SPSS).

The qualitative signs are presented as absolute and relative (%) values. The quantitative variables are presented as mean arithmetic (M) and standard deviation (SD) as Me (LQ-UQ), where Me – median, LQ-UQ – interquartile range (IQR) (LQ – 25 %, UQ – 75 % quartiles). Kolmogorov-Smirnov's test was used for testing of character of distribution of quantitative values. The intergroup differences in quantitative signs were identified with Mann-Whitney's non-parametrical test. Fisher's exact test and  $\chi^2$ -test were used for comparison of qualitative values. For statistical hypotheses testing, the critical level of significance ( $\alpha$ ) was 0.05. The differences were considered as statistically significant at  $p < 0.05$ .

Results. The differences in the age were noted between the groups. Patients with sepsis (the cohort 1) were 1.8 younger than patients of the cohort 2 ( $p < 0.04$ ). In both groups, most patients were men. The most common concurrent diseases were hypertonic disease, diabetes mellitus and renal diseases. In the cohort 1, oncologic diseases were 2.7 times more common than in the cohort 2 ( $p < 0.04$ ).

The inflammatory response in the cohort 1 was characterized by a significant increase in NEUT-RI (by 1.55 times,  $p < 0.05$ ), NEUT-GI (by 1.2 times,  $p < 0.05$ ) and IG (by 12.5 times,  $p < 0.001$ ) as compared to the cohort 2. The cohort 2 showed an intense increase in AS-LYMP (by 25 times,  $p < 0.001$ ). ESR was almost 2 times higher in the cohort 1 ( $p < 0.05$ ). The cohort 1 showed more intense increase in PCT (by 4 times,  $p < 0.001$ ), CRP (by 1.85 times,  $p < 0.001$ ) and D-dimer (by 2.5 times,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Monitoring of status of activation of neutrophils (NEUT-RI and NEUT-GI), immature granulocytes (IG) and lymphocytes (AS-LYMP, RE-LYMP) can be used for differential diagnostics of viral and bacterial infection. A bacterial infection is characterized with increasing functional activity of neutrophils (NEUT-RI and NEUT-GI), whereas presence of viral infection can be accompanied by increasing functional activity of lymphocytes (AS-LYMP, RE-LYMP).

**Key words:** hematological parameters of inflammation (NEUT-RI, NEUT-GI, AS-LYMP, RE-LYMP, IG); bacterial and viral infection; sepsis; COVID-19

сепсиса пересмотра 2001 г. в качестве показателя тканевой гипоперфузии предлагается повышенный уровень лактата. В 2012 году при очередном пересмотре определений сепсиса Surviving Sepsis Campaign (SSC12) был дополнен перечень признаков, симптомов и лабораторных показателей (С-реактивный белок, прокальцитонин, глюкоза, лактат), свидетельствующих о возможном наличии сепсиса [7]. В феврале 2013 была опубликована усовершенствованная (третья) редакция международных клинических рекомендаций по определению сепсиса (SSC12) [7].

В 2016 году рабочая группа «Sepsis-3» (Сепсис-3), созданная

Обществом специалистов критической медицины (The Society of Critical Care Medicine (SCCM)) и Европейским обществом интенсивной терапии (The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)) переопределила сепсис как «жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную дисрегулируемым ответом организма на инфекцию» [8]. Из определения сепсиса были исключены понятия SIRS и «тяжелый сепсис». Для скрининга пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса было предложено использовать критерии Quick SOFA (*Quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA* (*экспресс-SOFA*)) [8]. Рабочая группа SCCM / ESICM рекомендовала называть новые определения как «Sepsis-3» (Сепсис-3), а определения 1991 и 2001 гг. признать как «Sepsis-1» (Сепсис-1) и «Sepsis-2» (Сепсис-2) соответственно [8].

Одна из целей, лежащих в основе этого нового определения, заключалась в том, чтобы переориентировать фундаментальные исследования на патофизиологию этого смертельного синдрома. В частности, рабочая группа стремилась: 1) подчеркнуть, что дисфункция органов является ключевой, определяющей характеристикой сепсиса; 2) расширить объем исследования, чтобы включить аспекты реакции хозяина, выходящие за рамки иммунологических изменений; и 3) проводить прямые исследования для выявления связи между ответом хозяина на инфекцию и развитие дисфункции органа. Документы, которые стали результатом работы рабочей группы, вызвали энтузиазм и споры. Однако большая часть ответов была сосредоточена не на пересмотре определения, а, скорее, на основанных на фактических данных клинических критериях, используемых для выявления пациентов с сепсисом от пациентов с неосложненной инфекцией. Это определение по своей природе трудно исследовать в клинической практике, поскольку клинические идентификаторы «дисфункции органа» и «дисрегулируемой реакции хозяина» ограничены. Поэтому рабочая группа прямо подчеркнула, что будущие исследования фунда-

ментальной науки о сепсисе сосредоточены на клинически применимых идентификаторах «дисфункции органов» и «дисрегулируемой реакции хозяина» [8].

В монографии «Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение» под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда (2017) представлена терминология и критерии диагностики сепсиса (табл. 1) [9].

Второе крупное сотрудничество между SCCM и ESICM – это Кампания за выживание при сепсисе (The Surviving Sepsis Campaign (SSC)). Официально оформляя свои совместные обязанности перед SSC, лидеры обоих обществ учредили Исследовательский комитет. Первой задачей комитета было определить приоритеты будущих исследований. Обсуждения комитета привели к совместной публикации «Приоритеты исследований кампании по выживанию при сепсисе и септическом шоке» в журналах Critical Care Medicine и Intensive Care Medicine в августе 2018 г. [10, 11]. Первоначальный документ представил широкий обзор приоритетов исследований в нескольких областях интенсивной терапии с выраженным намерением в будущем публиковать отдельные статьи с более подробными описаниями для каждой области.

В оригинальной статье Deutschman CS, Hellman J, Roca RF et al. (2020) несколько представителей рабочей группы с большим клиническим и исследовательским опытом представили глубокий подробный анализ приоритетных направлений по проблеме сепсиса с позиций фундаментальной / трансляционной науки [12]. В этом анализе подробно рассказывается о том, что известно и что неизвестно по основным научным вопросам, определенным рабочей группой в целом: 1) Какие механизмы лежат в основе индуцированной сепсисом клеточной и субклеточной дисфункции? 2) Как сепсис влияет на биоэнергетику и / или метаболизм (как положительная динамика, так и отрицательная)? 3) Как сепсис (и / или подходы, используемые в лечении сепсиса) влияет на изменения фенотипов микробиом и ре-

зультаты их взаимодействия в организме хозяина? 4) Как эпигенетика влияет на патофизиологию сепсиса? 5) Какие механизмы инициируют и способствуют выздоровлению после сепсиса? Каждое из основных направлений исследований обладает высоким трансляционным потенциалом [12, 13].

На сегодняшний день можно констатировать, что предпринятые с 2001 г. попытки повышения надежности диагностики СВР посредством расширения числа признаков, остаются нерешенными из-за основных проблем клинической интерпретации критериев системной воспалительной реакции:

- их низкая специфичность и высокая чувствительность, поскольку до 90 % пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с различной патологией могут иметь признаки СВР;

- природа системного воспаления и структура СПОД на инфекцию и стерильное повреждение принципиально не отличаются;

- различные этапы взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма сопровождаются многовариантными реакциями медиаторного ответа и крайней сложностью детализации статуса у конкретного пациента в конкретный момент времени [9, 12].

Таким образом, в настоящее время не существует «золотого стандарта» диагностических критериев сепсиса, продолжается поиск вспомогательных клинко-лабораторных критериев, которые в полной мере были бы понятны и выполнимы.

#### **Клинко-лабораторные параметры диагностики СВР, сепсиса**

Для первоначальной дифференциальной диагностики СВР инфекционного и неинфекционного генеза рекомендован комплекс клинко-лабораторных параметров, который включает следующие показатели: температура тела более 38,3 °C, тахикардия выше 120 уд/мин, систолическое давление менее 90 мм рт. ст., прокальцитонин > 0,5 нг/мл, число палочкоядерных форм лейкоцитов более 5 %, лимфоцитопения < 0,5 × 10<sup>9</sup>/л, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов > 10, тромбоцито-

Таблица 1

Классификация инфекционного процесса и критерии диагностики сепсиса (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2017) [9]  
Table 1  
Classification of the infectious process and criteria for sepsis diagnostics (Gelfand B.R., et al., 2017) [9]

Патологический процесс Pathologic process	Клинико-лабораторные признаки Clinical and laboratory signs
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) – a systemic response of the body to impaction of various strong stimuli (infection, trauma, surgery and others)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: Температура тела > 38°C или < 36°C ЧСС > 90/мин ЧД > 20/мин или признаки гипервентиляции (PaCO <sub>2</sub> < 32 мм рт. ст.) Лейкоциты крови > 12 × 10 <sup>9</sup> /л или < 4 × 10 <sup>9</sup> /л или незрелых форм > 10 % Presence of two or more sings: Body temperature > 38°C or < 36°C HR > 90/min. RR > 20/min. or sings of hyperventilation (PaCO <sub>2</sub> , 32 mm Hg)
Локальная инфекция Local infection	Пациенты с инфекционным очагом с синдромом или без синдрома СБР и не имеющие проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага Patients with infectious focus with SIRS or without it, without signs of organ and system dysfunction or microbial dissemination from primary focus
Сепсис — синдром СБР инфекционной природы в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов Sepsis – SIRS of infectious origin in combination with acute signs of an injury to tissues and organs	Наличие очага инфекции, синдрома СБР в сочетании с признаками органно-системной дисфункции в 2 и более баллов согласно шкалы SOFA или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов Presence of infection focus, SIRS in combination with signs of organ and system dysfunction with SOFA ≥ 2 or without such sings in presence of remote pyemic foci
Септический шок Septic shock	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания СрАД более 65 мм рт. ст. Sepsis with signs of tissue or organ hypoperfusion, hyperlactatemia (plasma lactate > 2 mmol/l) and arterial hypotonia which is persistent to infusion therapy and requires prescription of catecholamines for maintenance of MAP > 65 mm Hg
<b>Дополнительные дефиниции / Additional infections</b>	
Синдром полиорганной недостаточности/ дисфункции Multiple organ failure/dysfunction syndrome	Дисфункция по двум и более системам органов Dysfunction of two and more organ systems
Рефрактерный септический шок Refractory septic shock	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки Persistent arterial hypotonia despite of adequate infusion and use of inotropic and vasopressor support

пения < 150 × 10<sup>9</sup>/л; лактат выше 2 ммоль/л [8, 9].

Ранее нами были опубликованы исследования, в которых для расширения объема диагностического поиска выраженности СВР, сепсиса обоснована возможность использования определения в крови липополисахаридсвязывающего протеина (ЛПС-СП) [14]. При критических состояниях высокая диагностическая эффективность данного теста (ЛПС-СП (335 мкг/мл, ROC-curve: 0,867 (95% ДИ: 0,792-0,943) в первые трое суток позво-

ляет подтвердить факт инфицирования грамотрицательной микрофлорой в отличие от стандартной микробиологической диагностики (первые положительные результаты лишь на 5-7-е сутки у 58 % явно инфицированных пациентов) [14]. Диагностическая чувствительность и специфичность маркеров воспаления для диагностики сепсиса составила: С-реактивного белка (СРБ) (> 26 мг/дл) – 80 % (ROC-curve: 0,81; p < 0,001). Для прокальцитонина (ПКТ) (> 0,35 нг/мл) диагностическая чувствитель-

ность – 90 %, тогда как специфичность – 43 % (ROC-curve: 0,707; p = 0,006) [15]. Кроме того, значительное снижение концентрации аполипопротеина В (АпоВ) в крови (менее, чем 50 % от нижней границы контрольных значений) связано с максимальным риском развития сепсиса. Высокая диагностическая чувствительность (100 %) порогового уровня АпоВ (< 43,7 мг/дл) позволяет использовать его для оценки генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса [16]. Возможно использование

расчетного показателя — индекса  $ApoA1/ApoB$ , предложенного нами ранее для оценки тяжести состояния пострадавших в острый период политравмы и оценки эффективности лечебных мероприятий [17].

Сочетание определения ЛПС-СП, аполипопротеинов А1 и В, индекса  $ApoA1/ApoB$ , СРБ, ПКТ в сыроворотке крови позволит усилить их прогностическую ценность для оценки выраженности системной воспалительной реакции, тяжести состояния, развития осложнений [17].

В недавно опубликованных исследованиях мы показали возможность использования инновационных гематологических параметров воспаления — активированных нейтрофилов (NEUT-GI — интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI — интенсивность реактивности нейтрофилов) и лимфоцитов (RE-LYMP — реактивные лимфоциты; AS-LYMP — лимфоциты, синтезирующие антитела) у пациентов в критическом состоянии для диагностики сепсиса [18].

Была выявлена значительная связь NEUT-RI ( $p = 0,03$ ) и NEUT-GI ( $p = 0,02$ ) с инфекцией, подтвержденной микробиологически в более поздние сроки. Увеличение значений NEUT-RI на 10 FI было связано с увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 1,9; доверительный интервал 95%; 1,1-3,6). При этом абсолютное увеличение значения NEUT-GI на 10 SI было связано с менее значительным увеличением вероятности развития инфекции (относительный риск 2,7; доверительный интервал 95%; 1,1-6,6) [19].

В другом исследовании мы обнаружили значительное увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела AS-LYMP, в 6 раз ( $p < 0,001$ ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, вызванной штаммом вируса SARS-CoV-2, что является признаком клеточно-опосредованной или гуморальной иммунной реакции на патогены [20]. По-видимому, мониторинг статуса активации нейтрофилов

(NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) может быть использован в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции.

Для подтверждения этого предположения мы использовали ретроспективные данные, опубликованные ранее, гематологических параметров воспаления от двух разных когорт инфицированных пациентов: 1) пациентов с сепсисом, подтвержденным микробиологически [19], и 2) пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией, вызванной штаммом вируса SARS-CoV-2 [20]. Эти две когорты различались типом возбудителя. Обоснованием использования данных активации клеточных популяций лейкоцитов от двух разных когорт служит факт значительного увеличения статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) у пациентов с сепсисом [19], а также выраженного увеличения активации лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) у пациентов с COVID-19 [20].

**Цель исследования** — оценить клинические, метаболические проявления, статус активации клеточных популяций лейкоцитов при генерализованном воспалении в дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» на 550 коек (г. Ленинск-Кузнецкий).

Первая когорта состояла из ретроспективно включенных взрослых пациентов с сепсисом ( $n = 18$ ; политравма, пневмония, перитонит, флегмона, эндобронхит, нагноение травм, остеомиелит и т. д.) в соответствии с критериями Сепсис-3 [8], поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в период с января 2018 по декабрь 2019 г. Пациенты были включены в исследование в случае установления источника инфекции и его микробиологическом подтверждении, а также при

обнаружении микроорганизмов в стерильных в норме тканях.

Вторая когорта была ретроспективно сформирована из ранее опубликованного исследования взрослых пациентов ОРИТ с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией ( $n = 29$ ) в период с июля по декабрь 2020 г. Учет случаев осуществлен на дату регистрации сведений о положительном тесте на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Степень тяжести новой коронавирусной инфекции оценивали согласно «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 9 от 1.10.2020».

Информированное согласие пациентов (или их близких родственников, в случае ограниченной способности больного к общению) было получено в обоих исследованиях и соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации (2013 г.), «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Эти исследования были одобрены этическим комитетом ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» г. Ленинск-Кузнецкий.

Клинические данные для пациентов в обеих когортах были получены из электронной истории болезни базы данных Медицинской Информационной Системы (МИС) центра на дату микробиологического подтверждения источника инфекции (1-я когорта) и получения положительного результата РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (2-я когорта).

Для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 использовали образцы, полученные из назальных и / или назофарингеальных мазков, для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией наборами реагентов «Вектор-ПЦР-2019-nCoV-RG» по ТУ 21.20.23-088-05664012-2020 (г. Новосибирск, пос. Кольцово).

Анализировали демографические данные (возраст, пол), коморбидный статус (сопутствующие заболе-

вания). Для клинической характеристики пациентов и оценки органической дисфункции была использована шкала SOFA. Оценивали показатели продолжительности пребывания и летальность в ОРИТ.

Программа исследования была реализована с применением лабораторных методов исследования.

Образцы периферической венозной крови, собранные в пробирки с антикоагулянтом К<sub>3</sub>ЭДТА (Becton Dickinson), исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Япония). Оценивали основные параметры, включающие подсчет лейкоцитов, абсолютного и относительного количества нейтрофилов, незрелых гранулоцитов (IG), а также расширенные параметры воспаления (NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI – интенсивность реактивности нейтрофилов; RE-LYMP – подсчет реактивных лимфоцитов; AS-LYMP – подсчет лимфоцитов, синтезирующих антитела). Скорость оседания эритроцитов определяли методом Вестергрена.

В одновременно полученных образцах сыворотки крови определяли С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (PCT) на аналитической модульной платформе «Cobas 6000 SWA» (Швейцария). D-димер определяли на автоматизированной системе гемостаза «STA Compact Max» (Франция).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук версии 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS).

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических величин (M) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD), в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана, (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (IQR) (LQ – 25%, UQ – 75% квантили). Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова – Смирнова.

Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера и  $\chi^2$ -тест. Критический уровень значимости ( $\alpha$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При  $p < 0,05$  различия считали значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая характеристика двух исследуемых когорт

Между когортами отмечались различия по возрасту, пациенты с сепсисом (1-я когорта) были в 1,8 раза моложе по сравнению с пациентами 2-й когорты ( $p < 0,04$ ), в обеих когортах большинство были мужчины (табл. 2).

Оценка категорий коморбидности показала отсутствие значимых различий в исследуемых когортах, наиболее частыми заболеваниями были гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания почек. В первой когorte пациентов наличие онкологических заболеваний отмечали в 2,7 раза чаще, чем у пациентов второй когорты ( $p < 0,04$ ) (табл. 2).

В сравниваемых когортах показатель органной недостаточности SOFA статистически не отличался. В 1-й когorte пациентов определяли значительно увеличение количества зафиксированных проявлений бактериемии на 55 % больше по отношению к пациентам во 2-й когorte ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

У пациентов 1-й когорты отмечали увеличение длительности пребывания в ОРИТ в среднем на 33 % ( $p < 0,03$ ) по отношению к пациентам 2-й когорты (табл. 1).

Определены причины летальных исходов. Наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов исследуемых когорт были сердечно-легочные осложнения (40 %), полиорганная недостаточность (47 %).

### Гематологические параметры и маркеры воспаления в исследуемых когортах

Характеристика лабораторных параметров у пациентов в исследу-

емых когортах представлена в таблице 3.

В первой когorte пациенты с сепсисом имели повышенный уровень лейкоцитов в крови (в 2,75 раза выше) по сравнению со значением этого показателя у пациентов второй когорты (COVID-19) ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). Показатель СОЭ у пациентов 1-й когорты практически в 2 раза был выше, чем у пациентов 2-й когорты ( $p < 0,05$ ).

О наиболее выраженном генерализованном проявлении системной воспалительной реакции у пациентов с сепсисом (1-я когорта) свидетельствовало значительное увеличение в крови концентрации ПКТ (в 4 раза,  $p < 0,001$ ), СРБ (в 1,85 раза,  $p < 0,001$ ), D-димера (в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (2-я когорта) (табл. 3).

На рисунках представлены изменения расширенных параметров воспаления гематологического анализа у пациентов с сепсисом (рис. 1) и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рис. 2).

Оценка функциональной активности лейкоцитов с помощью гематологического анализа расширенных параметров воспаления показала, что развитие воспалительной реакции у пациентов с сепсисом характеризовалось значительным увеличением значений таких показателей, как реактивность нейтрофилов NEUT-RI в 1,55 раза ( $p < 0,05$ ), гранулярность нейтрофилов NEUT-GI в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), количество незрелых гранулоцитов IG в 12,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с значениями у пациентов 2-й когорты (табл. 3). Наряду с этим у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (2-я когорта) было обнаружено выраженное увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела, AS-LYMP (в 25 раз,  $p < 0,001$ ) по отношению к значениям 1-й когорты. При этом уровень общего количества реактивных лимфоцитов RE-LYMP находился в пределах нормальных диапазонов значений этого показателя у пациентов исследуемых когорт (табл. 3).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с сепсисом (1 когорта) и новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией (2 когорта)

Table 2

Clinical characteristics of patients with sepsis (cohort 1) and new coronaviral infection COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia (cohort 2)

Когорты пациентов (n) Patients' groups (n)	1 когорта Сепсис (18) Cohort 1 Sepsis (18)	2 когорта COVID-19 (29) Cohort 2 COVID-19 (29)	p
Возраст, лет, Me (IQR) / Age, years, Me (IQR)	63 (57-66)	68 (55-75)	0.04**
Пол, женщины, n (%) / Sex, female, n (%)	5 (27.8)	11 (37,9)	0.4*
Коморбидность (сопутствующие заболевания), % <sup>1</sup> : Comorbidity (concurrent diseases), % <sup>1</sup> :			
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic cardiac failure	3 (16.7)	7 (24.1)	0.8*
Гипертоническая болезнь / Hypertonic disease	9 (50)	11 (37.9)	0.2*
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	2 (11.1)	2 (6.9)	0.8*
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	6 (33.3)	7 (24.1)	0.6*
Заболевания печени / Liver diseases	0 (0)	2 (3.7)	0.8*
Заболевания почек / Renal diseases	4 (22.2)	8 (27.6)	0.2*
Онкологические заболевания / Oncologic diseases	8 (44.4)	3 (10.3)	0.04*
Оценка органной недостаточности, SOFA, Me (IQR) Estimation of organ failure, SOFA, Me (IQR)	6 (6-10)	12 (7-13)	0.2**
Бактериемия, n (%) / Bacteremia, n (%)	14 (77.8)	9 (31)	< 0.001**
Длительность пребывания в ОРИТ, дни, n (%) / ICU stay, days, n (%)	12 (7-15)	9 (6-15)	0.03**
Летальность, n (%) / Mortality, n (%)	4 (22.2)	10 (34.8)	0.1*

Примечание: M (SD) – среднее значение (квадратичное отклонение); Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс;

\* точный критерий Фишера и  $\chi^2$ -тест; \*\* U-критерий Манна–Уитни; <sup>1</sup>Процентное соотношение для каждого наименования коморбидности рассчитано с учетом всех сопутствующих заболеваний у каждого пациента в группе.Note: M (DS) – mean (standard deviation); Me – median, (IQR) – interquartile range; \* – Fisher's exact test and  $\chi^2$ -test; \*\* – Mann-Whitney's U-test; <sup>1</sup> percentage for each point of comorbidity calculated with consideration of all concurrent diseases in each patient in the group.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании, основной целью которого явилось определение выраженности генерализованного воспаления у пациентов с учетом этиологии инфекционного (бактериальной и вирусной) процесса, показано, что и сепсис (микробиологически подтвержденный), и новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложненная внебольничной пневмонией, сопровождаются каскадом патологических процессов, связанных с активацией системной воспалительной реакции.

В двух разных когортах инфицированных пациентов, отличающихся типом патогена (бактериальным и вирусным), мы обнаружили различную степень активации клеточных популяций лейкоцитов (нейтрофилов и лимфоцитов). Так, у пациентов с бактериальной инфекцией развитие воспалительной

реакции, сепсиса характеризовалось выраженной повышенной активацией нейтрофилов, что проявлялось увеличением интенсивности реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI), а также увеличением количества незрелых гранулоцитов (IG) (рис.1). Эти данные предполагают, что первоначально устойчивый воспалительный ответ организма на инфекционный патоген может расцениваться как положительный эффект и способствовать выживаемости пациентов [19].

Кроме того, мы обнаружили, что при вирусной инфекции (в нашем случае COVID-19) у пациентов отмечали значительное увеличение уровня лимфоцитов, синтезирующих антитела AS-LYMP, в 6 раз ( $p < 0,001$ ) в крови по сравнению с значением у пациентов с бактериальной инфекцией (рис. 2). По-видимому, полученные при выполнении гематологического анализа

высокие значения флуоресценции различных клеточных популяций лейкоцитов – нейтрофилов и лимфоцитов, могут свидетельствовать, с одной стороны, о клеточно-опосредованной реакции, с другой стороны – о гуморальной иммунной реакции на различные патогены, соответственно, бактерии и вирусы [20].

Сочетание гематологических параметров воспаления активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) и лимфоцитов (AS-LYMP и RE-LYMP) позволяет получить дополнительную информацию о клеточной активации врожденной и адаптивной иммунной реакции, что позволяет дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции.

Представленное исследование носит ретроспективный характер с небольшим количеством наблюдений, в дальнейшем необходимо оценить в динамике изменения ге-

Таблица 3

Характеристика лабораторных параметров у пациентов с сепсисом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной внебольничной пневмонией

Table 3

Characteristics of patients with sepsis with new coronaviral infection COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia

Лабораторные показатели Laboratory measures	Диапазон нормальных значений Reference range	1 Когорта (сепсис) n = 18 Cohort 1 (sepsis) n = 18	2 когорта (COVID-19) n = 29 Cohort 2 (COVID-19) n = 29	P*
		Me (IQR)	Me (IQR)	
Уровень лейкоцитов в крови ( $\times 10^9/\text{л}$ ) White blood cell count ( $\times 10^9/\text{l}$ )	4.0-10.6	22 (18-34)	8 (7-16)	< 0.01
СОЭ (метод Вестергрена), мм/ч ESR (Westergren's method), mm/h	0-15	75 (30-120)	40 (10-95)	< 0.05
<b>Гематологические параметры воспаления (клеточные популяции)</b> <b>Hematological parameters (cellular populations):</b>				
Общее количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP), % General count of reactive lymphocytes (RE-LYMP), %	0-5	0.6 (0.2-1.4)	6 (0.2-10.2)	1.0
Лимфоциты синтезирующие антитела (AS-LYMP), % Antibody synthesizing lymphocytes (AS-LYMP), %	0	0.1 (0-0.3)	2.5 (0.2-8)	< 0.001
Интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), FI Neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI), FI	35-55	82 (60-112)	53 (50-58)	< 0.05
Интенсивность зернистости нейтрофилов (NEUT-GI), SI Neutrophil granulation intensity (NEUT-GI), SI	134-163	170 (163-180)	140 (130-156)	< 0.05
Незрелые гранулоциты (IG), % Immature granulocytes (IG), %	0-0.6	15 (7-28)	1.2 (0.1-3.2)	< 0.001
Прокальцитонин, ПКТ, нг/мл / Procalcitonin, PCT, ng/ml	< 0.5	2 (1-5)	0.5 (0.4-0.8)	< 0.001
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	0-5	120 (70-240)	65 (43-170)	< 0.001
D-димер, мкг/мл / D-dimer, $\mu\text{g/ml}$	$\leq 0,5$	4.2 (0.8-9.5)	1.7 (1.3-2.2)	< 0.001

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; \* U-критерий Манна–Уитни.

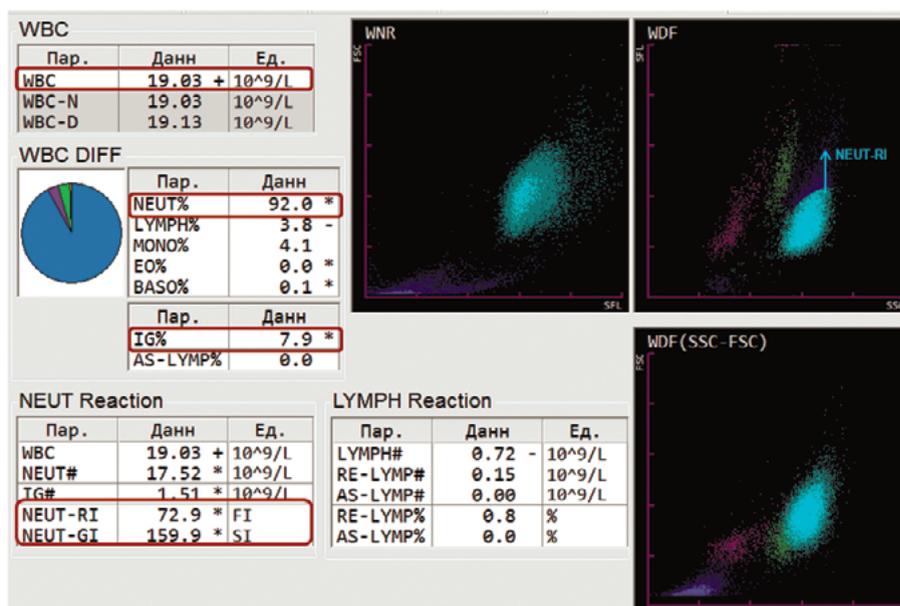
Note: Me – median, (IQR) – interquartile range; \* Mann–Whitney's U-test.

### Рисунок 1

Скаттерграмма гематологических параметров воспаления, характеризующая распределение активированных клеточных популяций лейкоцитов у пациента Ш. (77 лет) с сепсисом

#### Figure 1

Scattergram of hematological parameters of inflammation which characterize the distribution of activated cellular populations of leukocytes in the patient Sh. (age of 77) with sepsis



#### Примечание:

гематологический анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Япония), по оси X боковое рассеяние (SSC), по оси Y боковая флуоресценция (SFL). Активированные нейтрофилы – показатель NEUT-RI, характеризуемый повышенной интенсивностью флуоресценции, голубого цвета.

Note: hematological analyzer Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Japan); axis X – side scattering (SSC); axis Y – side fluorescence (SFL). Activated neutrophils – NEUT-RI characterized by high intensity of fluorescence, of blue color.

## Рисунок 2

Скаттерограмма гематологических параметров воспаления, характеризующая распределение активированных клеточных популяций лейкоцитов у пациента Е. (58 лет) с COVID-19

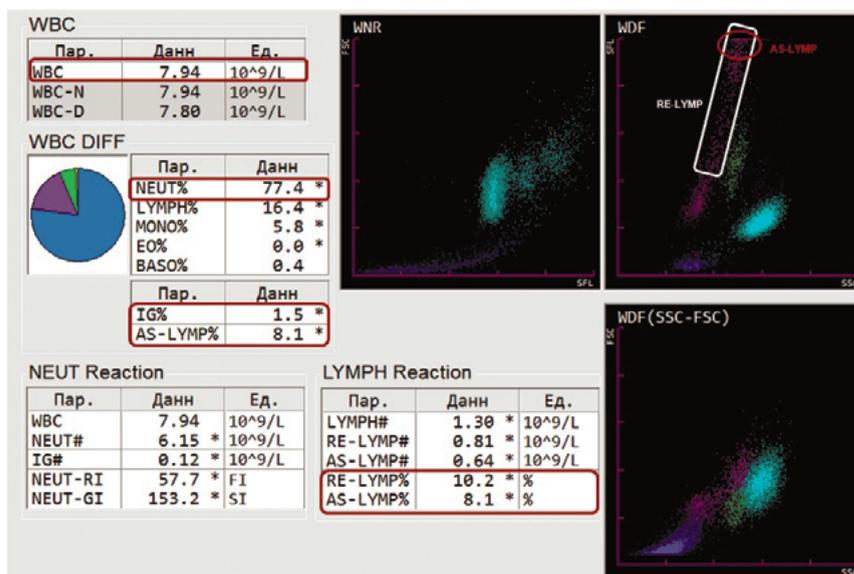
## Figure 2

Scattergram of hematological parameters of inflammation which characterize the distribution of activated cellular populations of leukocytes in the patient E. (age of 580 with COVID-19

**Примечание:** гематологический анализатор Sysmex XN-1000

(Sysmex Co., Япония), по оси X боковое рассеяние (SSC), по оси Y боковая флуоресценция (SFL). Реактивные лимфоциты – показатель (RE-LYMP), лимфоциты, синтезирующие антитела – показатель (AS-LYMP), характеризуемый повышенной интенсивностью флуоресценции, сиреневого цвета.

**Note:** hematological analyzer Sysmex XN-1000 (Sysmex Co., Japan); axis X – side scattering (SSC); axis Y – side fluorescence (SFL). Reactive lymphocytes (RE-LYMP), antibody synthesizing lymphocytes (AS-LYMP) characterized by high intensity of fluorescence, of lavender color.



матологических параметров воспаления, биомаркеров с учетом лечебных мероприятий на до- и госпитальном этапах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP) может быть использован в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции. Для бактериальной инфекции характерно увеличение функциональной активности нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), тогда

как наличие вирусной инфекции может сопровождаться увеличением функциональной активности лимфоцитов (AS-LYMP, RE-LYMP).

Рутинное и регулярное измерение количественных показателей функциональной активности различных популяций лейкоцитов при выполнении общего анализа крови на гематологическом анализаторе делает его привлекательным и универсально доступным инструментом для характеристики выраженности системной воспалительной реакции, тяжести состояния, развития осложнений с учетом этиологии инфекционного процесса.

Определение гематологических параметров воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, AS-LYMP, RE-LYMP, IG) с отчетливым нормальным диапазоном значений доступно с учетом современной лабораторной инфраструктуры.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med.* 1989; 17(5): 389-393.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6): 1644-1655. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
- Society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6): 864-874.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995; 23(10): 1638-1652. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007
- Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin.* 2000; 16(2): 353-366. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70114-7
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4): 1250-1256.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2): 580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

9. Bagnenko SF, Baybarina EN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, Belykh AN, Buslaeva GN et al. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment: the manual. Edited by Gelfand R. Russian Academy of Specialists in Surgical Infections. 4th edition revised and updated. Moscow: medical Information Agency (MIA). 2017; 406 p. Russian (Багненко С.Ф., Байбарина Е.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Белых А.Н., Буслеева Г.Н. и др. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство /под ред. кад. РАН Б.Р. Гельфанда; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ). 4-е изд., доп. и перераб. Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2017. 406 с.)
10. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving Sepsis Campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2018; 46(8): 1334-1356. doi: 10.1097/CCM.0000000000003225
11. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018; 44(9): 1400-1426. doi: 10.1007/s00134-018-5175-z
12. Deutschman CS, Hellman J, Ferrer Roca R, De Backer D, Coopersmith CM. The surviving sepsis campaign: basic. *Crit Care Med.* 2020; 48(8): 1217-1232. doi: 10.1097/CCM.0000000000004408
13. Osuchowski MF, Ayala A, Bahrami S, Bauer M, Boros M, Cavailon JM, et al. Minimum quality threshold in pre-clinical sepsis studies (MQTiPSS): an international expert consensus initiative for improvement of animal modeling in sepsis. *Shock.* 2018; 50(4): 377-380. doi: 10.1097/SHK.0000000000001212
14. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YA. Dynamics of the lipopolysaccharide-binding protein and blood lactate of the patients with polytrauma. *The general critical care medicine.* 2014; 10(5): 18-26. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А. Динамика липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в крови пациентов с политравмой //Общая реаниматология. 2014. Т. 10, № 5. С. 18-26.)
15. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA, Agalaryan Akh. The prognostic value of the inflammation markers, lipopolysaccharide-binding protein and blood lactate in the sepsis development in patients with polytrauma. *Polytrauma.* 2014; (3): 15-23. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А. Агаларян А.Х. Прогностическая значимость маркеров воспаления, липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в развитии сепсиса у пациентов с политравмой // Политравма. 2014. № 3. С. 15-23.)
16. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV, Zhevlakova YuA. Predictive significance of apolipoproteins A1 and B (apoA1 and apoB) in development of sepsis in patients with polytrauma. *Polytrauma.* 2016; (4): 15-22. Russian (Устьянцева И. М., Хохлова О. И., Петухова О. В., Жевлакова Ю. А. Прогностическая значимость аполипротеинов А1 И В (апоА1 И апоВ) в развитии сепсиса у пациентов с политравмой //Политравма. 2016. № 4. С. 15-22.)
17. Agadzhanian VV, Ustyantseva IM, Pronskikh AA, Novokshonov AV, Agalaryan AKh. Polytrauma. Septic complications. Novosibirsk: Nauka Publ., 2005. 391 p. Russian (Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А., Новокшоных А.В., Агаларян А.Х. Политравма. Септические осложнения. Новосибирск: Наука, 2005. 391 с.)
18. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Goloshumov NP, Agadzhanian VV. Innovative laboratory techniques in sepsis diagnosis. *Polytrauma.* 2018; (1): 52-59. Russian (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Голошумов Н.П., Агаджанян В.В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса //Политравма. 2018. № 1. С.52- 59.)
19. Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. A relationship of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) with risk of infection in polytrauma. *Polytrauma.* 2019. (3): 6-15. Russian (Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) с риском развития инфекции при политравме //Политравма. 2019. № 3. С. 6-15.)
20. Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Guselnikov YuA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. SARS-COV-2. Inflammation markers. *Polytrauma.* 2020; 4: 35-43. Russian (Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. SARS-COV-2. Маркеры воспаления //Политравма. 2020. № 4. С. 35-43.)

#### Сведения об авторах:

**Устьянцева И.М.**, д.б.н., профессор, заместитель главного врача по клинической лабораторной диагностике, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия; профессор кафедры медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Зинченко М.А.**, врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

**Кулагина Е.А.**, врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

**Алиев А.Р.**, врач клинической лабораторной диагностики, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

**Агаджанян В.В.**, д.м.н., профессор, советник главного врача, ГАУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров», г. Ленинск-Кузнецкий, Россия.

#### Information about authors:

**Ustyantseva I.M.**, doctor of biological sciences, professor, deputy chief physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia; professor at department of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

**Zinchenko M.A.**, physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

**Kulagina E.A.**, physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

**Aliev A.R.**, physician of clinical laboratory diagnostics, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

**Agadzhanian V.V.**, MD, PhD, professor, chief physician's advisor, Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russia.

**Адрес для переписки:**

**Устьянцева** И.М., ГАУЗ ККЦОЗШ, ул. 7 микрорайон, № 9, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровская область, Россия, 652509

Тел: +7 (384-56) 2-38-88

E-mail: irmaust@mail.ru

**Статья поступила в редакцию:** 03.08.2021

**Рецензирование пройдено:** 25.08.2021

**Подписано в печать:** 01.09.2021

**Address for correspondence:**

Ustyantseva I.M., Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection, 7th district, 9, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo region, Russia, 652509

Tel: +7 (384-56) 2-38-88

E-mail: irmaust@mail.ru

**Received:** 03.08.2021

**Review completed:** 25.08.2021

**Passed for printing:** 01.09.2021

